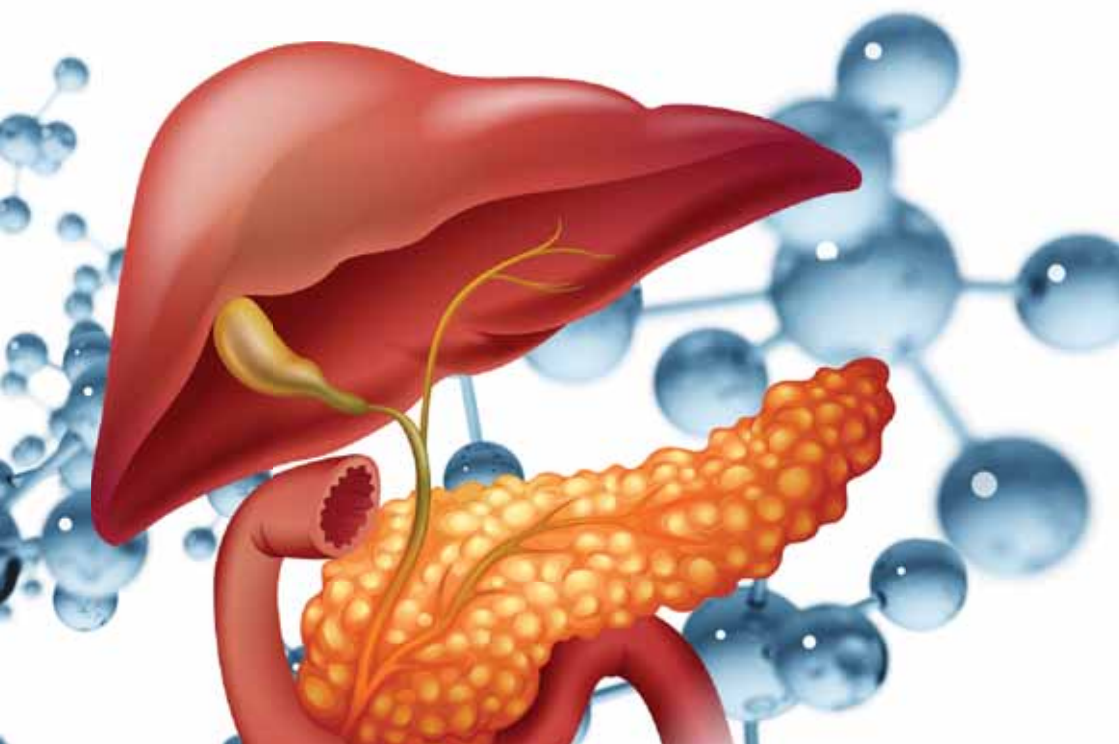


*Н.Б. Губергриц, Н.Е. Моногарова,  
Т.Л. Можина, А.Е. Клочков, Н.В. Беляева,  
Г.М. Лукашевич, П.Г. Фоменко, А.А. Бурка*

# ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: СКОВАННЫЕ ОДНОЙ ЦЕПЬЮ



Москва, 2021

Н.Б. Губергриц, Н.Е. Моногорова, Т.Л. Можина, А.Е. Клочков,  
Н.В. Беляева, Г.М. Лукашевич, П.Г. Фоменко, А.А. Бурка

ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ  
И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ  
ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:  
СКОВАННЫЕ ОДНОЙ ЦЕПЬЮ

*Монография*

Москва  
2021

УДК 616.633.931:[616.36-003.826-092-08+616.37-003.826-092-08]  
ББК 54.135.1,4-2-5+54.136,4-2-5  
Ж52

Желчные кислоты и неалкогольная жировая болезнь печени и поджелудочной железы: сквантные одной цепью: [монография] / [Н.Б. Губергриц и др.]. – М.: Прима Принт, 2021. – 124 с.: цв. ил. – ISBN 978-5-6044392-6-5.

I. Губергриц Наталья Борисовна.

В монографии представлен патогенез неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы, показана роль желчных кислот, ожирения, инсулинорезистентности в формировании данных заболеваний. Проанализированы сведения о роли физической активности, снижения массы тела при этих патологиях. Даны рекомендации по питанию с вариантами гипокалорийных диет. Обосновано применение урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы. Особое внимание уделено Урсофальку – референтному препарату урсодезоксихолевой кислоты. Описаны фармакологические свойства и клиническая эффективность Урсофалька, представлены схемы лечения Урсофальком при различных заболеваниях. Также показано место псиллиума (препарат Мукофальк) и Закофалька в лечении неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы.

Рецензенты:

**Я.С. Циммерман** – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, почетный профессор Российской гастроэнтерологической ассоциации и Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера, действительный член Нью-Йоркской академии наук, лауреат Строгановской премии в номинации «За выдающиеся научные достижения», лауреат врачебной премии им. доктора Ф.Х. Граля, лауреат научной премии 1-й степени им. профессора П.А. Ясницкого, лауреат премии РАМН по терапии и гастроэнтерологии им. академика В.Х. Василенко, почетный гражданин г. Перми.

Е.Ю. Плотникова – доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии, постдипломной подготовки врачей и ВСО, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО КемГМУ (Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет») Минздрава России, научный руководитель Кузбасского гепатологического центра.

УДК 616.633.931:[616.36-003.826-092-08+616.37-003.826-092-08]  
ББК 54.135.1,4-2-5+54.136,4-2-5

ISBN 978-5-6044392-6-5

© Коллектив авторов, 2021

## СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений .....	4
Неалкогольная жировая болезнь печени .....	6
Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы .....	12
Патогенез неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы .....	16
Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы, метаболический синдром, сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени.....	25
Желчные кислоты и неалкогольная жировая болезнь печени: тесные взаимосвязи.....	26
Фарнезоидный X-рецептор – типичный лиганд для желчных кислот.....	28
<i>Лечение</i> .....	30
Модификация образа жизни и питания .....	31
Как облегчить переносимость диетотерапии и тем самым улучшить комплаенс?.....	40
Физические нагрузки .....	53
Медикаментозное лечение неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы.....	58
Урсодезоксихолевая кислота при неалкогольной жировой болезни печени .....	59
Урсодезоксихолевая кислота и поджелудочная железа .....	77
Какой препарат урсодезоксихолевой кислоты является оптимальным? .....	82
Мукофальк в лечении гипер- и дислипидемии.....	96
Мукофальк при сахарном диабете и инсулинорезистентности .....	100
Мукофальк – пребиотик.....	101
Мукофальк при неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы .....	103
Закофальк в лечении неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы .....	103
Заключение .....	108
Литература .....	108
Для заметок.....	122

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

<b>АД</b>	– артериальное давление
<b>АЛТ</b>	– аланинаминотрансфераза
<b>АСТ</b>	– аспаратаминотрансфераза
<b>ГПП-1</b>	– глюкагоноподобный пептид-1
<b>ГЦК</b>	– гепатоцеллюлярная карцинома
<b>ДИ</b>	– доверительный интервал
<b>ДХК</b>	– дезоксихолевая кислота
<b>ЖК</b>	– желчные кислоты
<b>ЖКБ</b>	– желчнокаменная болезнь
<b>ИЛ</b>	– интерлейкин
<b>ИМТ</b>	– индекс массы тела
<b>ИР</b>	– инсулинорезистентность
<b>КЖК</b>	– короткоцепочечные жирные кислоты
<b>ЛПВП</b>	– липопротеиды высокой плотности
<b>ЛПНП</b>	– липопротеиды низкой плотности
<b>ЛПОНП</b>	– липопротеиды очень низкой плотности
<b>ЛХК</b>	– литохолевая кислота
<b>МС</b>	– метаболический синдром
<b>НАЖБП</b>	– неалкогольная жировая болезнь печени
<b>НАЖБПЖ</b>	– неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы
<b>НАСГ</b>	– неалкогольный стеатогепатит
<b>ОР</b>	– относительный риск
<b>ПВ</b>	– пищевые волокна
<b>ПЖ</b>	– поджелудочная железа
<b>РКИ</b>	– рандомизированное контролируемое исследование
<b>СД</b>	– сахарный диабет
<b>СЖК</b>	– свободные жирные кислоты
<b>СИБР</b>	– синдром избыточного бактериального роста
<b>ТГ</b>	– триглицериды
<b>УДХК</b>	– урсодезоксихолевая кислота
<b>ФНО-альфа</b>	– фактор некроза опухоли-альфа
<b>ХБП</b>	– хроническая болезнь почек
<b>ХДХК</b>	– хенодесоксихолевая кислота

<b>ХК</b>	– холевая кислота
<b>ХС</b>	– холестерин
<b>ASBT</b>	– апикальный натрий-зависимый транспортер
<b>BSEP</b>	– bile salt export pump (экспортирующая помпа солей желчных кислот)
<b>DASH</b>	– диетические рекомендации для контроля артериальной гипертензии
<b>FXR</b>	– фарнезоидный X-рецептор
<b>GLP-1</b>	– глюкагоноподобный пептид-1
<b>HbA1c</b>	– гликозилированный гемоглобин
<b>PPAR</b>	– рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором
<b>SHP</b>	– малый гетеродимерный партнер
<b>SREBP-1</b>	– стерол-регулирующий элемент-связывающий протеин-1
<b>TGR5</b>	– рецептор, сопряженный с Такеда-G-белком

Распространенность ожирения, а также ассоциированных с ним сахарного диабета (СД) и других метаболических заболеваний, в т. ч. неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы (НАЖБПЖ), за последние два десятилетия резко возросла. В 2014 году ожирением страдали примерно 600 миллионов пациентов, на долю которых приходилось 13% взрослого населения во всем мире [123, 203], причем доля тучных мужчин за последние 40 лет утроилась, а женщин – удвоилась. С 1980 года глобальная распространенность морбидного ожирения (т. е. с индексом массы тела (ИМТ) >40 кг/м<sup>2</sup>) почти удвоилась [203].

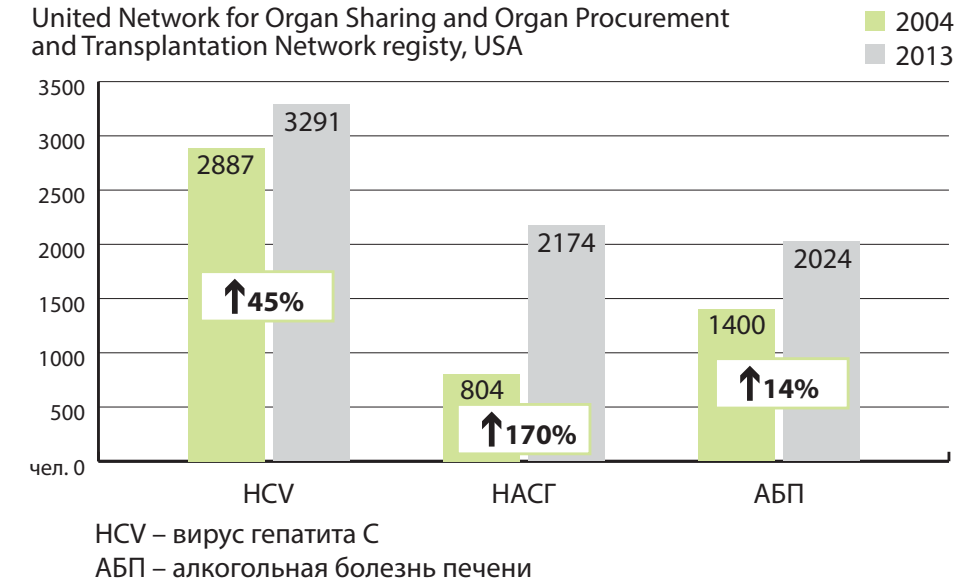
## НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Наряду с ожирением, достигшим в XXI веке масштабов пандемии, увеличивается и заболеваемость НАЖБП, характеризующейся печеночным стеатозом, инсулинорезистентностью (ИР) и часто сопутствующим преддиабетом или СД [43].

Более тяжелой формой НАЖБП, сопровождающейся дольковым воспалением, некрозом гепатоцитов и, как правило, фиброзом, является неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и формирующиеся на его фоне фиброз и цирроз печени, в результате чего НАСГ является второй по частоте причиной трансплантации печени в США (рис. 1) [18, 107, 143, 202].

Фактическая распространенность НАЖБП точно неизвестна в связи с отсутствием высоконадежных диагностических анализов крови и неинвазивных визуализирующих методов. НАЖБП поражает около одной трети взрослого населения [86]. Так, в исследованиях с использованием магнитно-резонансной томографии и спектроскопии заболеваемость НАЖБП среди населения в целом составила 34%, хотя при обследовании пациентов с ожирением она оказалась гораздо выше [194]. Даже при нормальных значениях печеночных трансаминаз наличие СД 2-го типа дополнительно увеличивает риск развития НАСГ у пациентов с ожирением, хотя достоверных данных о его истинной распространенности нет.

### Рисунок 1. Изменения в листе ожидания трансплантации печени, США (по Wong R.J. et al., 2015 [202])



В сравнительно небольшом исследовании 103 пациентов с СД 2-го типа и нормальными значениями трансаминаз частота НАЖБП составила 50%, причем более чем у половины из них был выявлен НАСГ [134, 135]. В большом популяционном исследовании с участием более трех тысяч человек среднего возраста из Роттердама, которым проводились ультразвуковой скрининг и транзиторная эластография, было показано, что 17,2% пациентов с СД 2-го типа имели выраженный фиброз печени [92]. Это очень тревожный факт, поскольку повышенная заболеваемость и смертность при НАСГ от цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и сердечно-сосудистых заболеваний тесно связаны с тяжестью фиброза печени [18].

НАЖБП – мультидисциплинарная проблема, т. к. она заключается не только в изменении структуры и функциональной активности гепатоцитов, но и отрицательно влияет на состояние других органов и систем. Мужчины и женщины с ожирением, НАЖБП имеют значительно более высокий риск развития СД 2-го типа [44, 49], а также целого ряда других метаболических заболеваний, которые повышают риск сердечно-сосудистой патологии. По данным Международной федерации диабета, в 2015 году СД страдали 415 мил-

лионов пациентов (1 из 11 взрослых), из них 90-95% имели СД 2-го типа. По прогнозам экспертов, это количество к 2040 году достигнет 642 миллионов [183].

Каковы же патогенетические механизмы развития СД 2-го типа при ожирении? Инсулин в норме ингибирует выработку глюкозы в печени и тем самым поддерживает нормальную концентрацию глюкозы в крови (рис. 2 а). Если инсулиновые рецепторы печени резистентны к инсулину, как при НАЖБП, инсулин не может нормально тормозить выработку глюкозы в печени. Это приводит к незначительной гипергликемии, которая стимулирует секрецию инсулина, тем самым вызывая гиперинсулинемию. Инсулин в норме также ингибирует образование частиц липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) (которые несут большую часть триглицеридов (ТГ) в крови), сохраняя нормальные концентрации ТГ в сыворотке. Если печень устойчива к инсулину, его способность ингибировать высвобождение ТГ из печени в кровоток нарушается, что приводит к гипертриглицеридемии и низкой концентрации холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (рис. 2 б).

Риск развития СД 2-го типа зависит от степени повреждения гепатоцитов при НАСГ. Метаанализ 17 проспективных исследований показал, что чем выше уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ), тем выше риск СД [94]. В этих исследованиях участвовали 60359 человек, в т. ч. 3890 пациентов с СД 2-го типа. Относительный риск СД увеличивался на 16% на каждые 5 МЕ повышения АЛТ. Аспартатаминотрансфераза (АСТ) значительным предиктором не являлась.

Степень стеатоза печени влияет на риск СД 2-го типа даже независимо от ИМТ [63, 207]. По мнению Fan Y. et al., 2016 [60], НАЖБП является независимым фактором риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 3). К такому выводу авторы пришли на основании результатов метаанализа 11 обсервационных исследований, дизайн которых предполагал выявление у больных НАЖБП эндотелиальной дисфункции. Сравнив значения такого показателя здоровья сосудов, как поток-опосредованное расширение плечевой артерии у больных НАЖБП и здоровых лиц, исследователи установили, что жировой гепатоз ассоциирован с существенным уменьшением этого показателя. Следует отметить,

## Рисунок 2. Чувствительность к инсулину и продукция глюкозы, а также ЛПОНП (по Yki-Jarvinen H., 2014, 2017 [207, 208])

### а) чувствительность к инсулину и продукция глюкозы

#### Нормальная чувствительность к инсулину



Нормальная ингибция инсулином продукции глюкозы

#### ИР и увеличение содержания жира в печени (НАЖБП)



Нарушение ингибции инсулином продукции глюкозы

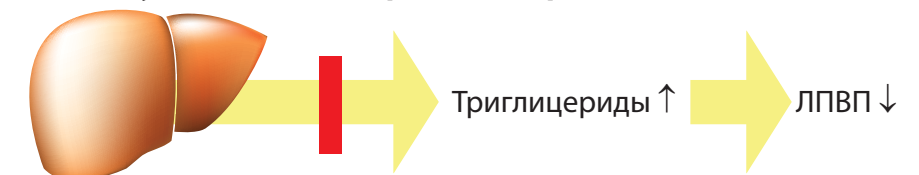
### б) чувствительность к инсулину и продукция ЛПОНП

#### Нормальная чувствительность к инсулину



Нормальная ингибция инсулином печеночной продукции ЛПОНП

#### ИР и увеличение содержания жира в печени (НАЖБП)



Нарушение ингибции инсулином продукции ЛПОНП

что наиболее значимое снижение поток-опосредованного расширения плечевой артерии имело место у больных НАСГ и у пациентов с ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>. Помимо ухудшения состояния плечевых артерий, НАЖБП также провоцирует появление атеросклеротических бляшек в сонных артериях.



**Рисунок 3. Схема, иллюстрирующая некоторые механизмы патогенеза НАЖБП (по Scorletti E. et al., 2011, 2017 [157, 158])**



Ожирение, неправильное питание, СД 2-го типа способствуют развитию НАЖБП, которая влияет на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

СРБ – С-реактивный белок; ДИ-П ФК – ди-пальмитоил фосфатидная кислота; ДАГ – диацилглицерол

Такие же неутешительные данные приводятся в работе Cai J. et al., 2015 [39]. Выполнив метаанализ 9 исследований, ученые обнаружили, что у пациентов с жировым гепатозом толщина комплекса интима-медиа сонных артерий на 0,16 мм больше, а вероятность появления атеросклеротических бляшек в этих гемодинамически значимых сосудах в 3,73 раза выше, чем в контрольной группе. В отличие от других исследователей, проводивших анализ связи между НАЖБП и ожирением, кардиоваскулярной патологией, Madan S.A. et al., 2016 [108], обратили внимание на такой показатель, как средний объем тромбоцитов (это один из маркеров активации тромбоцитов, ассоциированный с развитием острого инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза). Проанализировав результаты 8 наблюдательных исследований, ученые

установили, что у больных НАЖБП средний объем тромбоцитов значительно увеличен по сравнению с контролем.

НАЖБП может не только провоцировать развитие сердечно-сосудистой патологии, но и приводить к появлению хронической болезни почек (ХБП). Авторы метаанализа 20 наблюдательных исследований выявили взаимосвязь между наличием НАЖБП и распространенностью, заболеваемостью ХБП [121]. Ученые отметили заслуживающий внимания факт: тяжелое и агрессивное течение НАЖБП ассоциировано с увеличением риска развития ХБП. Так, в когорте больных НАСГ распространенность и заболеваемость ХБП были выше, чем у пациентов с жировым гепатозом; наибольшие показатели распространенности и заболеваемости ХБП зафиксированы у больных с прогрессирующим фиброзом печени по сравнению с пациентами без такового. Имеются данные о высоком риске развития у больных НАЖБП колоректального рака [32], СД 2-го типа и метаболического синдрома (МС) [33], различных метаболических и эндокринных нарушений: дефицита витамина D, остеопороза, гипогонадизма, гипотиреоза [11, 77].

Наиболее распространенными спутниками ожирения и НАЖБП являются компоненты МС. Термин «метаболический синдром» используется для обозначения комбинации центрального ожирения, ИР, артериальной гипертензии и гиперлипидемии. Пациенты с МС и особенно с СД 2-го типа подвергаются большему риску развития сердечно-сосудистых заболеваний [127]. Ожирение и СД, в свою очередь, также могут значительно увеличить риск метаболических заболеваний печени (НАЖБП/НАСГ), предрасполагающих к циррозу и раку печени. Фактически в то время как НАСГ поражает около 3% людей с нормальной массой тела, его распространенность увеличивается до 19% при ожирении и до 50% при морбидном ожирении. У 15-25% пациентов с НАСГ заболевание прогрессирует до цирроза. НАСГ является второй по частоте причиной ГЦК и трансплантации печени в США (рис. 1), а также увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний [18].

## НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поджелудочная железа (ПЖ) – это орган, который содержит небольшое количество жировой ткани даже у здоровых людей. Известно, что физиологический процесс старения сопровождается накоплением адипоцитов в ПЖ; подобный процесс происходит у лиц с избыточной массой тела, страдающих МС, морбидным ожирением [27, 54, 110, 133]. В настоящее время убедительно доказано, что жировая ткань является эндокринологически активным органом, увеличение размеров которого сопровождается развитием провоспалительного состояния вследствие инициации каскада воспалительных реакций, что, в конечном итоге, приводит к поражению органов-мишеней (печень, ПЖ, сердце, сосуды) и предрасполагает к развитию неопластических процессов [27, 54, 110, 133, 144]. Данная патофизиологическая цепочка в печени хорошо исследована и выделена в отдельную нозологию – НАЖБП, для которой характерна четко выраженная стадийность (стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз печени, ГЦК). Накопление жировой ткани в ПЖ при отсутствии злоупотребления алкоголем, как правило, на фоне МС, получило название НАЖБПЖ [27, 54, 110, 133, 144]. Несмотря на то, что НАЖБПЖ является относительно новой патологией, уже установлено, что ей свойственно прогрессивное течение от простого отложения капель жира в ткани ПЖ (стеатоз, липоматоз) до выраженного воспаления (неалкогольный стеатопанкреатит) с последующей активацией фиброгенеза и формированием фиброза ПЖ [54, 110, 133, 144]. Возможной кульминацией НАЖБПЖ является рак ПЖ [102, 110, 133, 144]. В условиях всемирной эпидемии ожирения НАЖБПЖ называют «панкреатической» манифестацией МС [102, 110], как НАЖБП – «печеночным» проявлением этого синдрома. Однако стеатоз ПЖ может иметь и другие этиологию и патогенез (см. ниже).

Количество терминов и определений, используемых в мировой практике для описания различных стадий НАЖБПЖ, настолько велико, что некоторые ученые считают это «терминологическое многообразие» одной из причин, не позволяющих четко устано-

вить распространенность заболевания [110, 133]. Попытки систематизировать имеющиеся определения предпринимали различные исследователи, но Smits M.M. и van Geenen E.J.M. первые высказали мнение, что термины липоматоз, стеатоз и «жирная» ПЖ являются наиболее общими и могут использоваться для всех вариантов накопления жира в органе, а также предложили новую дефиницию – НАЖБПЖ [167]. В одной из последних работ приводится следующее толкование вышеупомянутых терминов (табл. 1).

**Таблица 1. Определение различных терминов, характеризующих стадии НАЖБПЖ (по Dite P. et al., 2020 [54])**

Термин	Дефиниция
Стеатоз ПЖ Липоматоз ПЖ «Жирная» ПЖ	Распространенные термины, описывающие накопление жира в ткани ПЖ
Жировое замещение	Гибель ацинарных клеток с последующим замещением их адипоцитами
Жировая инфильтрация	Накопление жира в ткани ПЖ вследствие ожирения
НАЖБПЖ	Накопление жира в ткани ПЖ на фоне ожирения и МС
Неалкогольный стеатопанкреатит	Панкреатит, обусловленный накоплением жира в ткани ПЖ

В настоящее время термин «НАЖБПЖ» используют при формулировке диагноза, тогда как понятие «жировая инфильтрация» применяют для описания патофизиологических процессов, протекающих в ПЖ при накоплении жира. Для того чтобы окончательно пояснить различия между жировым замещением и жировой инфильтрацией, следует отметить, что в первом случае имеют место необратимые изменения, тогда как во втором можно ожидать обратного развития процесса и регресса клинической симптоматики. Ярким примером обратимости жировой инфильтрации является уменьшение количества жира в ПЖ у больных с ожирением на фоне модификации образа жизни, соблюдения рациональной диеты, увеличения физической нагрузки. В то время как коррекция рациона, нормализация массы тела у пациентов с СД 2-го типа не приведет к восстановлению ацинарных клеток и нивелированию жирового замещения. В настоящее время пока окончательно неясно, может



ли похудание, стабилизация липидного обмена уменьшить активность воспалительного процесса в ПЖ и купировать проявления неалкогольного стеатопанкреатита.

Распространенность, как и другие эпидемиологические показатели НАЖБПЖ, пока окончательно не определена в связи с отсутствием четких диагностических критериев и использованием различных терминов для описания стадий заболевания. Как правило, стеатоз ПЖ является случайной диагностической находкой, которая обнаруживается при визуализации органов брюшной полости, проводимой по другой причине [27, 54, 110, 133]. Распространенность НАЖБПЖ, по данным разных источников, колеблется в рамках 11-35% [101, 138, 144, 198], при этом наиболее высокая распространенность отмечается у лиц мужского пола, пожилого возраста, с избыточной массой тела и ожирением [27, 54, 110, 138, 144]. В ряде работ подчеркивается тесная взаимосвязь между наличием ультразвуковых признаков НАЖБП и НАЖБПЖ, их сочетание наблюдают в 50-80% случаев [184, 212]. Поэтому НАЖБП относят к факторам риска развития НАЖБПЖ [133, 138], а при обнаружении признаков МС, на фоне которого развивается стеатоз печени и ПЖ, необходимо проводить диагностический поиск не только НАЖБП, но и НАЖБПЖ [54, 110, 138]. Согласно результатам метаанализа 11 исследований (n=12675), суммарная распространенность НАЖБПЖ составляет 33% (95% доверительный интервал (ДИ): 24-41%) и не зависит от пола и возраста [165].

Учитывая глобальные масштабы неинфекционной эпидемии ожирения, следует прогнозировать не только высокую распространенность НАЖБПЖ, но и ожидать наличие при этой патологии значимых клинических проявлений [27, 54, 110, 133, 144].

Несмотря на то, что многие аспекты развития, прогрессирования НАЖБПЖ еще продолжают активно изучаться, тем не менее в настоящее время уже определены некоторые причины и условия ее возникновения. Сейчас их принято подразделять на наследственные, метаболические, токсические и др. (табл. 2).

Основным этиопатогенетическим фактором жировой инфильтрации ПЖ является ожирение: оно провоцирует инфильтрацию ПЖ адипоцитами, приводя к развитию НАЖБПЖ [54, 110, 133, 138, 144].

**Таблица 2. Этиологические факторы стеатоза ПЖ (по Prachayakul V. et al., 2015 [136])**

Наследственные	Метаболические	Токсическое воздействие	Другие (редкие)
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Гемохроматоз</li> <li>– Муковисцидоз</li> <li>– Синдром Швахмана-Даймонда</li> <li>– Синдром Йохансона-Близзарда</li> <li>– Гетерозиготные мутации лизосомной кислой липазы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ожирение</li> <li>– СД</li> <li>– Мальнутриция (квашиоркор)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Стероиды</li> <li>– Гемцитабин</li> <li>– Розиглитазон</li> <li>– Алкоголь</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Реовирус</li> <li>– Хронический вирусный гепатит В, цирроз печени</li> <li>– ВИЧ/СПИД</li> </ul>

Некоторые ученые считают, что к появлению стеатоза ПЖ predisposing факторы: пожилой возраст, мужской пол, высокое систолическое и диастолическое давление, увеличение гликемии натощак, ТГ и общего ХС [101]. По данным Milovanovic T. et al., 2019, рост гликемии натощак (p=0,0052), общего ХС (p=0,007), сывороточной концентрации липазы и амилазы (p=0,014 и p=0,024 соответственно) связан с высоким риском развития тяжелого стеатоза ПЖ; аналогичная зависимость зафиксирована этими учеными между значимым увеличением количества мезентериального жира и тяжелого стеатоза ПЖ (p=0,013) [116]. Подтверждена взаимосвязь стеатоза ПЖ со всеми компонентами МС: не только с центральным ожирением, СД, но и стеатозом печени, гипертриглицеридемией [212]. По мнению китайских исследователей, перечисленный список факторов риска развития НАЖБПЖ следует дополнить гормонами жировой ткани, в частности адипонектином (p<0,05) [198]. Взаимосвязь между НАЖБП и НАЖБПЖ подчеркивается и во многих других работах: одни исследователи считают, что стеатоз печени предрасполагает к развитию липоматоза ПЖ, другие утверждают, что жировая инфильтрация ПЖ может являться этапом формирования НАЖБП [116, 138, 198].

Доказано, что объем интрапанкреатического жира коррелирует с ИМТ, и при избытке такого жира повышен риск панкреонекроза [110]. При увеличении объема перипанкреатической жировой ткани увеличивается риск полиорганной недостаточности [110].

## ПАТОГЕНЕЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

На протяжении последних десятилетий накоплено множество научных данных, подтверждающих высокую эндокринную активность собственно жировой ткани и внеадипоцитарной ткани. Известно, что адипоциты белого жира накапливают липиды в больших центральных каплях. Под воздействием активирующих симпатических влияний (во время голодания) адипоциты секретируют различные метаболиты, такие как жирные кислоты, глицерин, лизофосфолипиды [54, 67, 110, 144]. Они контролируют липидный обмен и синтезируют липопротеинлипазу, аполипопротеин Е, ретинол-связывающий белок-4, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов. Эндокринная активность адипоцитов обусловлена их способностью синтезировать адипокины [54, 67, 110, 144], которые представляют собой адипоцит-специфичные белки, обладающие гормоноподобной активностью. Адипоцитарные гормоны лептин и адипонектин регулируют поступление пищи, чувство насыщения и голода. Перечень других гормонов, продуцируемых адипоцитами, достаточно обширен: апелин, резистин, висфатин, оментин, ангиопоэтин-подобный белок-4 и др. [54, 67]. Адипоциты способствуют росту клеток и васкуляризации, секретируя инсулин-подобный фактор роста, фактор роста фибробластов, трансформирующие факторы роста, макрофагальный колониестимулирующий фактор роста, фактор роста сосуда эндотелия, фактор роста гепатоцитов. И это еще не все, они также синтезируют хемокины и цитокины, включая интерлейкины (ИЛ) (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-15, ИЛ-18), фактор ингибирования миграции макрофагов, воспалительный белок макрофагов, внося тем самым значительный вклад в поддержание локального вялотекущего воспалительного процесса [54, 66, 102, 138]. Различные факторы активации комплемента и белков острой фазы, ингибитор активатора плазминогена, С-реактивный белок, гаптоглобин, сыворо-

точный амилоид А дополняют перечень секреторной активности адипоцита (рис. 4).

Следствием такой значительной функциональной активности адипоцитов является их разнообразное гуморальное и локальное паракринное воздействие на органы, их функции и метаболический статус всего организма (рис. 4) [67].

При продолжающемся увеличении массы тела, когда способность адипоцитарной ткани накапливать свободные жирные кислоты (СЖК) исчерпывается, избыточное количество жиров откладывается в висцеральных и периферических неадипоцитарных органах [110, 188], таких как мышцы, печень, ПЖ, провоцируя раз-

**Рисунок 4. Обзор секреторной активности белой адипоцитарной ткани (по Gerst F. et al., 2019 [67])**



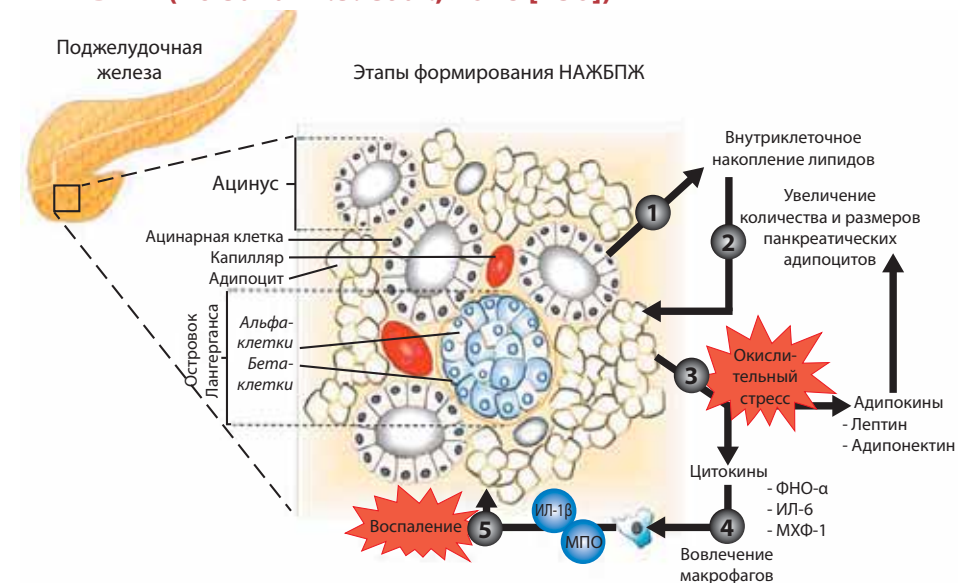
вите висцерального ожирения. В отличие от адипоцитов, нежировые клетки имеют ограниченные возможности по хранению СЖК [54, 110, 133]. При превышении возможности по накоплению и хранению жиров неадипоцитарные клетки гипертрофируются и инфильтрируются макрофагами, которые впоследствии приобретают провоспалительный М1 фенотип, вызывая вялотекущий воспалительный процесс [110]. Кроме того, неадипоцитарные клетки секретируют большее количество провоспалительных адипокинов (фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-альфа), ИЛ-6, лептин) и меньше противовоспалительных гормонов (адипонектин) [110, 144, 166]. Таким образом, эктопические жировые отложения в сердце, печени, скелетных мышцах, почках, ПЖ, вокруг кровеносных сосудов могут стать причиной резкого роста кардиометаболического риска, т.к. они способны оказывать значительное влияние на метаболизм липидов, активность воспалительного процесса [42, 54, 61]. Установлено, что внутриклеточное накопление неэстерифицированных жирных кислот и ТГ способствует развитию стресса эндоплазматического ретикулума, разобщению митохондрий, активации окислительного стресса, изменению состава / функции клеточной мембраны, провоцируя тем самым воспаление и гибель клетки. Дисфункция адипоцитарной ткани индуцирует локальный и системный воспалительные ответы с соответствующими клиническими последствиями [27, 42, 54, 61, 110, 133, 144].

Известно, что функциональная активность адипоцитов, локализованных в различных анатомических областях (подкожная жировая клетчатка, периваскулярно, висцеральные органы, почечные синусы), значительно отличается. К сожалению, пока еще нет данных, системно сравнивающих активность панкреатических адипоцитов и жировых клеток других локализаций [67]. Однако на данный момент уже убедительно доказано, что увеличение количества эпикардального жира, стеатоз миокарда predisполагают к развитию мерцательной аритмии и дисфункции желудочков, тогда как избыток периваскулярной жировой ткани способствует возникновению атеросклероза и гипертонии. НАЖБП признана «печеночным» проявлением МС, а также кардиоваскулярным фактором риска. Есть данные, демонстрирующие способность адипонектина

и лептина, секретируемых панкреатическими адипоцитами, влиять на функцию  $\beta$ -клеток ПЖ и секрецию инсулина [67, 110, 133]. Поэтому жировая инфильтрация ПЖ рассматривается в качестве потенциального эндокринного маркера ИР и вероятного показателя, который может использоваться для стратификации кардиоваскулярного риска, неопластического потенциала самой ПЖ [61, 144].

В условиях окислительного стресса цитокины, высвобождающиеся из адипоцитов, провоцируют развитие локального воспаления и дисфункции пораженных панкреатических клеток (рис. 5). Дисбаланс синтеза адипоцитами провоспалительных (лептин) и противовоспалительных (адипонектин) адипокинов сопровождается увеличением выброса провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-6, моноцитарный хемотаксический фактор-1)

### Рисунок 5. Патофизиологические механизмы развития НАЖБПЖ (по Sakai N.S. et al., 2018 [150])



Внутриклеточное накопление липидов предшествует росту панкреатических адипоцитов. Развивающийся окислительный стресс сопровождается высвобождением провоспалительных адипокинов и цитокинов, что определяет активацию воспаления и в итоге приводит к развитию дисфункции  $\beta$ -клеток, формированию СД 2-го типа.

МПО – миелопероксидаза

МХФ-1 – моноцитарный хемотаксический фактор-1



и снижением продукции противовоспалительных веществ (ИЛ-10), проникновением моноцитов в ткани [54, 61, 110, 138]. После поступления в паренхиму ПЖ макрофаги в свою очередь начинают синтезировать ИЛ-1 $\beta$  и миелопероксидазу, которые еще больше усиливают активность воспалительного процесса.

Подобные изменения характерны и для других соматических заболеваний: ожирения, гиперлипидемии, сердечно-сосудистой патологии, НАЖБП, что подтверждает общность патогенетических механизмов этих нозологий и дает основание считать происходящие изменения не локальными, изолированными, а системными.

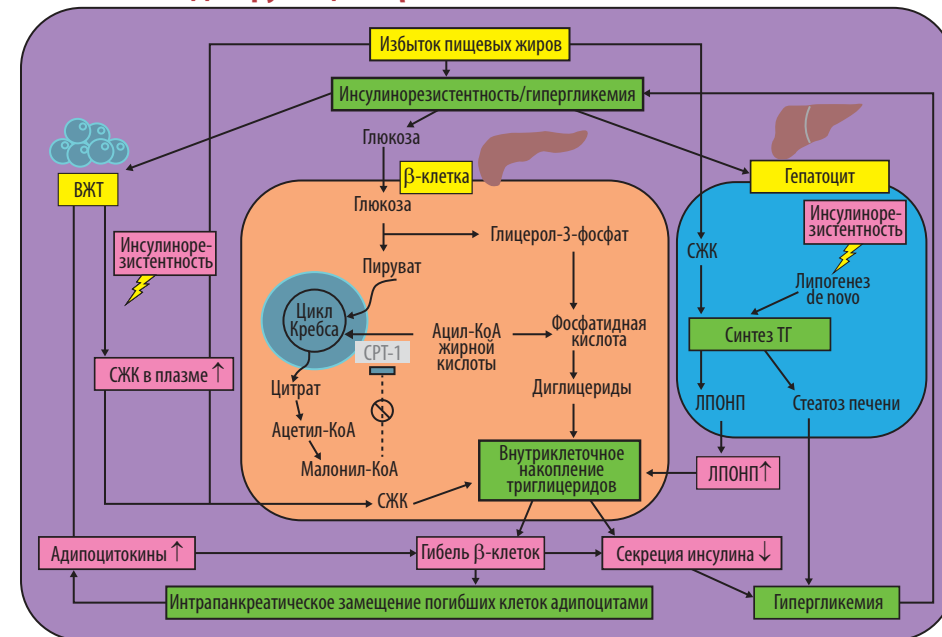
Такую системность патологического процесса подтверждает теория формирования НАЖБПЖ, предложенная Yu T. et al., 2017 [210], подчеркивающая взаимосвязь НАЖБП, ожирения и стеатоза ПЖ (рис. 6). Авторы этой гипотезы подчеркивают первоначальность формирования ИР, гипергликемии (необходимых для развития НАЖБП и НАЖБПЖ), которые возникают на фоне увеличения размеров висцеральной жировой ткани [210]. Перечисленные факторы создают предпосылки для внутриклеточного накопления ТГ в паренхиме ПЖ, гибели  $\beta$ -клеток, их замещению адипоцитами, вторичной гипергликемии и усугублению метаболических нарушений. Установлено, что инфильтрация ПЖ эктопическими адипоцитами вначале приводит к гипертрофии и гиперплазии железы, а затем к развитию ИР и СД 2-го типа [198].

Резюмируя имеющиеся патофизиологические данные о развитии НАЖБПЖ, Shah N. et al., 2019 [161], выделяют следующие этапы естественного течения данной патологии (рис. 7).

Кроме того, представленная теория естественного течения НАЖБПЖ позволяет предположить, что стеатоз ПЖ предрасполагает к развитию хронического панкреатита и тяжелому течению последнего, формированию дисфункции  $\beta$ -клеток и возникновению СД 2-го типа, инициации опухолевого роста и зарождению рака ПЖ [61, 110, 133, 144].

В настоящее время все большая роль в процессах патогенеза НАЖБП и НАЖБПЖ отводится нарушению микробного сообщества, в частности синдрому избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке. Действительно, согласно недавнему метаанализу

**Рисунок 6. Возможные взаимосвязи между дисгликемией, НАЖБПЖ и дисфункцией  $\beta$ -клеток (по Yu T. et al., 2017 [210])**



Избыточная калорийность пищевого рациона, чрезмерное насыщение пищи жирами на протяжении длительного времени, а также гиперинсулинемия способствуют развитию стеатоза печени, что обуславливает усиление экспорта ЛПОНП, которое в свою очередь приводит к избыточному поступлению жира в островки ПЖ. В  $\beta$ -клетках на фоне гипергликемии снижается активность карнитин-пальмитоил-трансферазы-1 (CPT-1) и увеличивается концентрация малонил коэнзима А (КоА), снижается активность процессов  $\beta$ -окисления и происходит внутриклеточное накопление ТГ. Кроме этого, ИР обуславливает изменение липолиза ТГ и высвобождение СЖК из висцеральной жировой ткани (ВЖТ), что приводит к увеличению концентрации циркулирующих СЖК. Хроническое воздействие избытка СЖК на  $\beta$ -клетки ассоциируется с увеличением внутриклеточного содержания ТГ, снижением экспрессии и уменьшением синтеза инсулина. Более того, адипоцитокينات и СЖК могут усиливать повреждение  $\beta$ -клеток, что в итоге также приводит к ухудшению секреции инсулина и индуцирует замещение паренхимы ПЖ адипоцитами. Если накопление жира в ткани ПЖ превышает допустимый порог (т. н. порог толерантности), то развивается гипергликемия, замыкающая «порочный круг» нарушенного метаболизма глюкозы.

Wijarnpreecha K. et al., 2020, обобщившему результаты 10 исследований, имеется значимая ассоциация между НАЖБП и СИБР с отношением шансов (ОШ) 3,82 (95% ДИ: 1,93-7,59) [199]. Оксидативный стресс в печени может быть индуцирован не только воздействием избыточного количества циркулирующих СЖК, наблюдаемого при ожирении, но и высокой концентрацией эндотоксинов на фоне дисбиотических нарушений, характерных для СИБР [8].

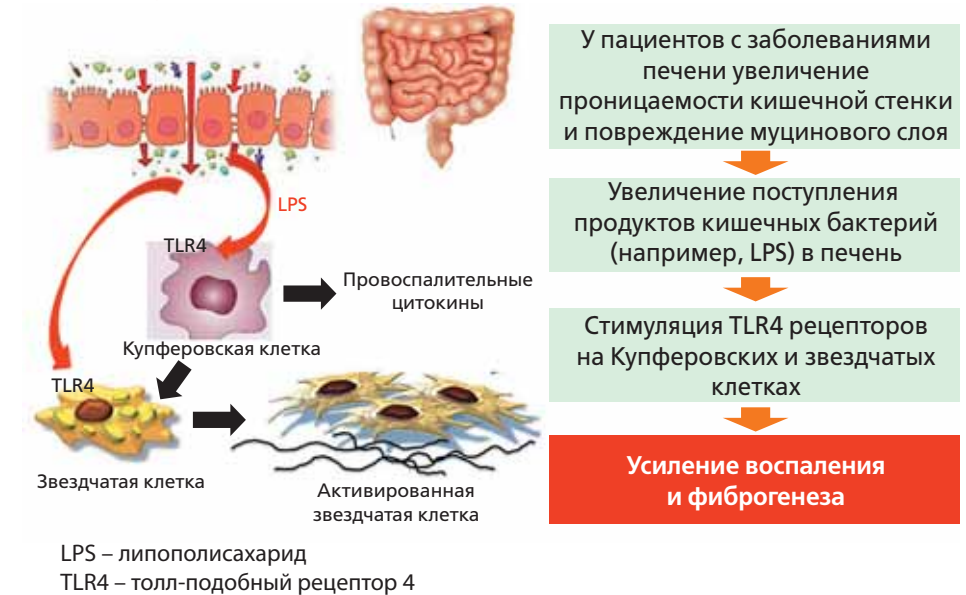
**Рисунок 7. НАЖБПЖ: патогенез и прогрессирувание (по Shah N. et al., 2019 [161])**



Число данных об ассоциации НАЖБП и СИБР неуклонно растет, что подтверждается зафиксированным более высоким уровнем плазменного бактериального липополисахарида у этих пациентов. Один из предполагаемых механизмов связан с повышенной проницаемостью кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов и последующим нарушением проницаемости кишечного барьера, что может служить морфологическим субстратом для транслокации бактерий и эндотоксинов, инициируя эндотоксемию. Повышенная циркуляция эндотоксинов (липополисахарида и других компонентов бактериальной клетки) в портальном кровотоке активирует клетки Купфера путем индукции внутриклеточного нуклеарного фактора (NF- $\kappa$ B), что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, фактора роста опухолей- $\beta$ ), которые являются субстратом воспалительного компонента трансформации стеатоза в НАСГ и индукции фиброгенеза (рис. 8) [8, 9].

С учетом роли СИБР в патогенезе НАЖБП обосновано лечение препаратами, уменьшающими проницаемость кишечной стенки, например Закофальком, состоящим из масляной кислоты и инулина (см. ниже).

**Рисунок 8. Нарушение оси «кишечник – печень»: роль кишечной микрофлоры в патогенезе заболеваний печени (по Маеву И.В. с соавт., 2020 [9])**



С гистологической точки зрения НАЖБПЖ представляет собой гетерогенный процесс, характеризующийся избыточным внутриклеточным накоплением липидов и жировой инфильтрацией с последующим жировым замещением ПЖ. Согласно выдвинутой гипотезе развития НАЖБПЖ, при прогрессировании этой патологии ряд патофизиологических процессов сменяют друг друга, подобно таковому при НАЖБП (обуславливая превращение стеатоза печени в НАСГ), т.е. стеатоз ПЖ трансформируется в неалкогольный стеатопанкреатит [27, 54, 61, 110, 138, 144].

Несмотря на общность множества патофизиологических процессов, протекающих при НАЖБП и НАЖБПЖ, есть ряд особенностей, отличающих эти нозологии. Одно из отличий касается гистологических характеристик. В отличие от стеатоза печени, при котором жир накапливается непосредственно в гепатоцитах, жировая инфильтрация ПЖ происходит с накоплением ТГ исключительно в панкреатических адипоцитах, вне  $\beta$ -клеток [132]. Согласно имеющимся данным,  $\beta$ -клетки ПЖ резистентны к жировой инфильтрации: даже при массивном стеатозе ПЖ островковые клетки (инсулиноциты)



не накапливают жир [27, 54, 61, 110]. Но  $\beta$ -клетки чувствительны к липотоксическому действию избытка СЖК, а также к повреждающему воздействию провоспалительных цитокинов, синтезирующихся при висцеральном ожирении [110, 144, 186]. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что эндокринная недостаточность ПЖ может являться первым клиническим проявлением НАЖБПЖ.

В настоящее время описано два гистологических типа адипоцитарной инфильтрации ПЖ. Первый, интралобулярный, характеризуется беспорядочным накоплением жировых включений внутри дольки ПЖ [124]; другой, интерлобулярный, – хаотичным скоплением СЖК между дольками железы, преимущественно периваскулярно. Считается, что второй тип жировой инфильтрации ПЖ встречается наиболее часто и сопровождается вялотекущей воспалительной реакцией, которая активирует механизм ИР в целом ряде органов и тканей [198], что приводит к формированию т.н. «метаболического» фенотипа [179]. Исходя из этих данных, некоторые авторы рассматривают стеатоз ПЖ как ранний маркер ИР [133].

К сожалению, патогенетические особенности возникновения и прогрессирования НАЖБП и НАЖБПЖ изучены недостаточно полно. Исторически сложилось так, что в поле зрения врачей сначала попала НАЖБП, и только со временем, по мере расширения знаний о естественном течении этой патологии и МС, сформулированы первые представления о НАЖБПЖ. В настоящее время высказываются мнения о тесной связи указанных нозологий, при этом большое внимание уделяется оси «тонкий кишечник – печень / ПЖ – жировая ткань» [93, 133, 161]. Среди множества теорий, объясняющих развитие как НАЖБП, так и НАЖБПЖ, выделяется гипотеза, основанная на изменениях метаболизма липидов, способствующих накоплению жира в гепатоцитах и строме ПЖ, активации окислительного процесса, повреждению клеток, формированию фиброза [42, 54, 93, 133, 161]. В рамках этой теории большое внимание уделяется адипоцитам, способным высвобождать цитокины, которые активируют процессы воспаления и фиброгенеза в печени и ПЖ, способствующие развитию ИР. Еще одним мощным фактором, создающим условия для появления и формирования ИР, является нарушение метаболизма желчных кислот (ЖК). Неконъюгирован-

ные ЖК признаны токсичными для организма, поэтому рост концентрации вторичных ЖК рассматривается как один из «толчков» для активации, усиления воспалительного процесса и прогрессирования НАЖБП и/или НАЖБПЖ [154].

## НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Согласно определению НАЖБПЖ, это заболевание формируется и протекает на фоне МС, что означает наличие высокой вероятности развития сопутствующего СД 2-го типа, НАЖБП, увеличения кардиоваскулярного риска. Если первоначально эти данные получали, анализируя выводы клинических и экспериментальных исследований, то спустя несколько десятилетий стали доступны результаты метаанализов и систематических обзоров, подтверждающих данные факты. Приведем некоторые из них. Так, в 2017 году опубликован систематический обзор и метаанализ 11 исследований, который подтвердил высокую вероятность развития артериальной гипертензии (относительный риск (ОР) 1,67; 95% ДИ: 1,32-2,10;  $p < 0,0001$ ), СД (ОР 2,08; 95% ДИ: 1,44-3,00;  $p = 0,0001$ ) и МС (ОР 2,37; 95% ДИ: 2,07-2,71;  $p < 0,0001$ ) у больных НАЖБПЖ [165].

В другом широкомасштабном метаанализе (13 исследований,  $n = 49329$ ) также зафиксирован высокий риск возникновения МС (ОР 2,25; 95% ДИ: 2,00-2,53;  $p < 0,0001$ ; данные 8 исследований), артериальной гипертензии (ОР 1,43; 95% ДИ: 1,08-1,90;  $p = 0,013$ ; данные 9 исследований), НАЖБП (ОР 2,49; 95% ДИ: 2,06-3,02;  $p < 0,0001$ ; данные 9 исследований), СД (ОР 1,99; 95% ДИ: 1,18-3,35;  $p = 0,01$ ; данные 10 исследований), центрального ожирения (ОР 1,91; 95% ДИ: 1,67-2,19;  $p < 0,0001$ ; данные 6 исследований) на фоне НАЖБПЖ [36]. Представленные доказательства подтверждают взаимосвязь НАЖБПЖ с высокой вероятностью формирования МС и его компонентов.

В другом метаанализе (17 исследований, n=3403, из которых 284 пациента страдали СД 1-го типа, у 1139 больных диагностирован СД 2-го типа, 1980 участников являлись относительно здоровыми лицами) анализировали размеры и структуру ПЖ (диаметр, площадь, объем, плотность, содержание жировой ткани) по данным ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии [65]. Оказалось, что при СД 1-го и 2-го типов объем ПЖ достоверно уменьшается (соответственно,  $-38,72 \text{ см}^3$ ; 95% ДИ: от  $-52,25$  до  $-25,19$ ;  $p=0,018$  и  $-12,18 \text{ см}^3$ ; 95% ДИ: от  $-19,1$  до  $-5,25$ ;  $p=0,001$ ) по сравнению со здоровыми лицами, но содержание жира в ПЖ увеличивается только при СД 2-го типа ( $+2,73\%$ ; 95% ДИ:  $0,55-4,91$ ;  $p<0,001$ ).

## ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: ТЕСНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ

Известно, что биосинтез ЖК в печени осуществляется по двум путям: классическому и альтернативному. Благодаря классическому варианту образуется 75% ЖК, основным результатом его является синтез 7 $\alpha$ -гидроксихолестерина при помощи фермента 7 $\alpha$ -гидроксилазы (CYP7A1), который имеется только в печени, а конечным продуктом – образование такой первичной ЖК, как холевая кислота (ХК) [71]. Первый шаг на альтернативном пути синтеза ЖК опосредуется другим энзимом – митохондриальным ферментом стерол-27-гидроксилазой (CYP27A1), широко экспрессирующейся в различных тканях организма и обнаруживаемой даже в макрофагах [71]. Итогом множественных преобразований является появление другой первичной ЖК – хенодезоксихолевой кислоты (ХДХК).

ХК и ХДХК впоследствии конъюгируются с глицином либо с таурином и поступают в желчные капилляры при помощи двух транспортных белков – экспортирующей помпы солей ЖК (bile salt export pump – BSEP) и белка множественной лекарственной резистентности. ЖК приобретают способность образовывать комплексы с другими веществами (ХС, фосфолипидами, водой) и в составе желчи накапливаются в желчном пузыре до приема пищи. В ответ на

поступление химуса и активирующие влияния холецистокинина ЖК вместе с желчью выводятся в двенадцатиперстную кишку, где в их присутствии начинаются процессы эмульгирования липидов, всасывания жиров и жирорастворимых витаминов. Небольшое количество ЖК поступает в толстый кишечник, где под воздействием микробиоты они подвергаются дегидроксилированию или деконъюгации с образованием вторичных ЖК: дезоксихолевой (ДХК) и литохолевой кислот (ЛХК). ЛХК нерастворима и экскретируется из организма с калом, тогда как ДХК реабсорбируется и подвергается энтерогепатической рециркуляции вместе с основным пулом (95%) ЖК. Модификация вторичных ЖК кишечной микробиотой или гепатоцитами приводит к образованию третичных ЖК – сульфатолихолевой и урсодезоксихолевой (УДХК) кислот, с последней из которых связывают большие надежды в лечении НАЖБП и НАЖБПЖ. Залогом эффективной энтерогепатической циркуляции является наличие специальных транспортеров, в частности апикального натрий-зависимого транспортера ЖК (ASBT) [71].

В ряде публикаций подчеркивается, что НАЖБП развивается на фоне выраженного дисбаланса между путями синтеза ЖК с выраженным преобладанием альтернативного способа их образования [154, 209]. Такие изменения ассоциируются с уменьшением количества желчи, ее внутривнутрипеченочным накоплением, что в сочетании с изменением свойств желчи способствует поражению ткани печени [80]. При стеатозе печени и НАСГ констатируют также изменение общего количества и спектра ЖК [46]. НАСГ протекает с возрастанием постпрандиального выброса ЖК, что делает таких пациентов чувствительными к повреждающему действию вторичных ЖК (посредством бактериального воздействия в толстом кишечнике) [62]. При помощи метаболомического анализа у больных НАСГ зафиксировано возрастание сывороточных концентраций гликохенодезоксиколата, глихолата и таурохолата [83], а по данным транскриптомного анализа констатирована корреляционная зависимость между метаболическим фенотипом, ИР и уровнем ЖК при НАСГ [100].

Изменение уровня экспрессии транспортеров ЖК как в печени, так и в кишечнике, создает условия для возникновения НАЖБП. BSEP является основным транспортером ЖК из гепатоцитов в били-

арную систему; он располагается на каналикулярной мембране печеночной клетки и играет весомую роль в ЖК-опосредованном токе желчи и энтерогепатической циркуляции ЖК из дистальных отделов тонкого кишечника в печень. Известно, что мутации или дефекты BSEP приводят к развитию холестаза [168]. Относительно недавно доказано, что уровень экспрессии BSEP при НАЖБП уменьшается, при этом степень снижения его экспрессии достоверно коррелирует с тяжестью заболевания [126]. Ожирение влияет на синтез и транспорт ЖК: на фоне возрастания ИМТ увеличиваются синтез и сывороточные концентрации ЖК, усиливаются процессы 12 $\alpha$ -гидроксилирования, угнетается активность BSEP ( $r=-0,48$ ;  $p=0,001$ ) и ASBT ( $r=-0,37$ ;  $p=0,02$ ) [75].

### Фарнезоидный X-рецептор – типичный лиганд для желчных кислот

Регуляция ЖК происходит преимущественно посредством активации ядерных рецепторов, таких как фарнезоидный X-рецептор (FXR), рецептор, сопряженный с Такеда-G-белком (TGR5), прегнан X-рецептор и рецептор витамина D [71]. Большинство ЖК связываются с FXR, который играет важную роль в метаболизме не только ЖК, но также глюкозы и липидов [71, 154]. FXR экспрессируется в различных тканях и органах, наиболее высокие уровни экспрессии зафиксированы в печени, подвздошной кишке, почках, ПЖ и надпочечниках. ХДХК обладает наибольшей способностью активировать FXR, за ней по силе активирующего действия следуют ДХК, ХК и ЛХК [71, 154]. ЛХК считается достаточно слабым активатором FXR, т. к. максимально сильно ингибирует его функции, и поэтому называется частичным агонистом [209].

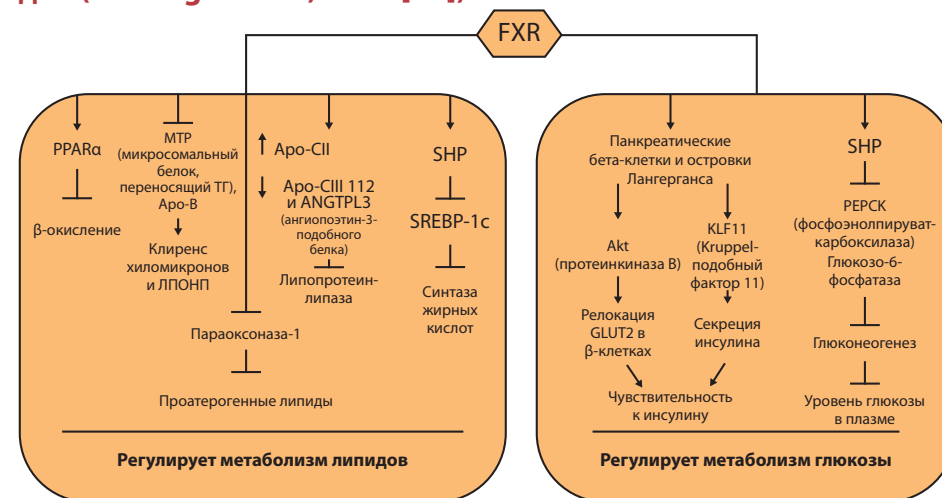
Основной функцией FXR является контроль синтеза и энтерогепатической циркуляции ЖК. В печени ток желчи стимулируется посредством активации FXR [71, 154]. FXR влияет на гомеостаз липидов в печени посредством малого гетеродимерного партнера (SHP), который уменьшает экспрессию стерол-регулирующего элемент-связывающего протеина-1 (SREBP-1). Последний также регулирует экспрессию рецептора, активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR- $\alpha$ ) (регулятор метаболизма ТГ, который

может индуцировать  $\beta$ -окисление жирных кислот). Именно после открытия FXR, ЖК перестали рассматриваться исключительно с точки зрения поверхностно-активных веществ пищеварительного тракта. Теперь убедительно доказано, что ЖК, естественные лиганды FXR, принимают участие в контроле уровня жиров, глюкозы, энергетическом метаболизме (рис. 9).

Метаболизм ТГ регулируется посредством FXR/SHP-сигнального пути. В липогенезе участвует множество ферментов: ацетил-КоА карбоксилаза, синтаза жирных кислот, глюкозо-6-фосфатаза. Их функциональная активность регулируется SHP. Одним из наиболее важных регуляторов синтеза жирных кислот и ТГ является SREBP-1с, активность которого может ингибироваться SHP [71].

ЖК способны оказывать значительное влияние на состояние и функциональную активность кишечной микробиоты, а измене-

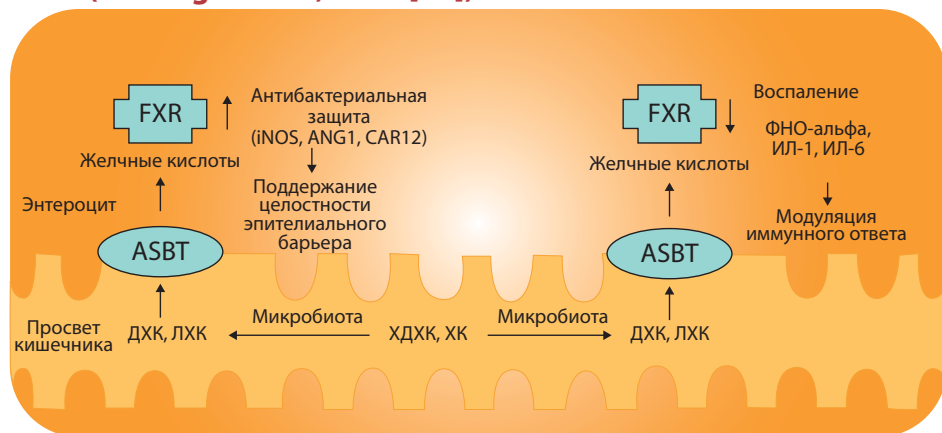
**Рисунок 9. Роль FXR в регуляции метаболизма глюкозы и липидов (по Ding L. et al., 2015 [53])**



Активация FXR ЖК или синтетическими агонистами приводит к падению уровня ТГ в плазме крови посредством снижения экспрессии SREBP-1с преимущественно в гепатоцитах. Активация FXR также увеличивает экспрессию аполипопротеина Аро-СII и снижает экспрессию Аро-СIII и ANGTP13, что приводит к стимуляции активности липопротеинлипазы. FXR опосредует угнетение параоксоназы-1 для инактивации протеогенных липидов, усиливает  $\beta$ -окисление жирных кислот и улучшает клиренс ЛПОНП и хиломикрон. С другой стороны, активация FXR в  $\beta$ -клетках усиливает Акт фосфорилирование и содействует транслокации GLUT2 (глюкозный транспортер тип 2) на апикальной мембране, увеличивая поглощение глюкозы. FXR-KLF11 сигнальный путь играет значимую роль в регуляции транскрипции и секреции инсулина. FXR-SHP отрицательный регуляторный каскад способен влиять на глюконеогенез в печени.

ние состава ЖК является важным регулятором микробиома кишечника (рис. 10). Известно, что вторичные ЖК активируют FXR и TGR5 сильнее, чем первичные [105].

### Рисунок 10. Взаимосвязь между ЖК, FXR и микробиотой кишечника (по Ding L. et al., 2015 [53])



Активация FXR приводит к увеличению экспрессии мРНК индуцибельной NO-синтазы (iNOS), ANG1, CAR12, которые принимают участие в антибактериальной защите, продуцируя антимикробные пептиды (iNOS, ANG1) или помогая поддерживать интестинальный pH (CAR12). Все это играет важную роль в поддержании гомеостаза интестинального содержимого и целостности эпителиального барьера. Активация FXR способствует супрессии продукции воспалительных медиаторов (ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6) и усиливает антибактериальное действие.

Такое многообразие благоприятных эффектов, развивающихся при активации FXR, послужило основанием для поиска и разработки агонистов этого рецептора. Предполагается, что усиление экспрессии FXR окажет благоприятное действие при НАЖБП и, вероятно, при НАЖБПЖ, позволив значительно минимизировать последствия вялотекущего воспалительного процесса и ускорить процесс выздоровления.

## ЛЕЧЕНИЕ

Лечение НАЖБП включает в себя активное управление факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (такими как ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия и СД) и специфическое лечение НАСГ.

Рациональное патогенетическое лечение НАЖБП основывается на снижении ИР, уровня СЖК, оксидативного и цитокин-опосредо-

ванного стресса и влияния на баланс и эффекты провоспалительных профибротических и антифибротических противовоспалительных адипокинов, высвобождающихся из жировой ткани [35].

## Модификация образа жизни и питания

Модификация образа жизни и питания является основой и обязательным первым этапом профилактики и лечения НАСГ. Гистологическое улучшение при НАСГ прямо пропорционально количеству потерянного веса. Потеря ~5% общей массы тела может уменьшить метаболические расстройства, однако для значимого воздействия на НАСГ необходимо снижение веса на ≥7-10%. Снижение массы тела менее 5% приводит лишь к незначительному уменьшению содержания жира в печени, тогда как потеря веса на 7-10% связана со значимым (на 40-80%) уменьшением количества печеночного жира, некроза гепатоцитов и воспаления [35, 187].

Принципиальные эффекты, связанные со снижением массы тела при НАСГ, представлены в таблице 3.

**Таблица 3. Ключевые эффекты, ассоциированные со снижением веса при НАСГ (по Targher G. et al., 2007 [176])**

Основные эффекты	Результаты
Уменьшение поступления СЖК в печень	↓ Синтез ТГ ↓ Печеночная ИР ↓ Синтез глюкозы в печени ↓ Формирование свободных радикалов ↓ Воспалительные реакции
Повышение чувствительности тканей к инсулину	↓ Липогенез ↓ Фиброз ↑ Элиминация ЛПОНП
Уменьшение количества циркулирующего инсулина	
Уменьшение интенсивности воспаления в жировой ткани	↑ Чувствительность к лептину ↑ Синтез адипонектина ↓ Синтез провоспалительных цитокинов

Рекомендации по диете и модификации образа жизни в лечении НАЖБП являются обязательными, согласно мнению экспертов EASL (Европейская ассоциация по изучению печени) (табл. 4) [113].



**Таблица 4. Рекомендации EASL по диете и модификации образа жизни при НАЖБП [113]**

1. Структурированные программы, направленные на изменение образа жизни и предусматривающие нормализацию рациона и введение привычной физической активности, показаны при НАЖБП.
2. Пациентам без НАСГ/фиброза следует давать рекомендации по оптимизации рациона и изменению физической активности; им не следует принимать фармакологические препараты для улучшения состояния печени.
3. Целью большинства мероприятий, направленных на модификацию образа жизни у больных НАЖБП с избыточной массой тела / ожирением, является снижение веса на 7-10%, что позволяет улучшить показатели активности печеночных ферментов и гистологическую картину печени.
4. Аэробная физическая нагрузка и силовые упражнения эффективно уменьшают содержание липидов в печени. Выбор упражнений должен основываться на предпочтениях пациентов с учетом долгосрочной перспективы.

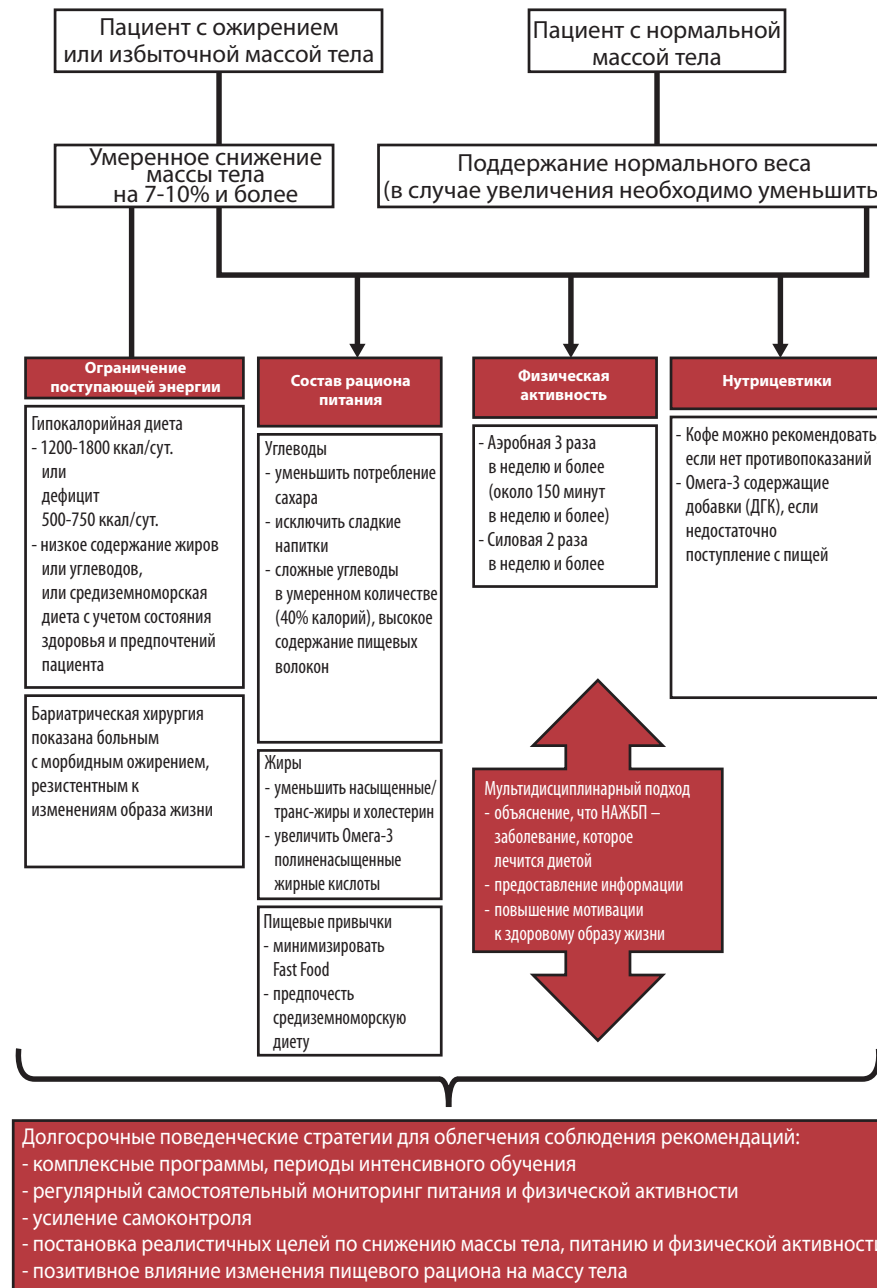
Руководством к действию для модификации образа жизни и питания может быть алгоритм, представленный на рисунке 11.

Основные моменты подготовки индивидуальных *диетических рекомендаций* для пациентов с компенсированными диффузными заболеваниями печени перечислены ниже [24]:

- нутритивный статус на текущий момент;
- обычный рацион питания больного;
- особенности патологии печени;
- эффективность диетических ограничений в соответствии с принципами доказательной медицины;
- предоставление пациенту индивидуальных, понятных и легко выполнимых рекомендаций; исключение продуктов и блюд должно быть обоснованным, предписанная диета не должна лишать больного удовольствия от употребления пищи.

Пациенты с НАЖБП/НАСГ нуждаются в гипокалорийной диете, потенциальные эффекты которой указаны в таблице 3. Гипокалорийная сбалансированная диета должна обеспечивать постепенное снижение массы тела примерно на 500 г в неделю, что соответствует ограничению калорийности рациона приблизительно на 500 ккал в день. Более значимое уменьшение энергетической цен-

**Рисунок 11. Алгоритм модификации образа жизни при НАЖБП / НАСГ (по Zelber-Sagi S., 2017 [211])**



ДГК – докозагексаеновая кислота



ности обычно не приносит дополнительной пользы, а потеря более 1 кг в неделю ассоциируется с риском нежелательных последствий в виде ухудшения показателей печеночных проб, прогрессирования стеатоза и фиброза печени [112].

Особое место в диетических рекомендациях занимает вопрос об ограничении некоторых вариантов жиров. Как и при сердечно-сосудистых заболеваниях, различные жиры оказывают разные эффекты при НАЖБП: насыщенные и транс-жиры вредны, омега-3 и омега-9 жирные кислоты полезны.

Все жиры делят на 3 группы [24]: вредные, индифферентные и полезные по соотношению в них насыщенных и ненасыщенных жирных кислот, а также присутствию транс-жиров.

Транс-жиры – это модифицированные молекулы, появляющиеся в ненасыщенных (растительных) маслах и жирах в процессе высокотемпературной обработки. Научные исследования подтверждают вред транс-жиров для здоровья. Доказано, что регулярное употребление даже небольших доз транс-жиров провоцирует ожирение, а также приводит к развитию сердечно-сосудистых заболеваний.

Продукты, в которых много насыщенного жира (к ним относятся животные жиры – свиное сало, смалец, сливочное масло), более или менее индифферентны. Если их употреблять в умеренных количествах, то они не будут оказывать негативного влияния на организм.

Масла, в которых насыщенные и ненасыщенные жиры присутствуют примерно в равном соотношении (кукурузное и подсолнечное), – тоже в группе индифферентных, но уже ближе к полезным маслам.

Растительные масла с высоким содержанием жирных кислот – пальмовое и кокосовое. Их избыточное употребление негативно влияет на организм. К полезным жирам относятся те масла, в которых преобладают ненасыщенные жирные кислоты (например, омега-3 жирные кислоты). Из растительных жиров это оливковое масло, из животных – рыбий жир. Жиры этой группы можно употреблять в большем количестве, чем все остальные, поскольку они оказывают доказанный позитивный эффект на здоровье человека путем снижения риска опасных заболеваний, прежде всего атеросклероза, инсульта и инфарктов.

Следовательно, прежний подход к питанию с сокращением общего потребления жира не актуален. Омега-3 жирные кислоты и их подтипы могут быть полезны при НАСГ вследствие их благоприятного влияния на метаболизм липидов, печеночных жирных кислот и воспаление. Недавние исследования с контролем гистологических изменений печени показали, что эти «защитные» жиры могут способствовать уменьшению стеатоза, но не активности НАСГ или фиброза [211].

Во время консультирования пациента следует особо подчеркнуть важность максимального ограничения потребления технологически обработанной пищи, которая является основным источником сахара, соли, насыщенных жиров и транс-жиров. Необходимо мотивировать пациентов употреблять как минимум по 300 г овощей и фруктов, цельные злаки, орехи и семечки. Количество сахара не должно превышать 25 г/сут. Целесообразно увеличить соотношение омега-3/омега-6 жирных кислот за счет употребления жирной морской рыбы (включая мороженую) не реже 2 раз в неделю и добавления льняного масла вместе с подсолнечным в заправку для салата [24].

Пациенты также нуждаются в информировании о принципах выбора напитков. Имеются убедительные доказательства о положительной связи между избытком углеводов в рационе и НАЖБП. Более известна связь НАЖБП со сладкими безалкогольными напитками. В связи с этим семейные врачи и диетологи должны обязательно спрашивать пациентов о потреблении безалкогольных напитков. Ежедневное потребление фруктозосодержащих напитков, по-видимому, ассоциируется с более тяжелым фиброзом у пациентов с НАЖБП [211].

Ограничения необходимы в отношении алкоголя и напитков, содержащих большое количество фруктозы (сладкие газированные напитки, фруктовые соки, включая свежавыжатые и смузи). Алкоголь не должен потребляться в количестве свыше 1-2 порций в день (1 порция эквивалентна 30 мл крепкого алкоголя, или 100 мл вина, или 300 мл пива), соки – не более 200 мл в день. Основные источники жидкости для пациентов с НАЖБП – вода, кофе и чай [24].

Важнейшим направлением в программе по нормализации массы тела является «оздоровление» пищевых привычек. Стоит

обратить внимание пациента на необходимость более медленного приема пищи (в течение 20-30 минут), употребления продуктов питания только в специально предназначенных для этого местах. Для уменьшения объема съеденной пищи рекомендуется выпить стакан воды перед едой.

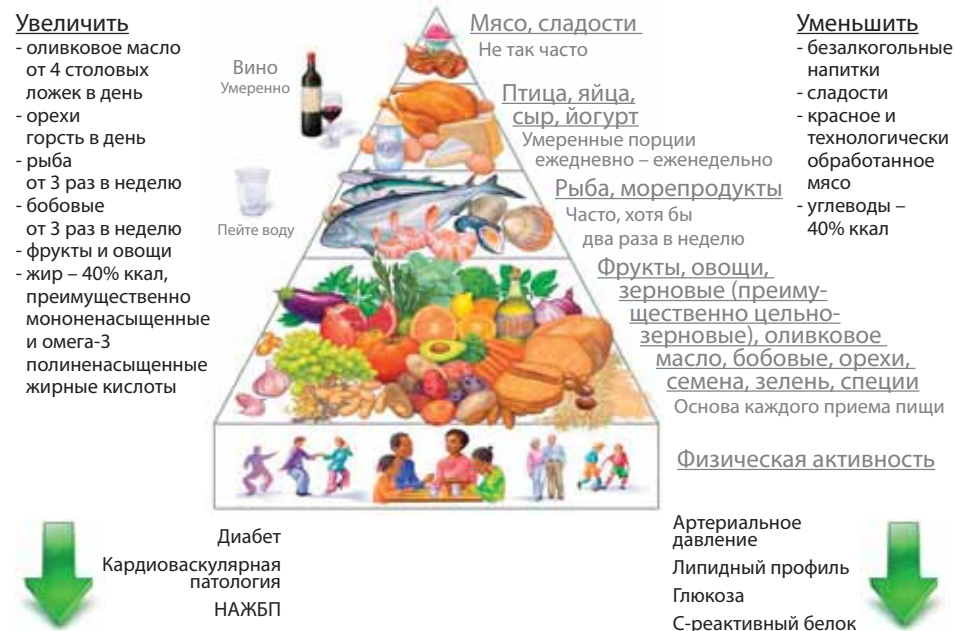
Для контроля эффективности гипокалорийной сбалансированной диеты рекомендуют еженедельное взвешивание. Если в течение первых недель ее соблюдения не удастся снизить массу тела на 500 грамм в неделю, то следует еще больше уменьшить калорийность рациона. Реальной целью успешной программы по нормализации массы тела за счет гипокалорийной диеты и повышения интенсивности физической нагрузки является снижение веса на 10% от исходного [24].

Один из популярных вариантов гипокалорийной диеты – *средиземноморская диета*.

Мононенасыщенные жиры и средиземноморская диета, основанная на высоком потреблении овощей, орехов, бобовых, рыбы, оливкового масла и низком потреблении сахара, красного мяса, технологически обработанных пищевых продуктов (рис. 12), играют важную роль в поддержании нормального метаболического профиля человека. Было продемонстрировано их влияние на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа, которые часто ассоциируются с НАЖБП.

Омега-9 олеиновая кислота является наиболее распространенной мононенасыщенной жирной кислотой в рационе, а оливковое масло является одним из ее основных источников (другие источники – орехи и авокадо). Соблюдение средиземноморской диеты приводит к значительному снижению содержания жира в печени у пациентов с избыточным весом и НАЖБП. Это было подтверждено двумя рандомизированными контролируруемыми исследованиями (РКИ) у пациентов с НАЖБП с или без СД 2-го типа. В обоих исследованиях пациентам назначали две изокалорийные диеты: либо с низким содержанием жира (30% калорий в виде жира) и с высоким содержанием углеводов, пищевых волокон (ПВ) или с высоким содержанием мононенасыщенных жирных кислот / средиземноморской диеты (40% калорий в виде жира) на период 6-8 недель.

## Рисунок 12. Средиземноморская диета (по Zelber-Sagi S., 2017 [211])



Содержание жира в печени больше уменьшалось при соблюдении диеты с высоким содержанием мононенасыщенных жирных кислот / средиземноморской диеты, чем в группе диеты с высоким содержанием углеводов/клетчатки, несмотря на стабильный вес в обеих группах [37, 146]. Средиземноморская диета, по данным РКИ, более эффективна при НАЖБП по сравнению с диетой DASH (см. ниже) [151].

В связи с этим средиземноморская диета считается оптимальной, рекомендованной EASL [113]. Тем не менее пока нет доказательств того, что эта диета влияет на снижение активности НАСГ и уменьшение фиброза.

*Диета DASH* (dietary approaches to stop hypertension – диетические рекомендации для контроля артериальной гипертензии) представляет собой вариант здоровой диеты с жестким контролем соли и большим включением продуктов с высоким содержанием калия (молочные продукты, овощи и фрукты). Эффективность этой диеты при НАЖБП/НАСГ продемонстрирована в РКИ Razavi

Zade M. et al., 2016 [141]. Изменения показателей в группе пациентов, которые придерживались диеты DASH (n=30), по сравнению с контрольной группой гипокалорийной диеты (n=30) определены через 8 недель:

- ↓вес (p=0,006), ↓ИМТ (p=0,01);
- ↓АЛТ (p=0,02), ↓щелочная фосфатаза (p=0,001);
- ↓инсулин в сыворотке крови (p=0,01), ↓ИР (p=0,01);
- ↓сывороточные ТГ (p=0,04) и ↓соотношение общий ХС / липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) (p=0,01);
- ↓С-реактивный белок (p=0,03), ↓малоновый диальдегид (p=0,04);
- ↑NO (p=0,01);
- ↑глутатион (p=0,009).

Выделяют следующие механизмы влияния диеты DASH на метаболический статус пациентов с НАЖБП:

- уменьшение поступления простых углеводов (сахарозы, глюкозы, фруктозы) параллельно с увеличением поступления ПВ, магния и кальция приводит к снижению показателей печеночных ферментов в сыворотке крови, ТГ, ЛПНП, маркеров метаболизма инсулина (диета с высоким содержанием простых углеводов вызывает митохондриальную дисфункцию жировой ткани, следствием чего является увеличение высвобождения ТГ и ЛПНП) [106];
- увеличение поступления магния и кальция стимулирует микросомальный протеин транспорта ТГ в печени, который противодействует эндотелиальному повреждению, имеет антиоксидантный потенциал [48, 90];
- противовоспалительные эффекты развиваются благодаря значительному количеству в диете кальция, магния и ПВ [131].

Важно, что низкосолевым вариантом диеты DASH является одним из наиболее оптимальных способов питания больных с артериальной гипертензией, которая часто ассоциируется с НАЖБП. Эффективность этого варианта сопоставима с использованием антигипертензивных препаратов [149].

Основные рекомендации пациентам в рамках диеты DASH.

*Уменьшить в рационе потребление соли.* Соль – это наиболее мощное пищевое вещество, которое способно повышать артериаль-

ное давление (АД). Это происходит и у здоровых людей, но особенно у больных с артериальной гипертензией. Следует помнить, что наибольшее количество соли поступает в организм с технологически обработанными продуктами и ресторанными блюдами. Для нормализации АД уменьшение потребления соли является обязательным условием, при этом следует стремиться использовать меньше 3 г соли (половину чайной ложки) в сутки. Для людей с нормальным АД максимальный уровень потребления соли составляет 5 г в сутки.

Необходимо значительно сократить употребление технологически обработанной пищи. Такие пищевые продукты – от колбасы до конфет – являются главным источником вредных веществ. Среди них соль, сахар, насыщенный жир и транс-жиры. Все они вызывают повышение АД и уровня «вредного» ХС в крови. Готовьте большинство блюд самостоятельно с минимальным добавлением соли, сахара и животного жира.

*Ограничьте потребление алкоголя.* Потребление чрезмерного количества алкоголя значительно повышает АД. Такие последствия наблюдаются уже после двух порций алкоголя. Особенно высокий риск не только роста давления, но и возникновения осложнений в виде инфаркта миокарда и инсульта возникает при потреблении пяти и более порций алкоголя в день. Относительно безопасное количество алкоголя составляет две порции для мужчин и одну порцию алкоголя в день для женщин.

*Увеличить в рационе.* Ешьте больше овощей и фруктов. Достаточное потребление овощей и фруктов является самостоятельным эффективным способом контроля АД в пределах нормы. Старайтесь употреблять около 300 г овощей и 300 г фруктов в день независимо от сезона. Мороженые и консервированные овощи и фрукты являются полноценной альтернативой свежим, если не содержат много соли и сахара. Овощной и фруктовый сок, даже 100%-ный, не является полноценной заменой цельным овощам и фруктам. Его потребление следует ограничить одним стаканом в день.

Потребляйте больше ПВ, т.к. это тот особый компонент растительной пищи, который вызывает снижение АД. Главным источником волокон являются овощи, фрукты, цельные злаки, бобовые и орехи. Сделайте растительную пищу доминирующей в своем

рационе питания – выделите для таких продуктов  $\frac{3}{4}$  вашей тарелки во время каждого приема пищи.

Обеспечивайте свою потребность в белке за счет рыбы, птицы и нежирных молочных и кисломолочных продуктов. Старайтесь иметь жирную морскую рыбу на столе минимум 2-3 раза в неделю. Выбирайте молочные и кисломолочные продукты с минимальным содержанием жира ( $\leq 2,5\%$ ) и сахара. Принимайте в пищу такие продукты 3 раза в день для обеспечения потребности в необходимых пищевых веществах.

Омега-3 жирные кислоты не включены в клинические рекомендации AASLD (2012) и EASL (2016) по лечению НАЖБП [43, 113], т.к. результаты исследований не подтверждают их эффективность в регрессе фиброза или НАСГ. Эффект наблюдается только в отношении стеатоза. Но их назначение можно считать обоснованным при наличии гипертриглицеридемии.

В некоторых исследованиях продемонстрирована польза кофе и кофейных напитков при НАЖБП, причем получена позитивная динамика как в отношении уменьшения стеатоза, так и фиброза печени. Такие результаты объясняют уменьшением образования и накопления липопротеидов, воспаления, оксидативного стресса, торможением фиброгенеза и снижением риска канцерогенеза [28, 159, 160].

В небольшом РКИ с перекрестным дизайном показана антиоксидантная активность полифенолов какао у пациентов с НАСГ, употреблявших 40 г черного или молочного шоколада в день в течение двух недель, что сопровождалось снижением биохимической активности заболевания [104].

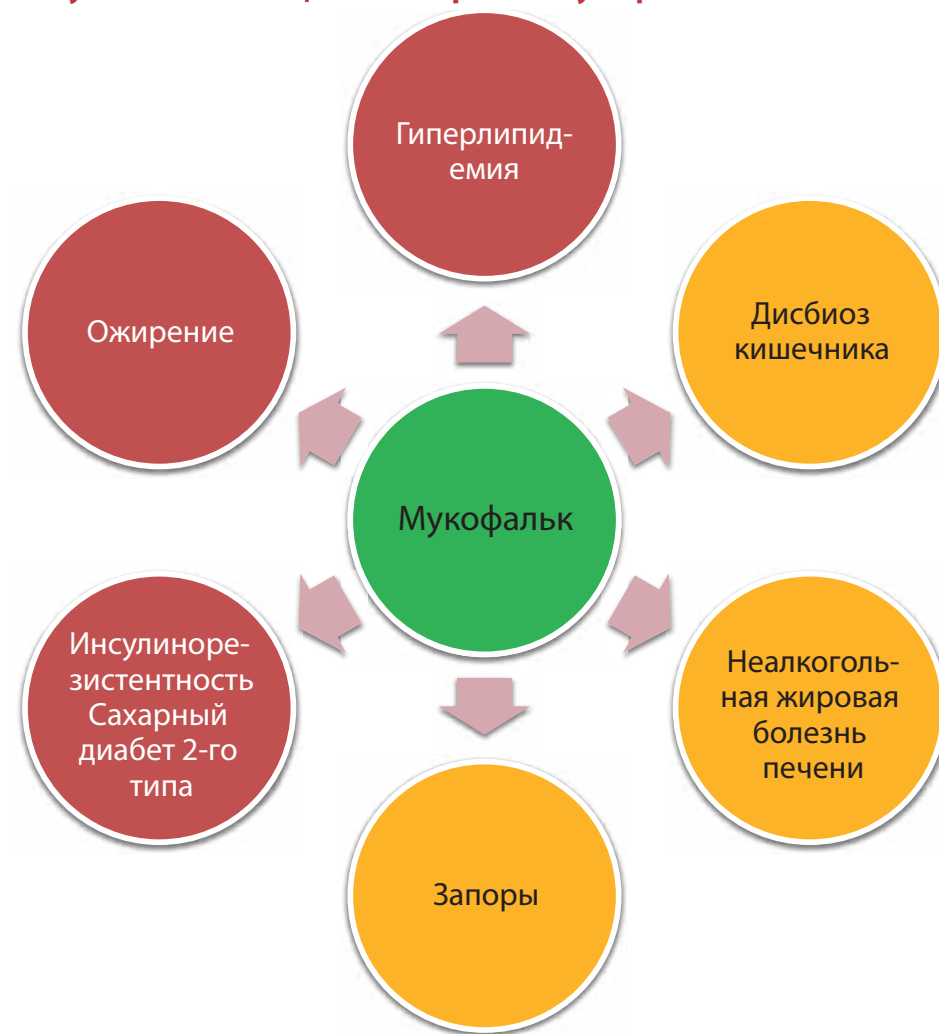
### Как облегчить переносимость диетотерапии и тем самым улучшить комплаенс?

Уверенно можно сказать, что мы можем облегчить некоторый дискомфорт при соблюдении диеты с помощью препарата Мукофальк.

Рассмотрим возможности препарата Мукофальк в лечении ожирения и коморбидной патологии (рис. 13).

Мукофальк является препаратом растительного происхождения, состоящим из оболочки семян *Plantago ovata* (подорожник оваль-

Рисунок 13. Многоцелевая терапия Мукофальком



ный, подорожник индийский) (рис. 14). Семена *Plantago ovata* отличаются от семян других видов подорожника, имеющих темно-бурый цвет, своей окраской – они телесно-розового оттенка с пурпурной полоской в рубчике. В отличие от других видов подорожника, подорожник овальный произрастает в засушливых районах Средиземного моря, Индии и Пакистана, поэтому именно данный вид подорожника содержит максимальную концентрацию слизи, которые предохраняют семена растения от высыхания, играют роль запас-



**Рисунок 14. Подорожник овальный (Plantago ovata)**



ных веществ, а также способствуют распространению и закреплению семян в почве (рис. 15). Слизи сконцентрированы в основном в оболочке семян, которая и используется в качестве лекарственного препарата. Семена быстро и сильно ослизняются, на чем основано их медицинское применение (рис. 16). Таким образом, высокое содержание слизи в составе семян подорожника овального позволяет отнести его к группе мягких ПВ, что имеет принципиальное значение при назначении препарата при ряде заболеваний, когда, например, использование грубых ПВ не рекомендуется или противопоказано.

ПВ Мукофалька состоят из трех фракций [114], каждая из которых обеспечивает лечебный эффект при различных видах нарушения функций кишечника (табл. 5).

Фракция А (30%) – фракция, растворимая в щелочной среде, неферментируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем), обеспечивает нормализующее моторику действие.

Гель-формирующая фракция В (55%) (высокоразветвленный арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилозосодержащими боковыми цепями) представляет

**Рисунок 15. Псиллиум (psyllium) – оболочка семян подорожника овального (Plantago ovata)**



**Рисунок 16. При разведении псиллиума в воде, в отличие от грубых ПВ, образуется мягкая желеобразная масса, оказывающая в т. ч. обволакивающее и противовоспалительное действия на слизистую оболочку кишечника**



**Таблица 5. Основные эффекты различных фракций псиллиума**

Фракция псиллиума	Механизм действия	Клинический эффект
<b>I. Неферментируемая фракция</b>	<b>Нормализация моторики кишечника</b>	<b>Слабительное действие</b>
<b>II. Гель-формирующая фракция</b> Высокоразветвленный арабиноксилан, частично ферментируемый	<b>Формирует матрикс, связывающий воду, желчные кислоты и токсины</b>	<b>Антидиарейное действие</b> <b>Гиполипидемическое действие</b> <b>Слабительное действие</b> <b>Противовоспалительное действие</b>
<b>III. Быстроферментируемая фракция</b>	<b>Рост бифидо- и лактобактерий</b>	<b>Пребиотическое действие</b> <b>Противовоспалительное действие</b>



собой частично ферментируемую фракцию, которая связывает воду и желчные кислоты (уровня ХС); обеспечивает также «смазывание» стула при запоре; при диарее способствует закрепляющему действию за счет связывания излишков воды и энтеротоксинов.

Фракция С (15%) – вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями фракция, которая способствует замедлению эвакуации из желудка (более раннее развитие чувства насыщения, что имеет значение в лечении ожирения) и обладает пребиотическим действием (эта фракция является субстратом роста нормальной микрофлоры кишечника и распадается до короткоцепочечных жирных кислот (КЖК)). Ферментация данной фракции в толстой кишке сопровождается стимуляцией роста бифидо- и лактобактерий и активным образованием КЖК, в основном ацетата, пропионата и бутирата, являющихся основным источником энергии для эпителия толстой кишки. КЖК играют важную роль в физиологических процессах кишечника, стимулируя нормальную пролиферацию кишечного эпителия, образование слизи и усиливая микроциркуляцию в слизистой оболочке.

Чрезвычайно важно, что КЖК оказывают прямой противовоспалительный эффект. Они не только позитивно влияют на функциональное состояние кишечного эпителия, регулируя пролиферацию и дифференциацию клеток, но и оказывают модулирующее воздействие на общий и местный иммунитет, имеют десенсибилизирующие свойства [155, 156, 185].

Таким образом, Мукофальк обладает комплексным механизмом действия на кишечник и весь организм. За счет сочетания разных типов ПВ Мукофальк обладает разнообразными терапевтическими эффектами (рис. 17).

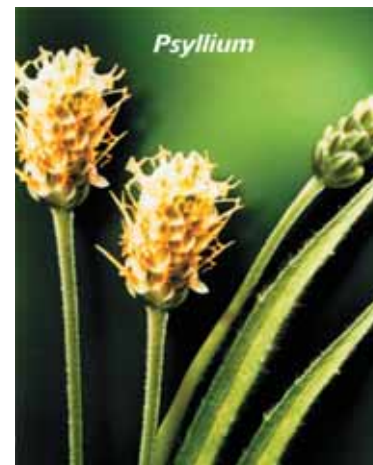
На рисунке 18 подробно представлены эффекты гель-формирующей фракции псиллиума. Гель-формирующая фракция не только позволяет отнести псиллиум к группе мягких ПВ, в которую входят слизи и камеди, но именно эта фракция ответственна за наибольшее число клинических эффектов Мукофалька (табл. 5). При разведении псиллиума в воде, в отличие от грубых ПВ, за счет гель-формирующей фракции образуется мягкая желеобразная масса, оказывающая в т.ч. и противовоспалительное действие на слизистую обо-

### Рисунок 17. Основные терапевтические эффекты Мукофалька (псиллиума)



лочку кишечника. Поэтому применение псиллиума показано как раз в тех случаях, когда применение грубых ПВ не рекомендуется или противопоказано из-за их раздражающего действия. Также гель-формирующая фракция ответственна за слабительное, антидиарейное, гиполипидемическое действия препарата Мукофальк.

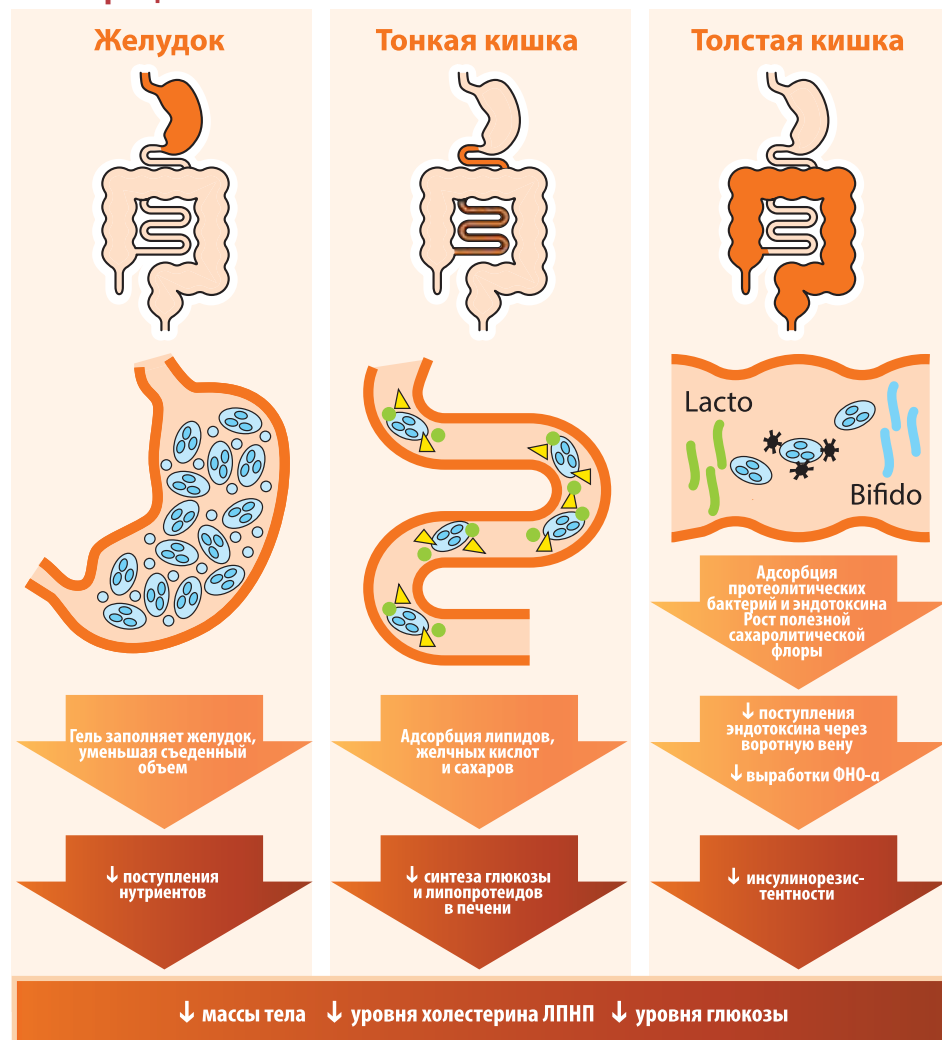
### Рисунок 18. Гель-формирующая фракция: основные эффекты



- Обволакивающее, цитопротективное и противовоспалительное действие на эпителиальные клетки кишечника
- Связывание излишков воды
- Адсорбция токсинов и канцерогенов
- Связывание желчных кислот → усиление желчеобразования и желчевыделения → снижение уровня холестерина и липидов
- Усиление бактерицидного действия желчи при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке
- Матрикс для ферментов поджелудочной железы → улучшение пищеварения

Патогенетическое обоснование эффективности многоцелевого лечения Мукофальком ожирения и ассоциированной патологии представлено на рисунке 19.

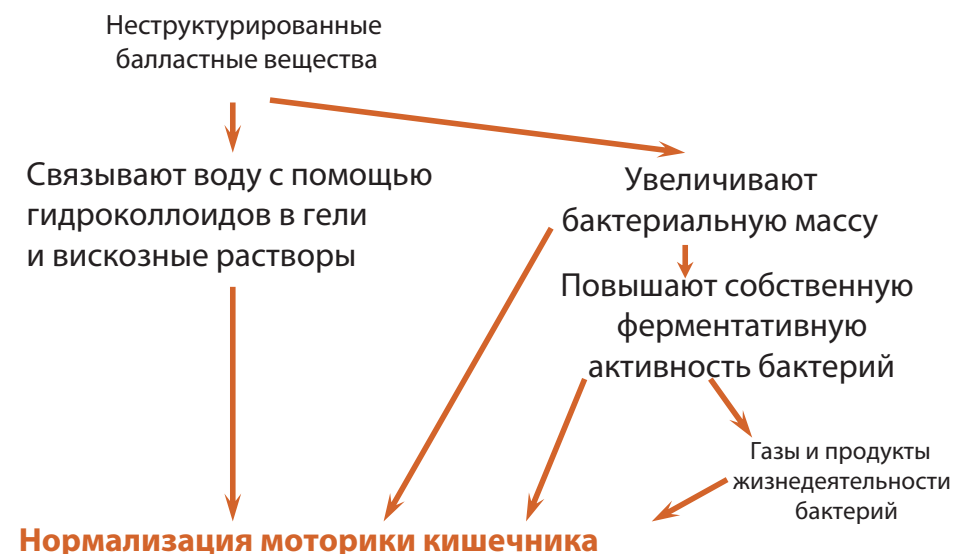
**Рисунок 19. Механизмы влияния псиллиума на метаболические процессы**



Из физиологии пищеварительной системы хорошо известно, что чувство насыщения во многом зависит от степени растяжения и скорости опорожнения желудка. Установлено, что человек более ориентирован на потребление постоянного весового и объемного количества пищи, чем склонен придерживаться определенного суточного потребления калорий. Таким образом, построение диеты на достаточных по объему и, соответственно, удовлетворя-

ющих пациента порциях пищи, но с меньшим содержанием калорий, способно повысить длительную переносимость такой диеты. Известно, что в 1 г жира содержится 9 ккал, в 1 г белков и углеводов – по 4 ккал, в 1 г ПВ – 1,5-2,5 ккал, вода не содержит калорий. Упоминание воды не является случайным, поскольку в пище с высоким содержанием воды энергетическая емкость значительно снижена, и в ряде последних клинических исследований как раз оценивалась эффективность и переносимость диет, содержащих продукты с высоким содержанием воды (в первую очередь овощи и фрукты), при ожирении. Отметим, что один из механизмов действия Мукофалька как раз и состоит в связывании воды с помощью гидроколлоидов в гели и вязкие растворы (рис. 20), а его калорийность значительно ниже калорийности овощей и фруктов.

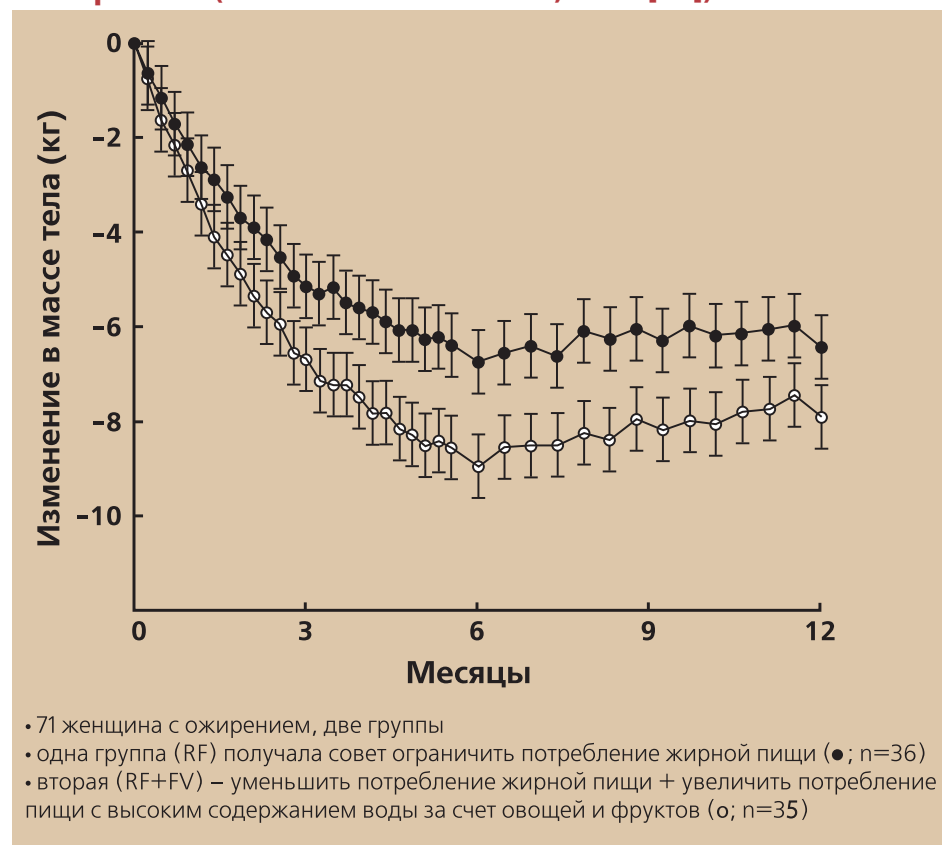
**Рисунок 20. Механизм действия Мукофалька**



На рисунке 21 представлены результаты исследования Ello Martin J.A. et al., 2007 [59], где у женщин с ожирением сравнивалась эффективность двух диетических режимов. Одна группа получала совет ограничить потребление жирной пищи (RF), тогда как вторая – уменьшить потребление жирной пищи и одновременно уве-

личить потребление пищи с высоким содержанием воды за счет овощей и фруктов (RF+FV). Во второй группе пациентки потребляли пищу с меньшей энергетической плотностью. В результате, хотя обе группы показали достоверное снижение массы тела ( $p < 0,0001$ ), вторая группа (RF+FV) продемонстрировала более выраженное и статистически значимое снижение веса тела, чем первая группа ( $6,4 \pm 0,9$  кг против  $7,9 \pm 0,9$  кг,  $p = 0,002$ ). Пациентки второй группы (RF+FV) также сообщали о менее выраженном чувстве голода, чем в первой группе ( $p = 0,003$ ).

**Рисунок 21. Изменение массы тела в течение года у женщин с ожирением (по Ello Martin J.A. et al., 2007 [59])**



Большое клиническое исследование под названием PREMIER [98], в котором приняло участие 658 человек, оценивало влияние энергетической емкости диеты на массу тела. Исследование про-

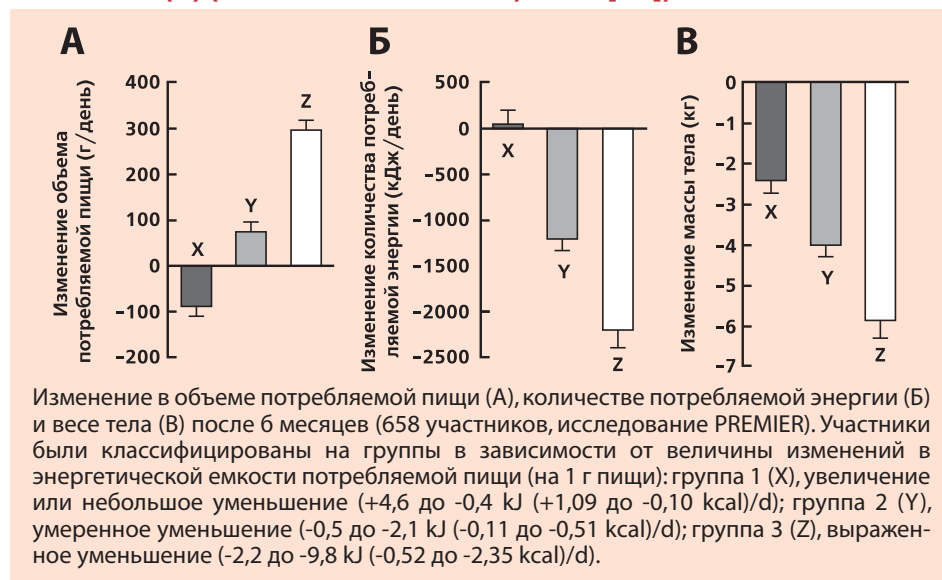
водилось в течение 6 месяцев. Пациенты с предрасположенностью к гипертонии и пациенты с артериальной гипертензией и избыточной массой тела были случайным образом рандомизированы в одну из трех групп: первая группа получала стандартные рекомендации для пациентов с артериальной гипертензией (снижение массы тела, уменьшение потребления соли, увеличение физической активности) и участвовала в 18 консультационных сессиях, вторая группа – стандартные рекомендации для пациентов с артериальной гипертензией и специальную диету при гипертонии (DASH), также участники этой группы участвовали в 18 консультационных сессиях; третья группа получила только одну консультацию по применению стандартных рекомендаций для пациентов с артериальной гипертензией. Каждый пациент вел пищевой дневник.

Все группы продемонстрировали значительное уменьшение потребления энергии, энергетической емкости пищи и снижение веса. Наиболее выраженное снижение потребления энергии и веса тела было отмечено в первой и второй группах. Вторая группа (стандартные рекомендации и DASH) показала самое значительное снижение энергетической емкости пищи с одновременным увеличением объема потребляемой пищи.

Дополнительный анализ путем объединения всех групп с целью выявить взаимосвязь между энергетической емкостью пищи и снижением массы тела показал, что пациенты с наибольшим снижением энергетической емкости пищи (верхний тертиль – Z) достигли большего снижения массы тела (5,9 кг), чем пациенты в среднем (4,0 кг) и нижнем (2,4 кг) тертилях (рис. 22). Пациенты в верхнем (Z) и среднем (Y) тертилях увеличили объем потребляемой пищи на 300 и 80 г/день соответственно, но уменьшили потребление энергии на 500 и 250 ккал в день соответственно. Наоборот, в нижнем тертиле (X) наблюдалось уменьшение объема потребляемой пищи на 100 г в день с незначительным изменением в суточном потреблении энергии. Таким образом, участники, потреблявшие пищу с наименьшей энергетической емкостью, продемонстрировали наибольшее снижение потребления энергии и массы тела. Одновременно в этой группе наблюдалось увеличение объема потребляемой пищи, что повышало приверженность к данному типу

диеты, поскольку достигался лучший контроль чувства голода. Кроме того, диета с наименьшей энергетической емкостью отличалась лучшим качеством: увеличилось потребление ПВ, минералов и витаминов (в первую очередь за счет потребления овощей и фруктов).

**Рисунок 22. Влияние энергетической емкости пищи на объем потребляемой пищи (А), количество потребляемой энергии (Б) и вес тела (В) (по Ledikwe J.H. et al., 2007 [98])**



Основные стратегии уменьшения энергетической емкости пищи с целью снижения массы тела можно суммировать следующим образом:

- увеличение в рационе количества пищи с высоким содержанием воды оказывает наибольшее влияние, при этом прием воды отдельно от пищи не оказывает эффекта, важна вода именно в составе пищи;
- вторым по значимости является уменьшение количества потребляемого жира;
- уменьшение количества простых сахаров и замена их на сложные углеводы является третьей линией в коррекции диеты.

Особенности жиров, которые заставляют ограничить их потребление при лечении ожирения, хорошо известны: наибольшая

энергетическая плотность – 9 ккал/г; на депонирование жиров требуется меньше энергии, чем на накопление углеводов; пища, богатая жирами, вызывает менее активный посталиментарный термогенез; еда с высоким содержанием жиров вкуснее обезжиренной (вкус во многом обусловлен жирорастворимыми ароматическими молекулами); в отличие от богатой клетчаткой пищи, продукты, насыщенные жирами, не требуют долгого пережевывания, что также приводит к перееданию.

Что касается пищи с высоким содержанием воды, то в первую очередь предполагается увеличение потребления овощей и фруктов, молочных продуктов. Однако наряду с пищевыми продуктами могут широко применяться и пищевые модификаторы, использование которых позволяет существенно улучшить переносимость диеты и/или оптимизировать порядок ее назначения. Пищевой модификатор помогает достичь чувства насыщения при меньшем потреблении калорий, т. е. аналогичен по действию пище с высоким содержанием воды. Не всегда пациент в силу ряда причин способен изменить свой рацион в нужной степени только за счет овощей и фруктов. Поэтому наряду с изменениями рациона в качестве дополнительных средств применяются пищевые модификаторы. При выборе пищевого модификатора необходимо руководствоваться правилом: меньшее содержание калорий при большем объеме. Однако, безусловно, важны и органолептические свойства пищевого модификатора и удобство приема.

Мукофальк в данном случае является оптимальным ПВ для использования в качестве пищевого модификатора в программах снижения веса в первую очередь за счет высокой водосвязывающей способности (одна доза Мукофалька (1 пакетик-саше) связывает 150 мл воды) (рис. 23).

Доказано, что псиллиум при ожирении действует комплексно: благодаря своей вязкости и гелеобразующим свойствам растворимые ПВ замедляют транзит по пищеварительному каналу, удлиняют состояние насыщения, улучшают чувствительность тканей к инсулину и стабилизируют уровень глюкозы. Они также стимулируют продукцию анорексигенных пептидов (глюкагон-подобный пептид, пептид YY и др.) в энтероцитах, что приводит к уменьшению приема пищи [190].

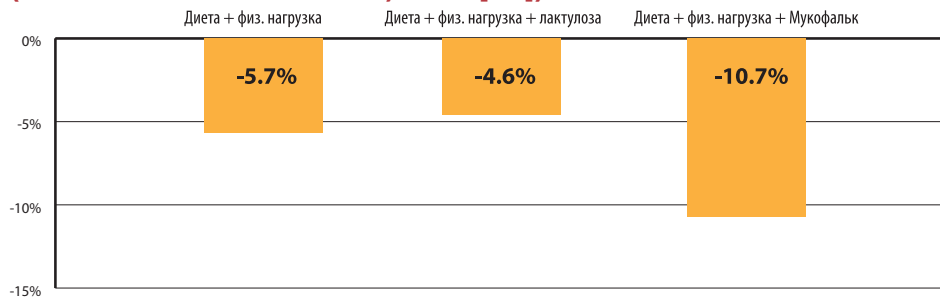


## Рисунок 23. Псиллиум – оптимальное ПВ для использования в качестве пищевого модификатора в программах снижения веса



Эффективность Мукофалька в снижении массы тела подтверждена в клинике исследованиями российских авторов. Так, Маевская Е.А. и соавт., 2016, продемонстрировали, что у пациентов с НАСГ и функциональным запором на фоне увеличения физической нагрузки и добавления к диете псиллиума отмечается более выраженное снижение массы тела (рис. 24) [10].

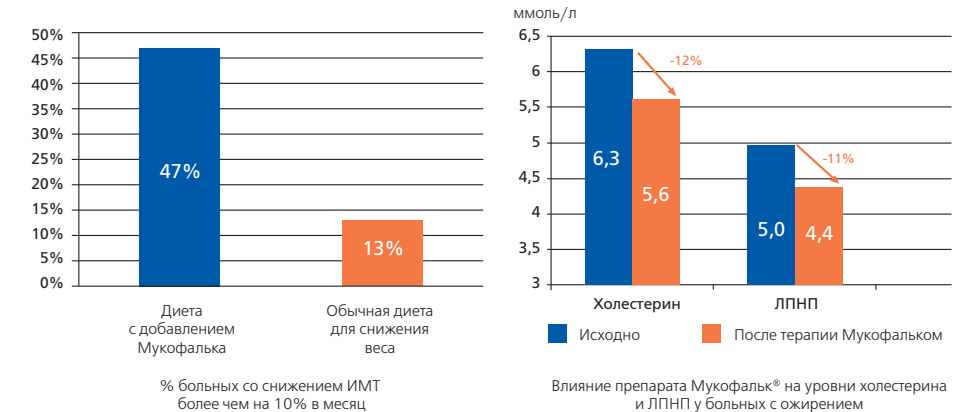
## Рисунок 24. Снижение массы тела от исходной в течение 6 месяцев у пациентов с НАСГ и функциональными запорами (по Маевской Е.А. с соавт., 2016 [10])



По данным НИИ диетологии и диетотерапии, включение препарата Мукофальк в лечение пациентов с ожирением улучшает эффект снижения избыточной массы тела. Кроме того, для диетотерапии с включением Мукофалька свойственен эффект снижения

уровня ХС и его атерогенной фракции ЛПНП, если они исходно повышены (рис. 25) [3].

## Рисунок 25. Включение препарата Мукофальк в терапию пациентов с ожирением улучшает эффект снижения избыточной массы тела, способствует снижению уровня ХС и его атерогенной фракции ЛПНП, если они исходно повышены (по Гинзбургу М.М., 2010 [3])



**Схема применения препарата Мукофальк в составе диеты для снижения массы тела состоит в приеме 2-3 саше в день (6-10 г псиллиума в день). Псиллиум можно принимать длительно. Препарат рекомендуется принимать за 15-30 минут до приема пищи или во время еды, предпочтительно в виде геля (настоять раствор до образования желе), поскольку эффективность определяется комплексом воды, связанной с ПВ, и самими ПВ.**

## Физические нагрузки

Увеличение мышечной массы имеет обратную корреляцию с количеством висцерального жира [128]. Благотворное влияние физической нагрузки, способствующей умеренной потере веса и снижению содержания жира в печени, продемонстрировано несколькими клиническими исследованиями с использованием магнитно-резонансной спектроскопии и других методов визуализации [86, 174], а также подтверждено результатами метаанализа [85]. Конкретные интенсивность и объем, которые были бы опти-



мальными для снижения содержания жира в печени, неизвестны. Однако любая физическая активность лучше, чем ничего, поскольку было продемонстрировано, что длительная гиподинамия (время, проведенное сидя) положительно связана с распространенностью НАЖБП [147]. Кроме того, было показано, что даже выполнение упражнений средней интенсивности в течение 15 минут в день или 90 минут в неделю может принести пользу, т. к. это связано со снижением риска смертности от всех причин на 14% и с увеличением продолжительности жизни на 3 года [197].

Физические нагрузки должны быть строго индивидуализированными, проводиться с учетом возраста, физических возможностей, наличия сопутствующей патологии. Кроме того, что физическая активность способствует потере веса, она улучшает состояние сердечно-сосудистой системы, особенно у людей, страдающих ожирением и сопутствующей патологией. Регулярные занятия аэробикой могут снизить уровень липидов, АД и риск развития остеопороза, а у пациентов с СД 2-го типа – улучшить чувствительность к инсулину, уменьшить абдоминальное ожирение и облегчить гликемический контроль. Больным с умеренным ожирением показаны ходьба, плавание, теннис, гимнастика, водные процедуры. Повышение физической активности необходимо проводить постепенно – от 30 минут трижды в неделю до 45 минут 5 раз в неделю. Физическая активность, как и субкалорийное питание, должны соблюдаться постоянно [14].

Люди, страдающие НАЖБП и ожирением, могут увеличить расход энергии двумя способами: с помощью программированной активности и повседневной активности. Программированная активность, обычно называемая упражнениями, планируется и проводится за определенный промежуток времени (30-60 минут) с высоким уровнем интенсивности. Примерами такого вида активности являются бег трусцой, велосипедный спорт, плавание, упражнения под видео.

Повседневная активность требует увеличения активности в течение дня без конкретной интенсивности и продолжительности упражнений. Пациенты могут увеличить свою активность, паркуя машину дальше от работы или входа в торговые центры, поднимаясь

ясь по лестницам, а не на лифте или эскалаторе, выходя из автобуса на три остановки раньше и проходя пешком оставшийся отрезок пути и т.п. Результаты исследований показывают, что повседневная активность является идеальным вариантом для тех пациентов, которые не желают заниматься упражнениями [14].

Европейское общество кардиологов в рекомендациях по здоровому образу жизни указывает на целесообразность формулы 0–3–5–140–5–3–0 [цит. по 6]:

- 0 – нет курению;
- 3 – 3 км пешком или 30 минут умеренной физической нагрузки ежедневно;
- 5 – 5 порций фруктов или овощей ежедневно;
- 140 – систолическое АД менее 140 мм рт. ст.;
- 5 – общий ХС <5 ммоль/л;
- 3 – ЛПНП <3 ммоль/л;
- 0 – отсутствие ожирения и СД.

Основную часть физической активности должны составлять аэробные нагрузки: ходьба, плавание, теннис, езда на велосипеде, верховая езда, лыжи и др. Аэробные физические нагрузки называют кардиотренировками, т. к. именно они максимально снижают массу тела и повышают чувствительность к инсулину. Положительный эффект аэробных физических нагрузок состоит в повышении функциональных резервов сердечно-сосудистой и дыхательной систем, в нормализации АД и массы тела, улучшении углеводного обмена, увеличении ЛПВП и снижении ЛПНП и ТГ.

Не стоит забывать и о повседневных физических нагрузках (например, работа в саду, уборка снега) – любая физическая активность приводит к энерготратам [6].

Роль пищеварительного тракта в абсорбции питательных веществ является основанием для лечения ожирения путем модификации желудочной или кишечной анатомии. В 1950-х годах эта концепция положила начало *бариатрической хирургии*. Конференция Национального института здоровья (США) в 1991 году подготовила первый консенсус по бариатрической хирургии, который был принят большинством национальных хирургических обществ и медицинских страховщиков. В этих рекомендациях, основанных на ИМТ, указано,

что пациенты с ИМТ  $>40$  кг/м<sup>2</sup> или с ИМТ  $>35$  кг/м<sup>2</sup> и при наличии ассоциированных заболеваний высокого риска (например, СД 2-го типа, апноэ во сне, кардиоваскулярная патология, связанная с ожирением, и т. д.) могут рассматриваться как кандидаты для хирургического вмешательства [125].

В настоящее время существуют более 60 методов бариатрических операций, которые можно разделить на 3 группы [14]:

- мальабсорбтивные вмешательства;
- операции, которые уменьшают объем желудка (гастрорестриктивные или желудочно-ограничительные);
- комбинированные вмешательства.

Пластические операции (дерматолипэктомия, липосакция, абдоминопластика и др.) к бариатрической хирургии не относятся.

Бариатрическая хирургия способствует уменьшению метаболических и гистологических нарушений у пациентов с НАСГ прямо пропорционально количеству потерянного веса и может приводить к разрешению гистологических проявлений у 70-90% пациентов. При этом фиброз печени подвергается обратному развитию в 30-50% случаев [97].

Применяются и эндоскопические методы лечения ожирения с помощью установки внутривисцерального баллона.

В настоящее время стандарты *лечения и ведения больных НАЖБПЖ* еще не разработаны, однако высказываются мнения о целесообразности применения руководств по лечению НАЖБП [27, 110, 133, 138, 144]. Следовательно, схема терапии пациентов со стеатозом ПЖ должна предполагать коррекцию компонентов МС, назначение симптоматических препаратов, проведение заместительной ферментной терапии при развитии внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

Основными рекомендациями для больных НАЖБПЖ являются изменение образа жизни и снижение массы тела на 5-10%, что достаточно для уменьшения степени стеатоза ПЖ и улучшения ее функциональной активности [27, 54, 110, 133, 138, 144, 198]. С этой целью также целесообразно использовать гипокалорийную диету, физические нагрузки, поведенческую терапию, а в тяжелых случаях проводить бариатрическое вмешательство [78, 148]. Способность

физической нагрузки благотворно влиять на степень ожирения, в т. ч. висцерального и панкреатического, показана в ряде работ. Например, в метаанализе 24 исследований (n=1383) доказано, что выполнение физических упражнений ассоциировано с уменьшением размера висцеральной жировой ткани ( $-0,21$ ; 95% ДИ: от  $-0,37$  до  $-0,05$ ;  $p=0,01$ ) [148]. К сожалению, ни в одной из работ, вошедших в метаанализ, не исследовалось влияние повышенной физической нагрузки на степень стеатоза ПЖ, однако авторы подчеркнули превосходство аэробных упражнений ( $-0,23$ ; 95% ДИ: от  $-0,44$  до  $-0,03$ ;  $p=0,025$ ) над тренировками с отягощением ( $-0,13$ ; 95% ДИ: от  $-0,37$  до  $0,12$ ;  $p=0,307$ ) в способности уменьшать размеры висцерального жира [148]. В более поздней публикации исследовалось влияние физической нагрузки на содержание жира в ПЖ и функцию  $\beta$ -клеток [78]. Оказалось, что ежедневные тренировки на протяжении двух недель способствуют уменьшению степени стеатоза ПЖ как у относительно здоровых лиц (с 4,4% до 3,6%), так и у пациентов с преддиабетом и больных СД 2-го типа (с 8,7% до 6,7%;  $p=0,036$ ), а также сопровождаются улучшением секреции инсулина [78].

Большой интерес представляют результаты исследований Honka H. et al. [79] и Gaborit B. et al. [64], которые продемонстрировали снижение степени тяжести стеатоза ПЖ после выполнения бариатрического вмешательства. Авторы первой работы проанализировали состояние больных морбидным ожирением (n=27) спустя 6 месяцев после проведения бариатрического оперативного вмешательства. Оказалось, что избыточная масса тела сохранилась только у 23% пациентов ( $p<0,0001$ ), при этом выполненная операция существенно повлияла на метаболизм липидов в ПЖ: через полгода объем жира в ПЖ достоверно снизился ( $p<0,01$ ), улучшились показатели липидограммы ( $p<0,05$ ). Данные изменения оказались взаимосвязаны с улучшением гомеостаза глюкозы, нормализацией функции  $\beta$ -клеток и достижением ремиссии СД [79]. Во второй работе анализировали влияние бариатрической хирургии на размеры эктопической жировой ткани, определяя для этого содержание жира в печени и ПЖ при помощи магнитно-резонансной и компьютерной томографии. Оказалось, что размеры жировой ткани в ПЖ у больных СД 2-го типа ( $23,8\pm 3,2\%$ ) значи-

тельно превышали таковые у лиц с ожирением ( $14,0 \pm 3,3\%$ ;  $p=0,03$ ) и худых пациентов ( $7,5 \pm 0,9\%$ ;  $p=0,0002$ ) [64]. Исследователи зафиксировали сильную корреляционную связь между содержанием жира в ПЖ и СД 2-го типа, которая оставалась значимой даже после введения поправки на возраст и пол ( $\beta=0,47$ ;  $p=0,004$ ), объем талии, уровень ТГ, значение индекса НОМА-IR ( $\beta=0,32$ ;  $p=0,04$ ). Наиболее важными предикторами накопления жира в ПЖ оказались СД 2-го типа, содержание олеиновой и мочево́й кислот, ТГ, ингибитора активатора плазминогена-1. Спустя 6 месяцев после выполнения бариатрического вмешательства исследователи констатировали значимое снижение количества жира как в печени ( $-51,2 \pm 7,9\%$ ), так и в ПЖ ( $-43,8 \pm 7,0\%$ ), эти показатели стали практически соответствовать таковым у худых участников исследования [64]. Учитывая уменьшение стеатоза ПЖ и явлений ИР после бариатрической операции, авторы предполагают, что данный вид хирургического вмешательства способствует улучшению функции экзо- и эндокринных клеток ПЖ [64].

## МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Основные средства терапии НАЖБП представлены в таблице 6.

Среди множества средств, обладающих способностью активировать FXR, стоит обратить пристальное внимание на один из естественных лигандов этого рецептора – УДХК, которая является селективным агонистом FXR. УДХК одобрена FDA для лечения первичного склерозирующего холангита и первичного билиарного холангита в связи с наличием у нее выраженного антихолестатического и антиапоптотического действия. Кроме этого, УДХК обладает целым рядом других свойств (антиоксидантное, цитопротекторное, антифибротическое, гипохолестеринемическое, иммуномодулирующее, гепатопротекторное), которые могут иметь большое значение для лечения НАЖБП/НАЖБПЖ.

**Таблица 6. Фармакотерапия пациентов с НАЖБП: сводные данные (по Маеву И.В. с соавт., 2020 [8])**

Метод лечения	Эффект	Комментарии
Пиоглитазон (30-45 мг/сутки)	Положительная гистологическая динамика при применении от 6 месяцев до 2 лет; уменьшение ИР	Неблагоприятный профиль безопасности при длительном приеме
Витамин Е (800 мг/сутки)	Положительная гистологическая динамика при длительном приеме препарата	Необходимы дальнейшие исследования. Неблагоприятный профиль безопасности при длительном приеме
УДХК (15 мг/кг/сутки)	Улучшение функции печени; положительная гистологическая динамика; нормализация маркеров гликемического и липидного статуса	Наибольшая эффективность достигается при комбинированной терапии
Статины	Снижают риск сердечно-сосудистых осложнений и ассоциированной с ними смертности	Безопасны у пациентов с НАЖБП

## Урсодезоксихолевая кислота при неалкогольной жировой болезни печени

Целесообразность назначения УДХК при НАЖБП анализируется уже на протяжении нескольких десятилетий. В одном из первых метаанализов, представленном в 2013 году, подтверждена способность УДХК значительно снижать активность функциональных проб печени у больных НАСГ [206]. Проанализировав результаты 12 РКИ, в которых УДХК использовалась в качестве монотерапии, а также в сочетании с витамином Е, фосфатидилхолином, силимагином, глицирризином, тиопропином, ученые получили следующие данные. Монотерапия УДХК ассоциировалась со значительным улучшением функциональных проб печени (данные 5 РКИ) и уменьшением выраженности стеатоза и фиброза (данные 2 РКИ). Комбинированный прием УДХК также сопровождался улучшением биохимических показателей (данные 5 РКИ) и снижением активно-

сти воспалительного процесса в печени, степени стеатоза (данные 2 РКИ). В то же время противоречивые результаты, полученные в отношении способности УДХК минимизировать гистологические признаки фиброза, не позволили экспертам AASLD, EASL рекомендовать этот препарат для лечения НАЖБП. Однако на протяжении последних нескольких лет были накоплены новые доказательные данные, которые позволяют задуматься о целесообразности включения этого препарата в схемы лечения больных стеатозом печени.

Эффективность УДХК при НАСГ основана на ее свойствах (рис. 26).

### Рисунок 26. Краткосрочные и долгосрочные клинические эффекты УДХК (по Морозову С.В. с соавт., 2011 [12])



**Метаболизм липидов.** Благотворное влияние УДХК на метаболизм липидов зафиксировано в целом ряде экспериментальных работ и клинических исследований. Наблюдая за состоянием больных морбидным ожирением и НАЖБП (n=40), которые принимали УДХК в дозе 20 мг/кг/сут на протяжении трех недель до выполнения бариатрического вмешательства, Mueller M. et al., 2015, констатировали усиление синтеза ЖК посредством уменьшения активности циркулирующего фактора роста фибробластов 19 и активации FXR, что привело к индукции холестерин-7 $\alpha$ -гидроксилазы (классического пути биосинтеза ЖК) [120]. Изменение синтеза ЖК сопровождалось истощением запасов ХС в печени и снижением уровня ХС

ЛПНП с последующей активацией ключевого фермента синтеза ХС – 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы. Кроме того, авторы отметили индукцию активности стеароил-КоА-десатуразы в белой висцеральной жировой ткани, что способствовало усилению синтеза менее токсичных мононенасыщенных жирных кислот, таких как олеиновая кислота [120]. Следует отметить еще один важный факт: вполне вероятно, что пациенты, принимавшие участие в этом исследовании, страдали еще и НАЖБПЖ, ведь сочетание морбидного ожирения с НАЖБП должно было сказаться на состоянии ПЖ. Однако во время выполнения данной работы, сведения о НАЖБПЖ только начинали накапливаться, что, вероятно, не позволило авторам отдельно проанализировать влияние приема УДХК на стеатоз ПЖ.

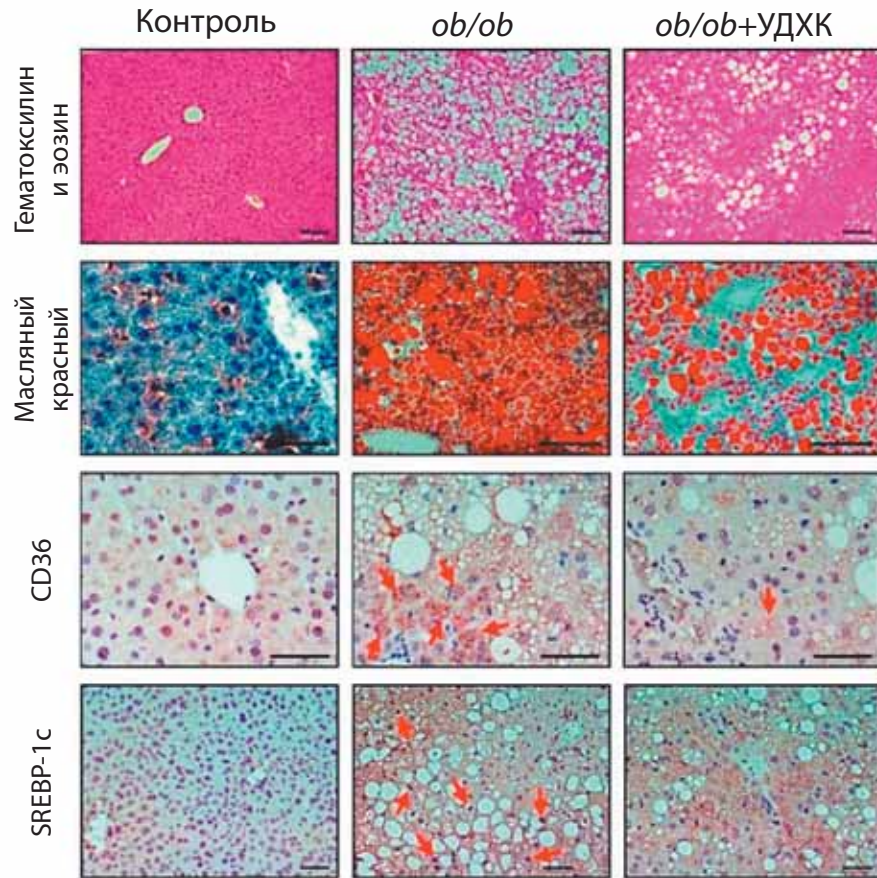
Улучшение метаболизма липидов в печени на фоне приема УДХК подтверждают современные экспериментальные исследования, проведенные в культуре тканей. В одной из таких работ, выполненных под руководством Hu J., данный факт исследователи объясняют способностью этой ЖК влиять на AKT/mTOR/SREBP-1 сигнальный путь, уменьшая активацию AKT, mTOR и экспрессию SREBP-1 [81].

В другом экспериментальном исследовании анализировались механизмы антилипогенного и гепатопротекторного действия УДХК у мышей, страдающих ожирением [47]. Авторы доказали, что прием УДХК способствовал достоверному уменьшению количества липидных капель в печени лабораторных животных, содержания свободных жирных кислот и ТГ (рис. 27). Введение УДХК сопровождалось улучшением функции митохондрий, трансформацией белой жировой ткани в коричневую. Данный факт ученые объяснили усилением активности энергетического обмена в печени, биогенеза митохондрий и инкорпорацией метаболизма ЖК (Abca1, BSEP, FGFR4, TGR5). Кроме того, УДХК снизила активность NF- $\kappa$ B и STAT3-опосредованного фосфорилирования посредством угнетения экспрессии SOCS1 и SOCS3-сигнальных путей. Эти изменения сопровождалось снижением активности ангиогенеза, о чем свидетельствовало снижение экспрессии фактора роста сосудистого эндотелия, молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, трансформирующего фактора роста. Помимо этого, УДХК уменьшала количество всей жирно-



### Рисунок 27. УДХК улучшает метаболизм липидов в печени у *ob/ob* мышей, страдающих ожирением (по Chen Y.S. et al., 2019 [47])

Представлены биоптаты печени, окрашенные гематоксилином и эозином, масляным красным и результаты иммуногистохимического исследования на CD36 и SREBP-1c в печени (красные стрелки указывают на положительное окрашивание).

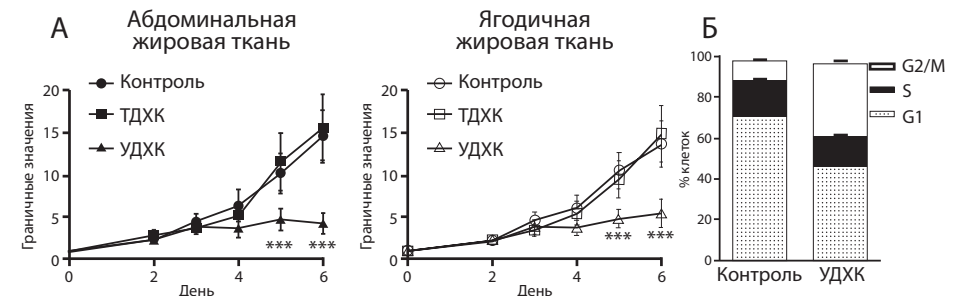


вой ткани у подопытных животных, что ассоциировалось со снижением макрофагальной инфильтрации жировой ткани и маркеров липогенного потенциала (липофусцин, SREBP-1 и CD36). Многоцелевое действие УДХК позволяло модулировать биосинтез глюкозы, липидов, воспалительный ответ, ангиогенез и дифференциацию макрофагов [47]. Основываясь на полученных данных, исследователи констатировали: «УДХК может быть новым эффективным терапевтическим средством для лечения ожирения» [47].

Подобные результаты получены в клинических исследованиях. В одной из таких работ анализировали влияние терапии УДХК на состояние печени у пациентов с синдромом короткого кишечника, течение которого сопровождается развитием дислипидемии и вторичным стеатозом печени, формирующимся на фоне недостаточности тонкого кишечника [118]. Оказалось, что длительный прием УДХК в дозе 20 мг/кг/сут на протяжении 4 месяцев позволил снизить активность синтеза ХС ( $p < 0,05$ ), уменьшить фракционную скорость синтеза ХС ( $p = 0,06$ ) и ТГ ( $p < 0,01$ ) в печени, что, однако, не повлияло на абсолютные значения сывороточных концентраций ТГ.

Доказана способность УДХК ингибировать процессы пролиферации и дифференцировки подкожных адипоцитов человека [111]. Проанализировав состояние образцов абдоминальной и ягодичной жировой ткани, полученных у 10 пременопаузальных женщин, страдавших ожирением (ИМТ превышал 32 кг/м<sup>2</sup>), исследователи подтвердили наличие у УДХК выраженных антипролиферативных и антиадипогенных свойств по сравнению с тауродезоксихолевой кислотой. При этом антиадипогенная активность этой ЖК не зависела от активации FXR и TGR5, а была опосредована способностью УДХК поддерживать активацию ERK1/2 и инактивировать PPAR $\gamma$  (рис. 28) [111].

### Рисунок 28. Влияние ЖК на пролиферацию адипоцитов (по Malisova L. et al., 2013 [111])



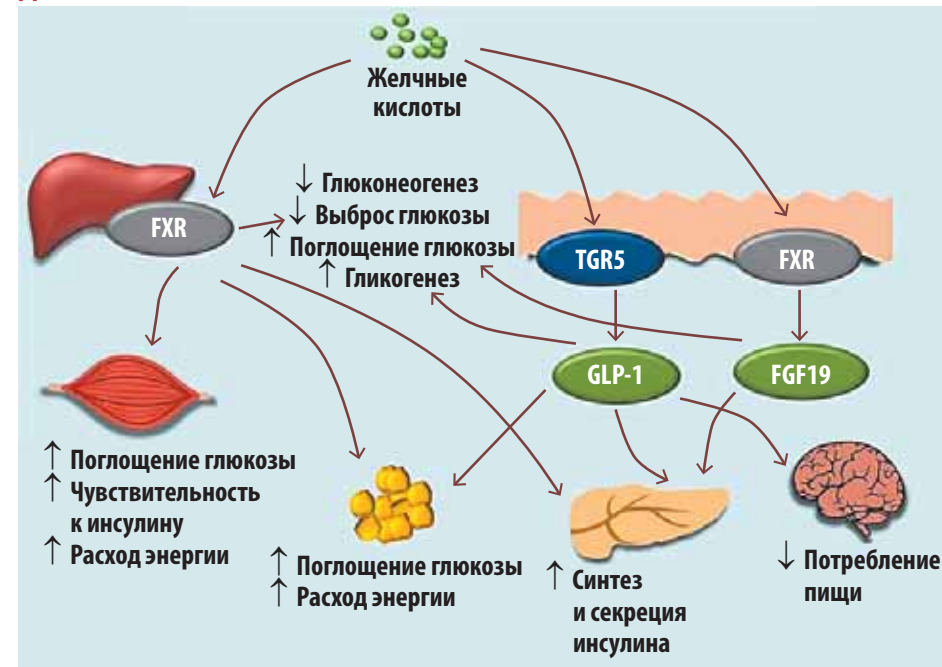
А – преадипоциты культивировали на протяжении 6 дней в присутствии 200 мкг УДХК или 500 мкг тауродезоксихолевой кислоты (ТДХК); анализ пролиферации клеток проводили в указанные дни. \* – достоверные межгрупповые различия. Б – анализ клеточного цикла в присутствии УДХК (200 мкг) по сравнению с контролем. Представлено количество клеток (%), пребывавших в различных фазах клеточного цикла – G1, S, G2/M.

**Углеводный обмен и ИР.** На протяжении последних нескольких лет опубликовано множество работ, описывающих участие ЖК в регуляции постпрандиального метаболизма глюкозы. Если первоначальные исследования утверждали, что ЖК и специфические синтетические агонисты FXR индуцируют экспрессию фермента, контролирующего скорость глюконеогенеза, – фосфоэнолпируваткарбокскиназы, что сопровождается увеличением уровня глюкозы в гепатоцитах человека и крыс, а также у мышей *in vivo*, то в более поздних работах получены совершенно другие результаты [50]. Установлено, что ЖК подавляют экспрессию генов глюконеогенеза фосфоэнолпируваткарбокскиназы, глюкозо-6-фосфатазы и фруктозо-1,6-бис-фосфатазы как в условиях *in vivo*, так и *in vitro* [50, 142]. Снижение экспрессии фосфоэнолпируваткарбокскиназы расценивают как один из возможных способов коррекции гипергликемии при СД 2-го типа [50]. Рисунок 29 демонстрирует способность ЖК влиять на метаболизм глюкозы посредством FXR и TGR5-сигнальных путей.

Кроме того, активация FXR в печени приводит к повышению активности гликогенсинтазы и снижению уровня гликемии [115, 142]. FXR-индуцированная активация транскрипции и секреции инсулина в  $\beta$ -клетках ПЖ регулируется различными механизмами, включающими как геномные, так и негеномные эффекты. Геномные эффекты FXR-активации основаны на индукции глюкозозависимой транскрипции Kruppel-подобного фактора 11 (KLF11), который, как доказано, является основным фактором транскрипции гена инсулина. Негеномные эффекты FXR-активации в  $\beta$ ТС6-клетках обеспечивают увеличение фосфорилирования Akt и транслокации глюкозного транспортера 2-го типа (GLUT2), входящего в состав мембранных белков, облегчающих транспорт глюкозы благодаря градиенту концентрации на плазмемной мембране (рис. 30) [50]. Кроме того, активация FXR индуцирует экспрессию GLUT4 в печени, уровень которого у больных СД 1-го и 2-го типов снижен.

Есть данные, демонстрирующие способность ЖК влиять на гомеостаз глюкозы, не влияя на FXR [170]. Доказано, что активация мембранного рецептора TGR5 под действием ЖК сопровождается увеличением интестинальной секреции глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) в энтероэндокринных L-клетках как в условиях

**Рисунок 29. Сигнальные пути метаболизма глюкозы, опосредованные ЖК (по Danic M. et al., 2018 [50])**



Активация FXR и TGR5 под воздействием ЖК приводит к ингибированию глюконеогенеза и способствует синтезу гликогена в печени, глюкозо-опосредованному высвобождению инсулина в ПЖ, увеличению расхода энергии, особенно в скелетной мускулатуре и коричневой жировой ткани. В головном мозге под воздействием ЖК-TGR5-опосредованного сигнального пути появляется чувство сытости.

FGF – фактор роста фибробластов

*in vitro*, так и *in vivo*, что стимулирует высвобождение инсулина из  $\beta$ -клеток ПЖ и уменьшает постпрандиальную гликемию [56, 72] (рис. 31). В то же время GLP-1 (энтероглюкагон) является естественным антагонистом инсулина, ингибирует секрецию соляной кислоты обкладочными клетками слизистой, ослабляет моторную активность желудка, способствует расслаблению сфинктера Одди и снижению давления в двенадцатиперстной кишке.

Способность УДЖК влиять на метаболизм глюкозы зафиксирована в различных клинических исследованиях и подтверждена в недавно опубликованном метаанализе [152]. Метаанализ результатов семи клинических исследований зафиксировал достоверное

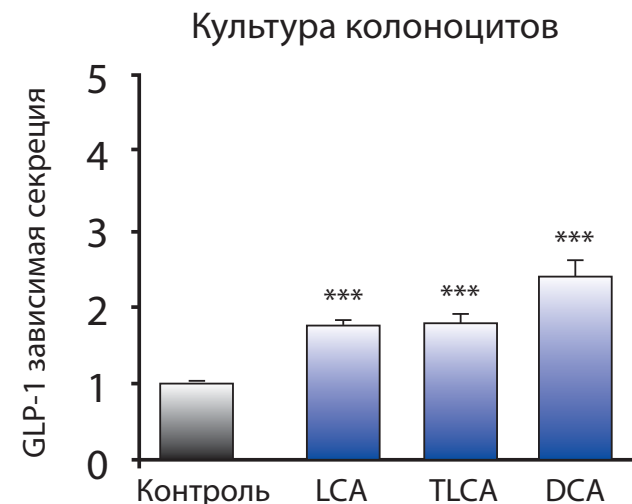
**Рисунок 30. Рецептор-зависимая и рецептор-независимая регуляция метаболических и сигнальных путей под воздействием ЖК при МС (по Danic M. et al., 2018 [50])**



Влияние ЖК-активированных рецепторов FXR и TGR5 на метаболизм глюкозы, липидов и энергии, а также атеросклероз-ассоциированные сердечно-сосудистые события. FXR и TGR5 опосредуют значительное количество разнообразных и взаимосвязанных эффектов. С другой стороны, влияние УДХК не связано с непосредственной активацией указанных рецепторов ЖК, вместо этого УДХК оказывает различные физиологические / фармакологические воздействия, опосредованные ее специфическими структурными свойствами.

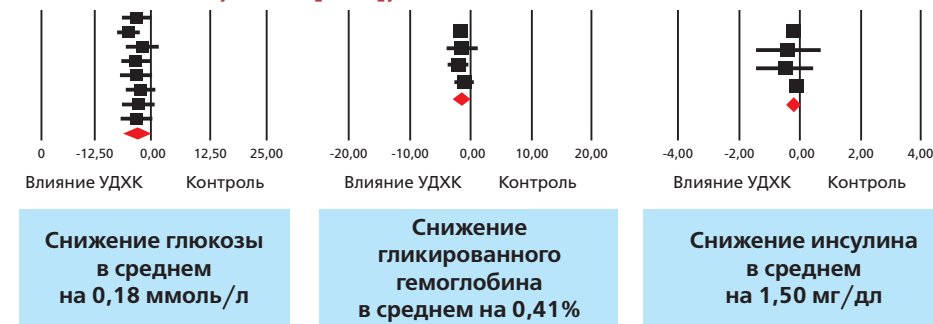
снижение уровня гликемии натощак после терапии УДХК (взвешенная разность средних (ВРС):  $-3,30$  ммоль/л; 95% ДИ: от  $-6,36$  до  $-0,24$ ;  $p=0,034$ ) [152]. Отмечено также значимое снижение концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA1c) (ВРС:  $-0,41\%$ ; 95% ДИ: от  $-0,81$  до  $-0,01$ ;  $p=0,042$ ), уровня инсулина в плазме крови (ВРС:  $-1,50$  мг/дл; 95% ДИ: от  $-2,81$  до  $-0,19$ ;  $p=0,025$ ) и недостоверное влияние на значения НОМА-IR (ВРС:  $-0,20$ ; 95% ДИ: от  $-0,42$  до  $0,01$ ;  $p=0,057$ ) [152] (рис. 32, 33). Результаты этого метаанализа доказали, что УДХК достоверно снижает концентрацию глюкозы в плазме крови натощак, уровень HbA1c и инсулина, что свидетельствует о положительном влиянии этой ЖК на гомеостаз глюкозы.

**Рисунок 31. Интестинальная секреция GLP-1 в энтероэндокринных L-клетках (по Gribble F.M., 2012 [72])**



DCA – дезоксихолевая кислота  
LCA – литохолевая кислота  
TLCA – тауролитохолевая кислота

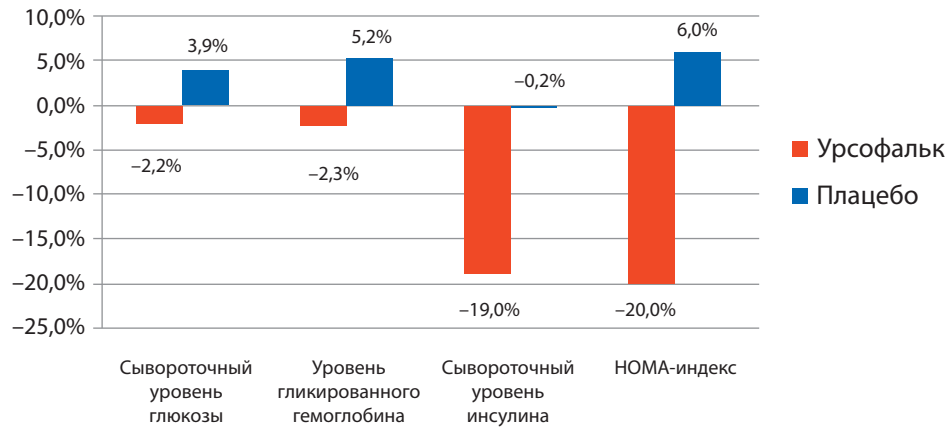
**Рисунок 32. Влияние УДХК на углеводный обмен (по Sanchez-Garcia A. et al., 2018 [152])**



Положительные изменения уровня гликемии, ИР на фоне приема УДХК зафиксированы в целом ряде исследований. Уменьшение выраженности ИР у мышей линии KK-Ay, страдавших СД 2-го типа, стеатозом печени и получавших с пищей большое количество жиров, отметили Tsuchida T. et al., 2012 [181]. Залогом таких благоприятных изменений стал пероральный прием УДХК в дозе 50, 150 и 450 мг/кг на протяжении 2-3 недель, который сопровождался снижением



**Рисунок 33. Влияние высоких доз УДХК (25-30 мг/кг) на показатели углеводного обмена у больных НАСГ (по Ratziu V. et al., 2011 [140])**



уровня гипергликемии, гиперинсулинемии, сокращением содержания ТГ и ХС в печени, активным выведением жиров с фекалиями [181].

Относительно недавно японские ученые под руководством Shima K. [164] представили доказательства способности УДХК влиять на секрецию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), а также подтвердили благоприятное воздействие этой ЖК на уровень гликемии. Как известно, основным физиологическим эффектом ГПП-1 является стимуляция секреции и синтеза инсулина  $\beta$ -клетками ПЖ. Помимо этого, ГПП-1 ингибирует секрецию глюкагона, повышающего уровень гликемии, а также замедляет скорость опорожнения желудка, способствуя уменьшению колебаний постпрандиальной гликемии. В рассматриваемом РКИ приняли участие больные СД 2-го типа с сопутствующей НАЖБП ( $n=16$ ). Пациентов поровну разделили на две группы; участникам первой группы рекомендовали сначала принимать только УДХК (900 мг/сут на протяжении 12 недель) с последующим добавлением ситаглиптина (50 мг/сут в течение последующих 12 недель). Представители второй группы исходно получали монотерапию ситаглиптином (50 мг/сут) на протяжении 12 недель с последующим включением в схему лечения УДХК (900 мг/сут) в течение 12 недель ( $n=8$ ). В подгруппе пациентов, первоначально принимавших УДХК, исследователи отметили достоверное снижение массы тела (с  $72,5 \pm 8,4$  кг до  $70,6 \pm 8,6$  кг;

$p=0,04$ ) и уровня HbA1c (с  $7,0 \pm 0,3\%$  до  $6,4 \pm 0,5\%$ ;  $p=0,01$ ). В группе исходного приема ситаглиптина введение УДХК сопровождалось статистически значимым снижением HbA1c (с  $7,1 \pm 1,1\%$  до  $6,6 \pm 0,9\%$ ;  $p=0,04$ ). Монотерапия УДХК ассоциировалась с активацией ранней фазы секреции ГПП-1 (увеличение площади под кривой на 0-30 минут после приема жидкой пищи с  $115,4 \pm 47,2$  до  $221,9 \pm 48,9$  пмоль $\times$ мин/л;  $p<0,01$ ) [164].

Учитывая неблагоприятное влияние НАЖБП, МС, ожирения на состояние сердечно-сосудистой системы, большое внимание уделяется торможению прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов и нормализации АД у таких пациентов. Ведь повышение уровня АД можно рассматривать с позиции формирования системной ИР. В одной из экспериментальных работ отмечены гипотензивные свойства УДХК [26]. Лабораторным животным с выраженной ИР (развитие которой спровоцировали длительным временем пребывания на рационе питания с высоким содержанием жиров и фруктозы) скармливали УДХК (70 мг/кг/сут) или кандесартан (3 мг/кг/сут) на протяжении 4 недель. Через один месяц терапии кандесартаном оказалось, что систолическое АД и диастолическое АД у подопытных мышей соответствовало такому у контрольных животных, получавших с пищей минимальное количество жиров. То есть спустя 4 недели в группе кандесартана уровни систолического и диастолического АД достоверно снизились, в отличие от группы УДХК, где эти показатели не претерпели значимых изменений. Однако дополнительное скармливание УДХК на протяжении последующих 24 недель сопровождалось снижением уровня систолического АД, причем гипотензивное действие этой ЖК оказалось сопоставимым с таковым кандесартана [26].

**Фиброз.** Способность УДХК тормозить или уменьшать образование соединительной ткани в печени при НАЖБП является одним из камней преткновения в лечении этой патологии. С одной стороны, ранее опубликовано несколько исследований, в которых это свойство УДХК признавалось сомнительным: препарату не удалось улучшить результаты гистологического анализа печени у больных НАЖБП или НАСГ [42]. В то же время относительно недавно опубликованы результаты экспериментальных исследований, представля-



ющих другие данные. Так, Gheibi S. et al., 2019, последовательно, на протяжении 14 и 28 дней скармливали крысам-самцам линии Вистар куркумин (200 мг/кг) и УДХК (80 мг/кг) соответственно [68]. По сравнению с контрольными животными, не получавшими ни УДХК, ни куркумин, комбинированная терапия УДХК позволила достоверно уменьшить выраженность жировой дегенерации печени, степень отека и некроза гепатоцитов. Улучшение гистологической картины сопровождалось положительными биохимическими изменениями: уменьшением сывороточной концентрации ТГ, нормализацией уровней супероксиддисмутазы и малонового диальдегида. УДХК способствовала поддержанию целостности митохондрий, снижала экспрессию апоптотических белков и цитокинов [68].

*Апоптоз.* Продолжая наблюдение за больными морбидным ожирением и НАЖБП, принимавшими УДХК (20 мг/кг/сут) на протяжении 3 недель до проведения бариатрического вмешательства Mueller M. et al., 2018, констатировали увеличение экспрессии некоторых маркеров стресса эндоплазматического ретикулула (СНОР и GRP78) [119]. Изменение экспрессии СНОР (триггера проапоптотических процессов) на фоне терапии УДХК не привело к индукции апоптоза по ВАК- и ВАХ-сигнальным путям. Прием УДХК также сопровождался уменьшением количества потенциально проапоптотической микроРНК-34а в сыворотке крови [119]. Исследователи пришли к выводу, что УДХК оказывает неоднозначное действие на больных НАЖБП: с одной стороны, повышение уровня СНОР может быть нежелательно, но цитопротективные свойства УДХК позволяют повысить апоптотический порог, что подтверждает отсутствие индукции проапоптотических триггеров [119].

*Кишечная микробиота.* Влияние ЖК на состав кишечного микробиома исследовалось в нескольких РКИ. В одном из них с целью профилактики аденоматозных колоректальных полипов участникам рекомендовали 3-летний прием УДХК в дозе 8-10 мг/кг/сут (n=198) или плацебо (n=203) [130]. Длительный прием УДХК ассоциирован с изменением микробного состава кишечной микрофлоры ( $p < 0,001$ ), независимо от пола пациентов, причем данные модификации не ассоциировались с риском развития аденокарциномы ни у мужчин, ни у женщин (во всех случаях  $p > 0,05$ ). На фоне приема

УДХК достоверно возростала численность популяций *Streptococcus*, *Escherichia* и *Bifidobacteria*, снижалось количество фузобактерий. Снижение риска развития аденокарциномы у мужчин исследователи объяснили изменением состава микробиоты [130].

Установлено, что УДХК ингибирует рост патогенных бактерий, в т.ч. тормозит прорастание спор и вегетативных форм *Clostridium difficile* [196], противодействует развитию воспалительных процессов в кишечнике посредством усиления барьерной функции энтероцитов и ингибирования апоптоза [95], восстановления микробиоценоза кишечника [175, 193].

Согласно последним данным, 8-недельная терапия УДХК (300 мг 2 раза в сутки) больных НАЖБП с сопутствующим ожирением благотворно сказывалась на метаболизме кишечных бактерий [87]. Исследователи установили, что улучшение функционирования печени обусловлено не только способностью УДХК модулировать кишечный микробиом и увеличивать численность лакто- и бифидобактерий, но и влиянием этой ЖК на фенилаланин / тирозин-сигнальный путь, что проявляется уменьшением уровня токсинов (гиппуровой кислоты, п-крезола, метаболитов индола и сульфатов) и возрастанием концентрации антиоксидантов (аскорбата сульфата, N-ацетил-L-цистеина) [87].

*Противоопухолевая активность.* Наличие противоопухолевых свойств у препаратов, используемых для лечения НАЖБП, может рассматриваться в качестве значительного преимущества, учитывая финальную стадию естественного течения заболевания – ГЦК. В настоящее время доказана хемопревентивная активность УДХК в отношении рака толстого кишечника [88] и желудка [205], которая проявляется в виде подавления пролиферации раковых клеток в переходных фазах клеточного цикла (G1/S и G2/M) и ограничения инвазивных свойств неопластических клеток соответственно. С УДХК связывают большие надежды в лечении ГЦК, особенно в комбинации с сорафенибом [70]. Эти ожидания основываются на способности УДХК защищать эпителиальные клетки от повреждений, апоптоза, ингибировать пролиферацию и индуцировать апоптоз и/или гибель раковых клеток вследствие аутофагоцитоза [70].

Оправдывают смелые надежды и результаты экспериментального исследования, проведенного Liu T. et al., 2018 [103]. Ученые проанализировали состояние образцов тканей человеческой холангиокарциномы, полученных у пациентов, перенесших резекцию печени по поводу ГЦК. Инкубация образцов с ЛХК приводила к увеличению экспрессии гомолога G онкогена v-maf апоневрозно-мышечной фибросаркомы (MAFG), тогда как введение УДХК предупреждало увеличение экспрессии MAFG [103]. Известно, что экспрессия MAFG возрастает в клетках и тканях с холестазом, пораженных ГЦК, а высокий уровень экспрессии коррелирует с быстрой прогрессией опухоли и уменьшением выживаемости. Получив данные о снижении экспрессии MAFG под влиянием УДХК, исследователи высказали предположение о возможном улучшении прогноза для больных ГЦК при условии назначения этой ЖК [103].

Тактика применения УДХК при НАЖБП представлена на рисунке 34 и в таблице 7.

При сравнении эффективности УДХК и клофибрата в лечении НАСГ доказано, что только УДХК в дозе 13-15 мг/кг/сут в течение года приводит к снижению показателей ферментов цитолиза и холестаза, к уменьшению выраженности стеатоза печени по результатам гистологического исследования [7, 13]. Результаты некоторых исследований по эффективности УДХК при НАСГ представлены на рисунке 35.

Назначение УДХК в дозе 13-15 мг/кг, по данным другого исследования, также оказывало положительное влияние на биохимические показатели цитолиза и холестаза. УДХК уменьшает также выраженность стеатоза. Получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии УДХК на соотношение сывороточных маркеров фиброгенеза и фибролиза [1].

При НАСГ целесообразно применять Урсофальк в комбинации с токоферолом (400 МЕ 2 раза в день), обладающим антиоксидантным действием. Подобная комбинированная терапия достоверно снижает выраженность стеатоза, активность воспаления и фиброзообразования, по данным гистологических исследований (рис. 35, 36, 37) [21, 34, 57, 140]. Через 12 месяцев лечения у пациентов отме-

**Таблица 7. Тактика применения УДХК при НАЖБП (по Маеву И.В. с соавт., 2020 [8])**

Клиническая ситуация	Биомаркеры	Режим УДХК, комментарии
<b>НАЖБП без цитолиза</b>		
Простой стеатоз, нет МС, нет фиброза, нет холестаза	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при ультразвуковом исследовании	Требуется только при сопутствующей билиарной дисфункции, билиарном сладже или для профилактики ЖКБ на этапе снижения веса. Нет точек приложения препарата при жировой дистрофии без воспаления и фиброза. УДХК улучшает реологию желчи, курсовое лечение: 10 мг/кг на ночь – лечение сладжа; 5 мг/кг на ночь – профилактика ЖКБ.
Простой стеатоз на фоне МС, нет фиброза, нет холестаза	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при ультразвуковом исследовании; СД ± артериальная гипертензия ± гиперхолестеринемия	Потенциальный антифибротический эффект. Гипохолестеринемическое действие. Лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении веса. 10-15 мг/кг дробно в течение дня – профилактика фиброза. 10 мг/кг на ночь – лечение сладжа. 5 мг/кг на ночь – профилактика ЖКБ.
<b>НАЖБП с цитолизом/фиброзом</b>		
НАСГ + МС, нет фиброза, нет холестаза	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при ультразвуковом исследовании, цитолиз, фиброз F0; СД ± артериальная гипертензия ± гиперхолестеринемия	Контроль цитолиза в составе комплексной терапии. Потенциальный антифибротический эффект. Гипохолестеринемическое действие. Лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении веса. 10-15 мг/кг дробно в течение дня – цитолиз + профилактика фиброза. 10 мг/кг на ночь – лечение сладжа. 5 мг/кг на ночь – профилактика ЖКБ.

<p>НАЖБП / НАСГ с любым фиброзом, особенно F3–F4 по METAVIR</p>	<p>-/- ± холестаза + фиброз печени F1–F4 (эластография, фибротест, APRI и т.п.)</p>	<p>Контроль цитолиза/холестаза. Доказанный антифибротический эффект. Гипохолестеринемическое действие. Лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении веса. 10–15 мг/кг дробно в течение дня – контроль / регресс фиброза – длительный прием: при сопутствующем сладже 2/3 суточной дозы принимать на ночь.</p>
---	---	---

**Рисунок 34. В каких случаях требуется назначить гепатопротекторный препарат у пациентов с НАЖБП: общий подход**


СТЕПЕНЬ ВОСПАЛЕНИЯ И НЕКРОЗА	ВЫСОКАЯ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Терапия до нормализации печеночных ферментов от 1 до 3 мес.</b></li> <li>• <b>Для профилактики фиброза при наличии МС 6-12 мес. и более</b></li> </ul>	<p><b>Терапия до нормализации печеночных ферментов и регресса фиброза, длительно 6-12 мес. и более</b></p>
	НИЗКАЯ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Наблюдение при отсутствии МС</b></li> <li>• <b>УДХК при сопутствующей билиарной патологии</b></li> <li>• <b>Возможно для профилактики фиброза при наличии МС</b></li> </ul>	<p><b>Терапия с оценкой регресса фиброза, длительно 6-12 мес. и более</b></p>
		F0-1-2	F3-4
		<b>СТЕПЕНЬ ФИБРОЗА</b>	

чалось достоверное снижение уровня трансаминаз и γ-глутамил-транспептидазы, тогда как в группе плацебо эти значения даже выросли. Кроме того, на фоне терапии высокими дозами УДХК регистрировалась достоверная нормализация параметров углеводного обмена: индекса НОМА, уровня глюкозы, HbA1c и инсулина в крови.

Также при использовании высоких доз УДХК отмечалось уменьшение прогрессирования фиброзообразования в печени, по данным Fibrotest, по сравнению с группой плацебо.

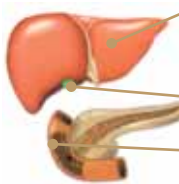
**Рисунок 35. Клинические эффекты Урсофалька в дозе 25-30 мг/кг/сут при НАСГ. 1 [140]; 2 [21]; 3 [140]; 4 [140]**

1. Цитопротективный эффект



Спаренные молекулы УДХК встраиваются в фосфолипидный слой мембраны гепатоцита, что ведет к стабилизации последней.

2. Гипохолестеринемический эффект



подавление синтеза холестерина в печени путем торможения ГМГ-КоА-редуктазы  
уменьшение экскреции холестерина в желчь  
уменьшение кишечной абсорбции холестерина

3. Антифибротический эффект

УДХК ингибирует пролиферативную активность человеческих фибробластов, стимулированную фактором роста тромбоцитарного происхождения, тем самым тормозит процессы фиброгенеза и уменьшает выраженность фиброза.

**Данные фибротеста на УДХК снижаются на 12,5%, на плацебо – повышаются на 7,1%**

4. Литолитический эффект

5. Холеретический эффект

6. Антихолестатический эффект

7. Метаболический эффект<sup>4</sup>

Параметры	ВД-УДХК, %	Плацебо, %	P
Уровень глюкозы сыворотки	-2,2	+3,9	0,002
HbA1c уровень	-2,3	+5,2	<0,001
Уровень инсулина	-19	-0,2	0,038
НОМА индекс	-20	+6	<0,009

НОМА-индекс (показатель инсулинорезистентности) – это произведение значений уровней глюкозы (ммоль/л) и инсулина натощак (мЕ/мл), деленное на коэффициент 22,5.  
Норма НОМА-индекса <2,77 относ. ед.

8. Иммуномодулирующий эффект

Уменьшение образования сенсibilизированных к печеночной ткани цитотоксических Т-лимфоцитов, снижение «атаки» иммунокомпетентными Ig (в первую очередь IgM) клеток печени. Взаимодействие с глюкокортикоидными рецепторами. Снижение синтеза аутоантител, провоспалительных интерлейкинов 1, 2, 4, 6 и ФНО. Уменьшение экспрессии антигенов гистосовместимости HLA1 на гепатоцитах и HLA2 на холангиоцитах.

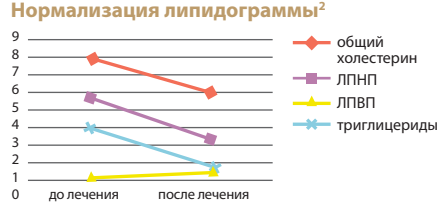
9. Антиапоптотический эффект

ВД-УДХК – высокие дозы УДХК

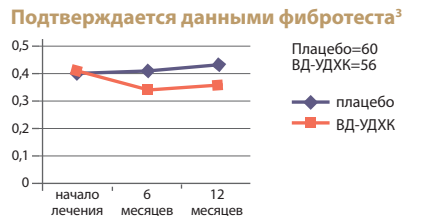
Улучшение лабораторных показателей<sup>1</sup>

	УДХК 30 мг/кг/д	Плацебо	P
Уровень АЛТ	-28%	-2%	<0.001
Уровень АСТ	-8%	+9%	<0.001
Уровень ГГТП	-51%	+19%	<0.001

Нормализация липидограммы<sup>2</sup>



Подтверждается данными фибротеста<sup>3</sup>



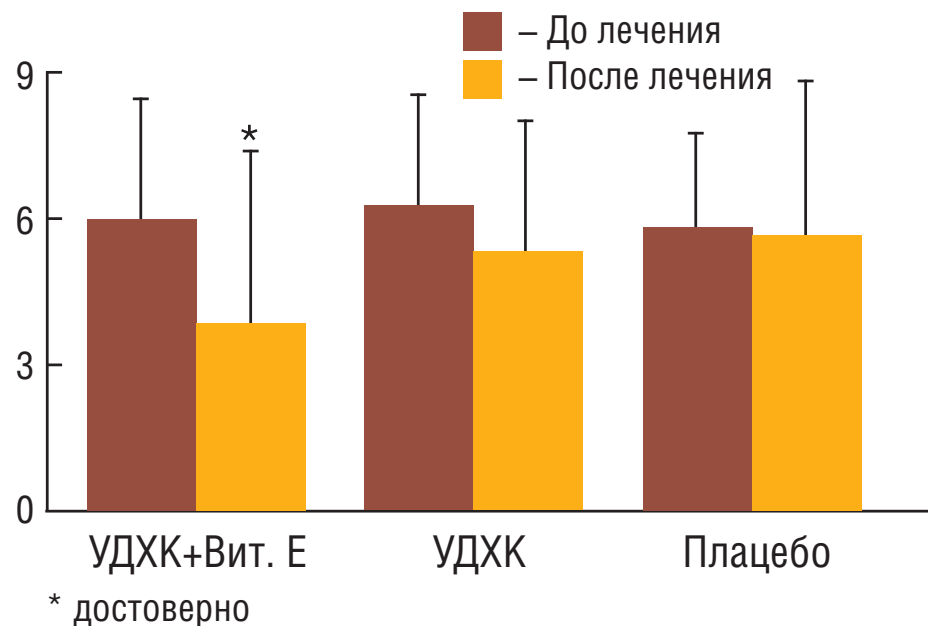
Уменьшение синдрома холестаза:

- ↓ кожного зуда
- ↓ ЩФ, ГГТП
- ↓ билирубина

Уменьшение выраженности мезенхимально-воспалительного синдрома:

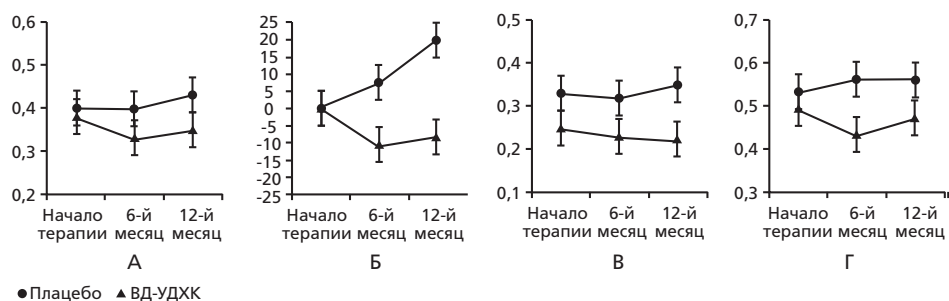
- ↓ γ-глобулинов, С-реактивного белка;
- ↓ активности воспаления (по данным гистологии)

**Рисунок 36. Динамика индекса гистологической активности в процессе лечения НАСГ (по Dufour J.-F. et al., 2006 [57])**



**Рисунок 37. Динамика выраженности фиброза печени у пациентов с НАСГ на фоне терапии высокими дозами УДХК по сравнению с плацебо (по Ratziu V. et al., 2011 [140])**

А – абсолютное среднее изменение; Б – относительное среднее изменение; В – абсолютное среднее изменение у пациентов с фиброзом на этапе отбора; Г – абсолютное среднее изменение у пациентов без фиброза на этапе отбора



ВД-УДХК – высокие дозы УДХК

Получены данные о необходимости увеличения дозы УДХК при НАСГ до 25-30 мг/кг. Высокие дозы УДХК обеспечивают достоверное снижение маркеров цитолиза и холестаза без увеличения риска побочных эффектов [139].

В случае дислипидемии УДХК можно комбинировать со статинами. Показано, что такая комбинация хорошо переносится и позволяет достичь более выраженного снижения уровня ХС ЛПНП при меньшей дозе симвастатина или аторвастатина. При первоначально повышенном уровне сывороточных трансаминаз присоединение к терапии статинами УДХК в дозе 15 мг/кг/сут нередко позволяет достичь нормализации уровня АЛТ и АСТ. Опубликованы данные о том, что при совместном назначении статинов и УДХК возможно снижение дозы статина при сохранении выраженного гиполлипидемического эффекта у пациентов с дислипидемией на фоне НАСГ. Комбинация УДХК со статинами также оказывает благоприятный эффект на течение желчнокаменной болезни (ЖКБ) при НАЖБП [5, 91].

### Урсодезоксихолевая кислота и поджелудочная железа

Ни один из фармакологических препаратов еще не получил официального одобрения для лечения НАЖБПЖ, но большие надежды возлагаются на метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и тиазолидиндионы. Метформин, пероральный гипогликемический препарат, обладает целым рядом преимуществ, одно из которых – способность нормализовать липидный обмен, уменьшать явления ИР. К сожалению, результаты клинических исследований пока не подтверждают возможность назначения метформина больным НАЖБПЖ. Так, Zsori G. et al., 2019, показали, что терапия метформином пациентов с впервые диагностированным СД 2-го типа позволяет уменьшить степень стеатоза печени, но не оказывает достоверного влияния ни на размеры висцеральной жировой ткани, ни на выраженность жировой инфильтрации ПЖ [213].

В эксперименте доказана способность ингибитора дипептидилпептидазы-4 ситаглиптина уменьшать выраженность стеатоза печени [173], однако высказанное предположение о наличии



аналогичного действия в отношении ПЖ подтвердилось лишь частично – подобный эффект зафиксирован в нескольких небольших работах, выполненных в 2010 году, и, как правило, при комбинации его с другими препаратами (телмисартан, метформин) [169]. Троглитазон, первый тиазолидиндион, продемонстрировавший в экспериментальных работах способность снижать выраженность жировой инфильтрации ПЖ, запрещен к применению в США и Европе в связи с наличием значимых побочных эффектов, в т. ч. острой печеночной недостаточности [54, 110, 133, 144]. В настоящее время исследуются терапевтические возможности других препаратов (бетаин, УДХК, L-карнитин и др.).

На фоне стеатоза ПЖ развивается ее внешнесекреторная недостаточность, при которой необходимо назначение заместительной ферментной терапии.

При НАЖБПЖ патогенетически обосновано назначение УДХК.

Согласно современной концепции естественного течения НАЖБПЖ, прогрессирование заболевания проходит от стеатоза ПЖ через стеатопанкреатит в фиброз и рак ПЖ с развитием эндо- и экзокринной дисфункции железы [161]. Начальный этап изучения НАЖБПЖ ограничивает наши возможности по предоставлению и анализу данных эффективности назначения УДХК именно при этой патологии, поэтому ниже будет рассмотрено влияние этой ЖК на состояние ПЖ при заболеваниях, «косвенно соответствующих» стадиям НАЖБПЖ.

*Липидный обмен.* Способность УДХК улучшать всасывание и переваривание жиров при поражении ПЖ показана в работе Drzymala-Czyz S. et al., 2016 [55]. К такому выводу исследователи пришли, проанализировав результаты дыхательного теста с использованием <sup>13</sup>C-смешанных ТГ у больных муковисцидозом, которым отменили прием УДХК и оставили только заместительную терапию с использованием стандартных или высоких доз ферментных препаратов. Спустя 1 месяц после отмены УДХК ученые констатировали достоверное ухудшение переваривания ( $p < 0,000031$ ) и всасывания жиров (2,9%; 95% ДИ: 0,7-5,8). «Помимо назначения ферментов ПЖ необходимо учитывать роль других факторов, ответственных за усвоение жиров, особенно при муковисцидозе», – резюмировали

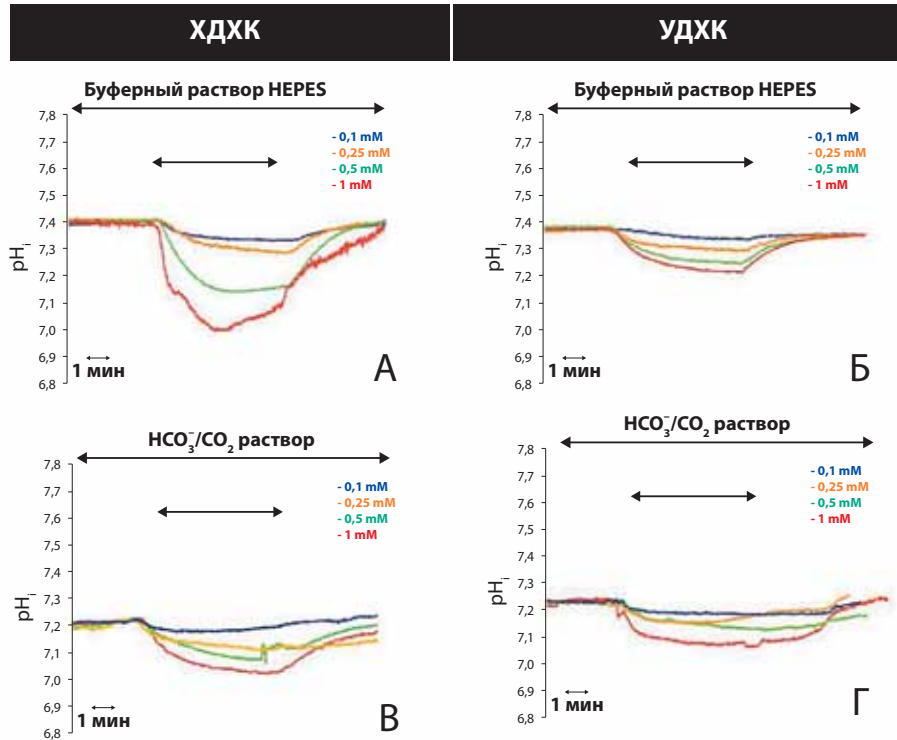
исследователи. Несмотря на то, что в данной работе приняли участие пациенты с патологией, отличной от НАЖБПЖ, полученные результаты можно считать основанием для проведения подобных исследований в когорте больных со стеатопанкреатитом.

*Углеводный обмен.* В литературе описаны случаи успешного применения УДХК для лечения аутоиммунного панкреатита. Tsubakio K. et al., 2002, наблюдали 51-летнюю пациентку, страдавшую СД 2-го типа с сопутствующим поражением печени по холестатическому типу, а также имевшую признаки аутоиммунного панкреатита как по данным магнитно-резонансной томографии (отек ПЖ, сужение основного панкреатического протока, терминальную стриктуру общего желчного протока), результатам гистологического (фиброз ткани с инфильтрацией железы мононуклеарами) и лабораторного (обнаружены антитела к карбоангидразе 2-го типа, антитела к лактоферрину) исследований [180]. Учитывая наличие сопутствующего СД и холестатическое поражение печени, японские врачи не решились назначить пациентке кортикостероиды, но рекомендовали прием УДХК. Терапия этой ЖК помогла разрешить явления холестаза, нивелировать отек ПЖ и улучшить компенсацию углеводного обмена [180].

*Активность воспалительного процесса.* В некоторых исследованиях изучалось влияние УДХК на течение острого экспериментального желчного панкреатита. Возникновение острого повреждения ткани ПЖ модулировали посредством помещения интралобулярного панкреатического протока морских свинок в раствор ХДХК; степень тяжести острого панкреатита оценивали при помощи стандартных лабораторных и гистологических критериев [84]. Повреждающее влияние ХДХК нивелировали введением УДХК с последующей 5-24-часовой экспозицией. Предварительное выдерживание изолированных панкреатических протоков в растворе УДХК перед воздействием ХДХК достоверно предотвращало потерю АТФ, повреждение митохондрий, ХДХК-индуцированную клеточную смерть (рис. 38). Пероральный прием УДХК (250 мкг/кг) статистически значимо уменьшал тяжесть ХДХК-индуцированного острого панкреатита [84]. Исследователи утверждают, что УДХК подавляет ХДХК-индуцированное поражение панкреатического

### Рисунок 38. Влияние ЖК на внутриклеточный pH (pHi) в изолированных панкреатических протоках гвинейских свинков (по Katona M. et al., 2016 [84])

Панкреатические протоки подвергались воздействию различных концентраций ХДХК (А, В) или УДХК (Б, Г) в буферных растворах HEPES (А, Б) и  $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$  (В, Г) на протяжении 5 минут. После удаления ЖК внутриклеточный pH спонтанно восстанавливался.



протока посредством торможения апоптоза и митохондриального повреждения, а также уменьшает тяжесть ХДХК-индуцированного острого панкреатита.

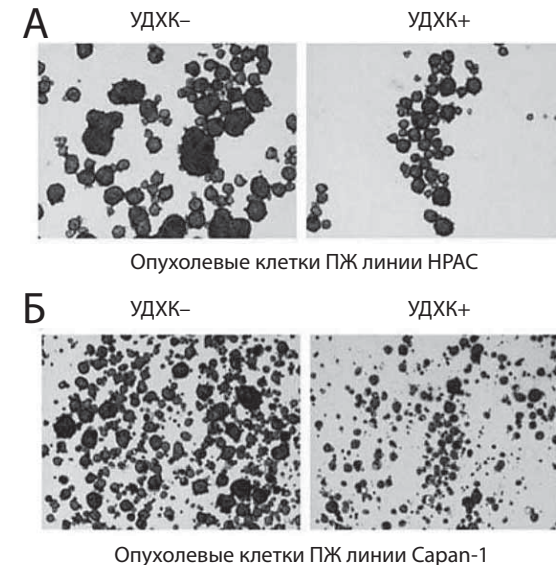
В еще одном экспериментальном исследовании, проведенном с участием мышей линии Balb/c с аллоксан-индуцированным СД 1-го типа, скормливание лабораторным животным УДХК и пробукола позволило достоверно снизить активность воспалительного процесса по сравнению с контрольной группой мышей, получавших монотерапию пробуколом [117]. По мнению исследователей, комбинация УДХК и пробукола оказывала протективное действие

на  $\beta$ -клетки ПЖ, т. к. ее прием сопровождался достоверным снижением уровня интерферона- $\gamma$  в плазме крови [117].

**Противоопухолевая активность.** Согласно данным последних исследований, УДХК обладает хемопрофилактическими свойствами в отношении рака ПЖ. К этому выводу пришли Kim Y. J. et al., 2017, культивируя неопластические клетки ПЖ в растворе УДХК на протяжении семи дней [89]. Ученые утверждают, что присутствие этой ЖК приводит к уменьшению количества активных форм кислорода, играющих ключевую роль в развитии опухолевого процесса и его прогрессировании. Кроме того, УДХК уменьшала фосфорилирование STAT3 и снижала уровень экспрессии пероксиредоксина II, способствовала увеличению регуляции E-кадгерина и снижению количества рецепторов N-кадгерина. Помимо значимой антиоксидантной активности, УДХК уменьшала эпителиально-мезенхимальную трансдифференциацию, тормозила образование стволовых клеток в культуре раковых клеток ПЖ (рис. 39), что позволило авторам сделать вывод о целесообразности назначения УДХК больным раком ПЖ [89].

### Рисунок 39. УДХК уменьшает образование опухолевых клеток в ПЖ (по Kim Y.J. et al., 2017 [89])

Количество опухолевых клеток ПЖ линии HPAC (А) и Саран-1 (Б) с/без внесения раствора УДХК на протяжении 7 дней (4-кратное увеличение).



## Какой препарат урсодезоксихолевой кислоты является оптимальным?

Оптимальным препаратом УДХК является Урсофальк. Урсофальк производится на заводах в Германии с 1979 года – это старейший и самый надежный препарат УДХК в Европе. Субстанция для Урсофалька производится в Италии. Для производства Урсофалька не применяется субстанция, полученная в Индии, Китае или других странах, а изготовление финальных лекарственных форм осуществляется только в Германии.

Урсофальк производится в трех лекарственных формах:

- капсулы 250 мг, которые применяются в широкой клинической практике;
- таблетки 500 мг, которые более удобны для тучных людей, в т.ч. при лечении заболеваний печени и желчных путей, т.к. доза УДХК подбирается по массе тела: например, пациенту весом 100 кг нужно принять минимум 1000 мг в сутки, а иногда и больше, что составляет 4 и более капсул по 250 мг или 2-3 таблетки Урсофалька по 500 мг. При этом размер таблетки даже чуть меньше, чем размер стандартной капсулы;
- суспензия, содержащая 250 мг УДХК в 5 мл, общий объем флакона 250 мл; изначально суспензия Урсофалька была разработана для лечения грудных детей, страдающих тяжелыми заболеваниями печени, которые не могут проглотить капсулу, но она также прекрасно подходит для применения у тех пациентов, которые по тем или иным причинам не хотят или не любят, не могут глотать таблетки и капсулы.

Выбор Урсофалька среди препаратов УДХК различных производителей определяется тем, что концентрация УДХК в желчи, по данным различных исследований с использованием одинаковых доз у пациентов, существенно отличалась (рис. 40). Самая высокая концентрация УДХК в желчи определяется при лечении именно Урсофальком.

Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе препарата, достижении максимального эффекта за оптимальные сроки. Для всех других препаратов УДХК при регистрации в соответствующих странах мира должны

предоставляться доказательства о фармакологической и клинической эквивалентности Урсофальку.

**Рисунок 40. Применение препарата Урсофальк может ускорить достижение перорального литолиза за счет более высокого содержания УДХК в желчном пузыре по сравнению с другими препаратами УДХК (по Angelin B. et al., 1986 [31], Nakagawa M. et al., 1990 [122], Stiehl A. et al., 1980 [171])**



Урсофальк обоснованно является референтным препаратом УДХК в странах Европы (EU Harmonised Birth Dates, related Data Lock Points, allocated P-RMSs, June 2009), а также в России ([http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=7861a4e9-5b12-49cf-bdf1-48aadd866ce5&t=f1d0f80d-a505-4833-aab8-254211d346a4](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7861a4e9-5b12-49cf-bdf1-48aadd866ce5&t=f1d0f80d-a505-4833-aab8-254211d346a4)) (рис. 41).

Подавляющая часть исследований по эффективности и безопасности УДХК в Европе проведена с применением Урсофалька (более 4000 научных работ).

В 2007 году Обществом по изучению расстройств пищеварения и нарушений метаболизма (Германия) и Обществом хирургии пищеварительного тракта (Германия) были приняты рекомендации по диагностике и лечению ЖКБ, в которых указано, что УДХК в дозе  $\geq 500$  мг в день в течение 3-6 месяцев достоверно снижает риск развития ЖКБ, связанной с быстрым снижением массы тела (более 1,5 кг в неделю), и должна назначаться до тех пор, пока вес пациента полностью не стабилизируется [96]. Но даже при целевом снижении веса на 1,0-1,5 кг в неделю риск образования камней увеличен (рис. 42).

**Рисунок 41. Сведения о препарате Урсофальк капсулы в Государственном реестре лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ** [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=7861a4e9-5b12-49cf-bdf1-48aadd866ce5&t=f1d0f80d-a505-4833-aab8-254211d346a4](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7861a4e9-5b12-49cf-bdf1-48aadd866ce5&t=f1d0f80d-a505-4833-aab8-254211d346a4)

1	Номер П N014714/01 Дата переформулирования 19.05.2015 Дата регистрации 05.03.2009 Срок введения в гражданский оборот Бессрочный					
2	Наименование держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата Наименование Д-р Фальк Фарма ГмбХ Страна Германия					
3	Торговое наименование лекарственного препарата Урсофальк					
4	Международное непатентованное или группировочное или химическое наименование Урсодиэзоксиколевая кислота					
5	Формы выпуска: капсулы	Дозировка 250 мг	Срок годности 5 лет	Условия хранения Упаковки При температуре не выше 25 град. • 10 шт. - блистеры - пакки картонные- • 25 шт. - блистеры (2) - пакки картонные- • 25 шт. - блистеры (4) - пакки картонные-		
6	Сведения о стадиях производства:	Стадия производства	Производитель	Адрес производителя	Страна	
		1	Производитель (готовой ЛФ)	Алфамед Фарбил Аршаймиттель ГмбХ	Hildebrandstrasse 10-12, 37081 Göttingen, Germany	Германия
		2	Производитель (готовой ЛФ)	Лозан Фарма ГмбХ	Otto-Hahn-Strasse 13, 79395 Neuenburg, Germany	Германия
		3	Упаковки/фасовщик (в первичную упаковку)	Алфамед Фарбил Аршаймиттель ГмбХ	Hildebrandstrasse 10-12, 37081 Göttingen, Germany	Германия
		4	Упаковки/фасовщик (в первичную упаковку)	Лозан Фарма ГмбХ	Otto-Hahn-Strasse 13, 79395 Neuenburg, Germany	Германия
		5	Упаковки/фасовщик (вторичная/ третичная упаковка)	Алфамед Фарбил Аршаймиттель ГмбХ	Hildebrandstrasse 10-12, 37081 Göttingen, Germany	Германия
		6	Упаковки/фасовщик (вторичная/ третичная упаковка)	Лозан Фарма ГмбХ	Otto-Hahn-Strasse 13, 79395 Neuenburg, Germany	Германия
		7	Выпускающий контроль качества	Д-р Фальк Фарма ГмбХ	Leipenweberstrasse 5, 79108 Freiburg, Germany	Германия

А

А. Сведения о странах, где осуществляются разные этапы производства.

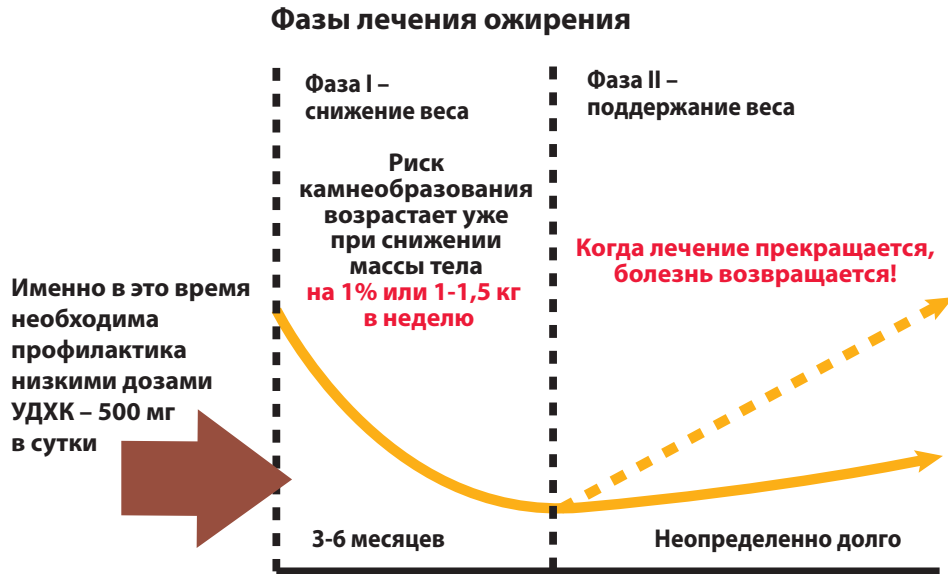
Б. Сведения о происхождении лекарственной субстанции, наличии в Перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и референтности препарата.

7	Инструкция по применению лекарственного препарата	Показать инструкцию							
8	Нормативная документация	№ п/п	Номер НД	Год	Наименование				
		1	П N014714/01-050309	2009	УРСОФАЛЪК				
		2	П N014714/01-050309	2011	Урсофальк				
		3	П N014714/01-050309	2015	Урсофальк				
9	Фармако-терапевтическая группа:	Фармако-терапевтическая группа							
10	Анатомо-терапевтическая химическая классификация	Код АТХ	АТХ						
		A05AA02	Урсодиэзоксиколевая кислота						
11	Фармацевтическая субстанция	Международное непатентованное или группировочное химическое наименование	Торг. наименование	Производитель	Адрес	Срок годности хранения	Условия хранения	Фармакол. статья / номер НД	Входит в перечень нарк. средств, псих. веществ и их прекурсоров
		Урсодиэзоксиколевая кислота	Продолти Кимици эд Алимонтари	Basaluzzo (AL) - Nia Novi 78, Italy					Нет
12	Особые отметки	Наличие лекарственного препарата в Перечне ЖНВЛП Наличие в лекарственном препарате наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Единой конвенцией о наркотических средствах 1961 года и Конвенцией о психотропных веществах 1971 года Референтный							
		Да							
		Нет							
		Да							

Б



**Рисунок 42. На этапе снижения массы тела существенно возрастает риск поражения печени (развитие НАЖБП) и желчных путей**



Эффективность профилактики формирования конкрементов в ЖП с помощью назначения УДХК у этой категории пациентов продемонстрирована в метаанализе Stokes C.S. et al., 2014 [172]. В метаанализ были включены 13 РКИ, в которых участвовало 1836 пациентов. В 8 исследованиях снижение массы тела больных достигалось путем соблюдения низкокалорийной диеты, в 5 исследованиях пациентам выполняли бариатрические оперативные вмешательства. Снижение веса было более выраженным у пациентов после бариатрической хирургии (медиана – 41 кг; диапазон – 25-51 кг) по сравнению с пациентами на низкокалорийной диете (медиана – 10 кг; диапазон – 6-25 кг). Однако профилактическое действие УДХК было более выраженным у пациентов на низкокалорийной диете. Так, назначение УДХК способствовало снижению частоты формирования конкрементов в желчном пузыре в группе диетических рекомендаций с 19% до 3%, а в группе бариатрической хирургии – с 28% до 9% [172]. Важно, что УДХК после бариатрической хирургии не только предотвращает образование камней в желчном пузыре, но и снижает частоту манифестации имеющейся ЖКБ, ставя под сомнение концепцию профилактической холецистэктомии у пациентов с бессимптомными

камнями. 97% пациентов с желчными конкрементами, получавших терапию УДХК в течение 6 месяцев после бариатрической хирургии, оставались бессимптомными. Обычно у 20% пациентов с ЖКБ заболевание манифестирует сразу же после бариатрической хирургии, требуя лечения, в т. ч. хирургического [51, 109].

На основании результатов указанных выше исследований Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) рекомендует в ситуациях, которые связаны с быстрой потерей веса (например, при очень низкокалорийной диете, бариатрической хирургии), временный прием УДХК (по крайней мере 500 мг/сут) до стабилизации массы тела [58].

Важно, что профилактика с помощью УДХК экономически выгодна и существенно снижает затраты на возможное в перспективе лечение ЖКБ [20].

Дозы УДХК и сроки лечения при профилактике ЖКБ существенно ниже лечебных при возникновении конкрементов/сладжа в желчных путях или активации стеатогепатита (рис. 43).

**Рисунок 43. Примерный расчет дозы Урсофалька для профилактики формирования желчных конкрементов**



**Для профилактики образования желчных конкрементов Урсофальк назначают в дозе 8-10 мг/кг массы тела в сутки (вся доза однократно на ночь) в течение 1-3 месяцев [19].**

Благодаря своим литолитическим свойствам Урсофальк является высокоэффективным средством в профилактике формирования не только желчных камней, но и билиарного сладжа у больных, находящихся на низкокалорийной диете с целью снижения массы тела [38, 162, 163, 204]. Показано также, что у пациентов с идиопатическим панкреатитом, ассоциированным с билиарным сладжем, Урсофальк способствует исчезновению кристаллов ХС в желчи, предотвращает рецидивы ЖКБ, панкреатита и прогрессирование билиарного сладжа [145, 153]. Сходные результаты получили Lee S.P. et al., 1992 [99]. Длительная терапия Урсофальком предотвращает панкреатические атаки при рецидивирующем панкреатите более чем в 75% случаев [178]. Чубенко С.С., 2004 [23], показал, что Урсофальк в дозе 10 мг/кг эффективен в лечении билиарного сладжа в 87% случаев.

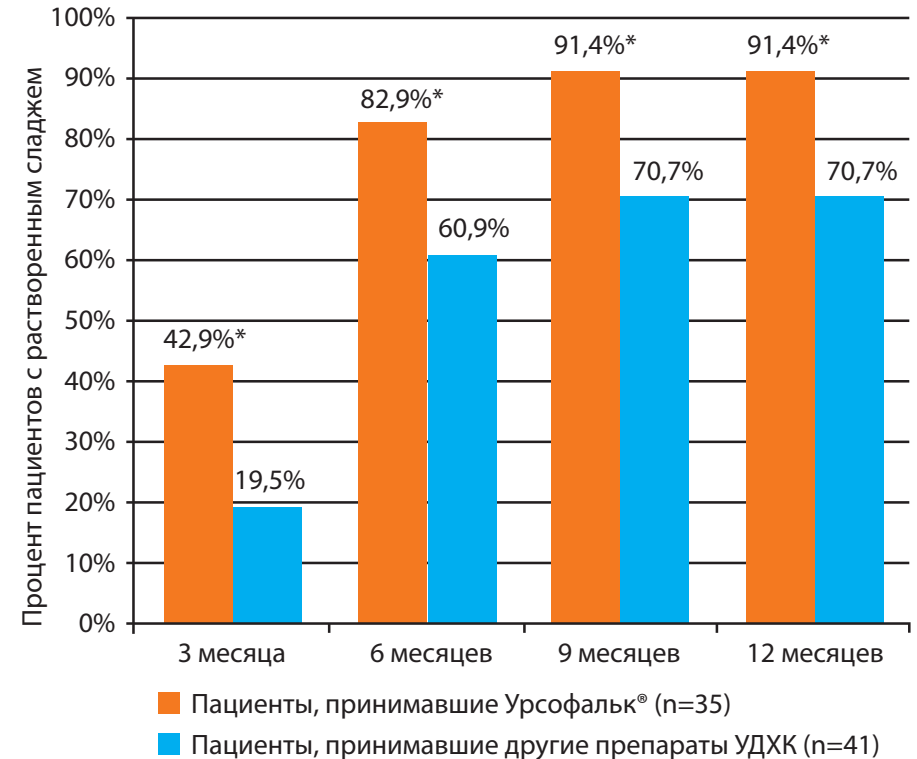
Хлынов И.Б. и соавт., 2019 [22], продемонстрировали преимущества Урсофалька перед другими препаратами УДХК в растворении билиарного сладжа (рис. 44).

Буторова Л.И. и соавт., 2020, доказали превосходство Урсофалька как в отношении растворения билиарного сладжа (рис. 45), так и в отношении уменьшения выраженности клинических проявлений билиарного сладжа (рис. 46) и оптимизации функции желчного пузыря [2].

**При билиарном сладже Урсофальк назначают в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки (вся доза однократно на ночь). Длительность лечения – 3-6 месяцев; поддерживающая терапия – 5-8 мг/кг курсами по 3 месяца 1-2 раза в год [19].**

Препарат Урсофальк обеспечивает создание максимальной и физиологически предельно возможной концентрации УДХК в желчном пузыре (содержание УДХК 64%) уже за 3 месяца терапии в стандартной дозе 10 мг/кг, что обуславливает быстрое начало действия и, соответственно, снижает риск принятия ложного решения о неэффективности самой литолитической терапии (рис. 47). Увеличение дозы до 15 мг/кг не приводит к увеличению концентрации УДХК в желчи по сравнению с дозой 10 мг/кг (рис. 48). Следовательно,

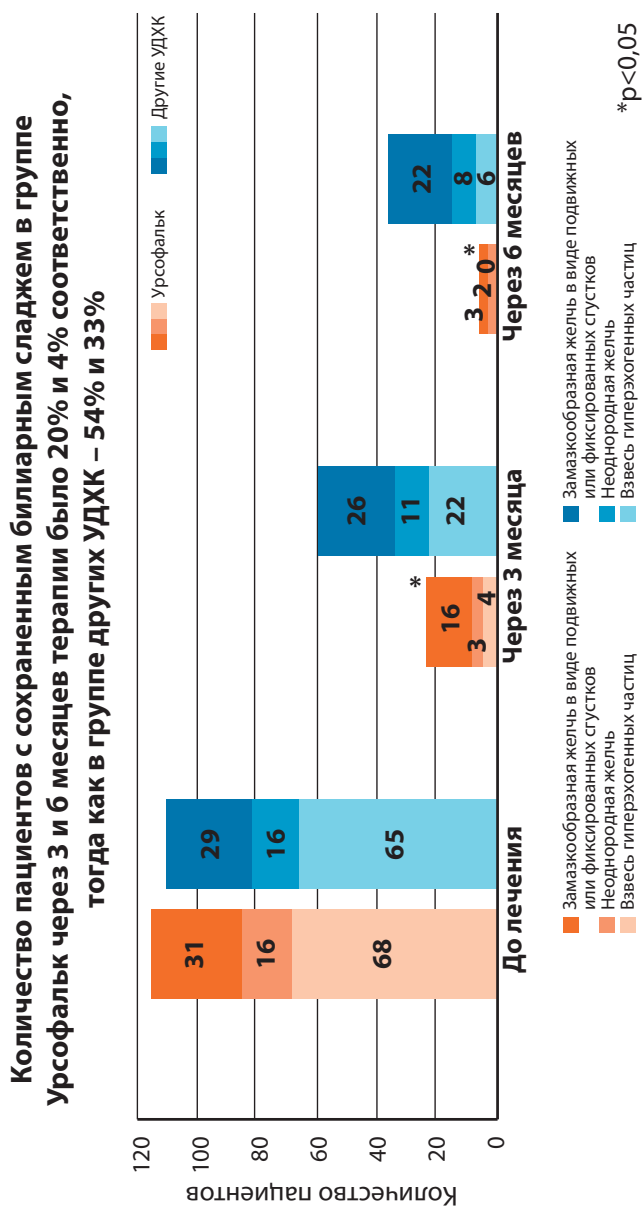
**Рисунок 44. Эффективность референтного препарата Урсофальк в растворении билиарного сладжа (по Хлынову И.Б. с соавт., 2019 [22])**



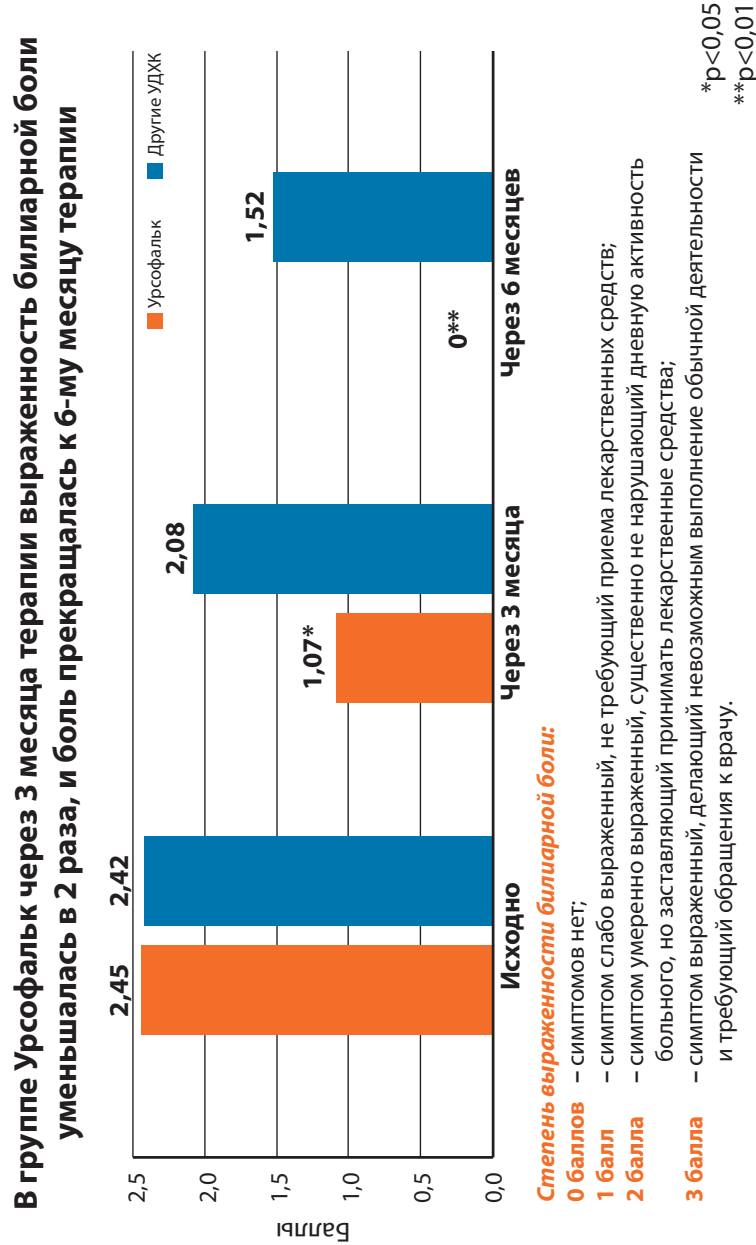
Через 3 месяца эффективность растворения сладжа на Урсофальке составила около 43% и была в 2 раза выше, чем на других препаратах УДХК; \*статистически достоверная разница в эффективности между Урсофальком и другими препаратами УДХК сохранялась на протяжении всего времени наблюдения (12 месяцев). Максимальная эффективность на Урсофальке достигалась к 9-му месяцу терапии и составляла 91%, тогда как на других препаратах УДХК – только 71%.

доза Урсофалька 10 мг/кг обеспечивает максимальный эффект и считается оптимальной. Через 3 месяца проводится первичная оценка эффективности литолитической терапии [171]. Именно в этот срок оценивают эффективность медикаментозного литолиза и принимают решение о целесообразности его продолжения. Сопоставимый литолитический эффект к шестому месяцу терапии при приеме другого препарата УДХК можно достичь только при увеличении дозы до 15 мг/кг, что усложняет схему лечения и повышает его стоимость.

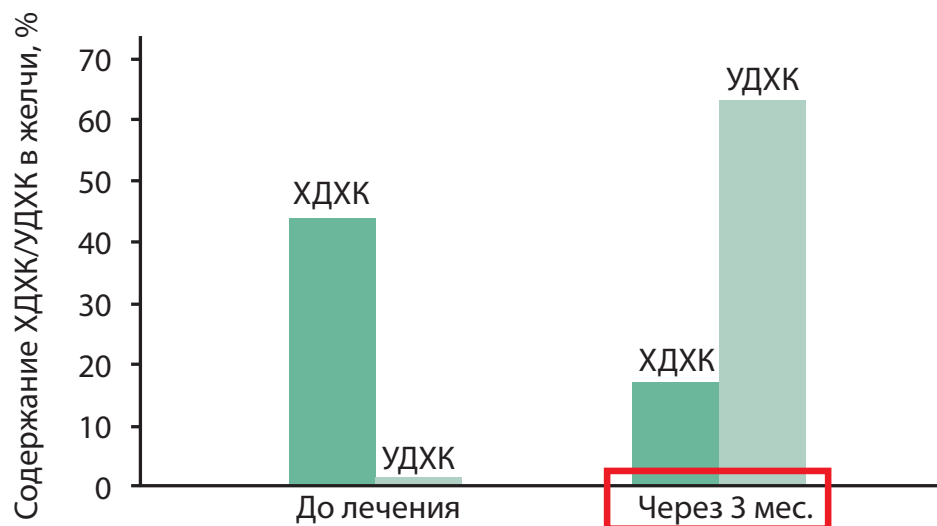
**Рисунок 45. Эффективность Урсофалька в сравнении с другими препаратами УДХК в отношении растворения билиарного сладжа (по Буторовой Л.И. с соавт., 2020 [2])**



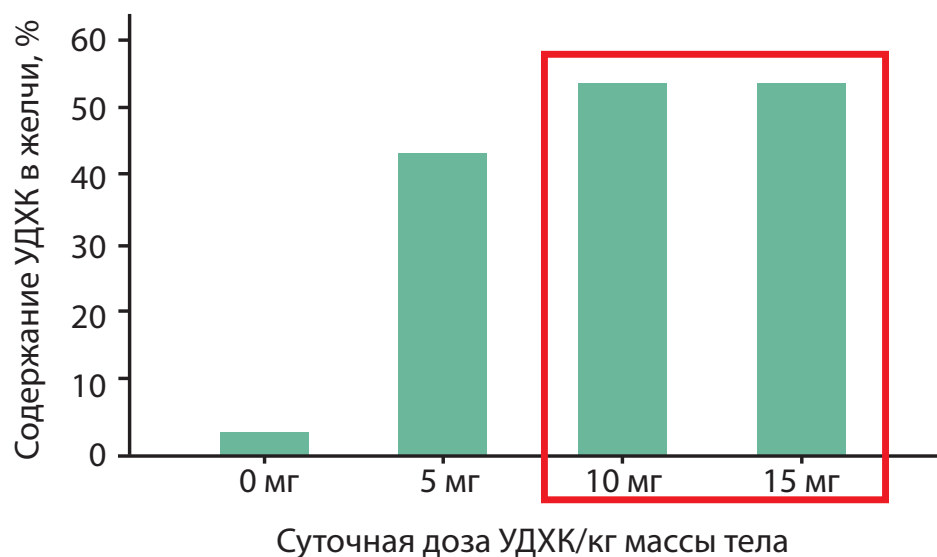
**Рисунок 46. Эффективность Урсофалька в сравнении с другими препаратами УДХК в отношении уменьшения выраженности клинических проявлений билиарного сладжа (по Буторовой Л.И. с соавт., 2020 [2])**



**Рисунок 47. Максимальный уровень УДХК в желчи при приеме Урсофалька достигается уже к 3 месяцам, когда проводится первичная оценка эффективности литолитической терапии (по Stiehl A. et al., 1980 [171])**

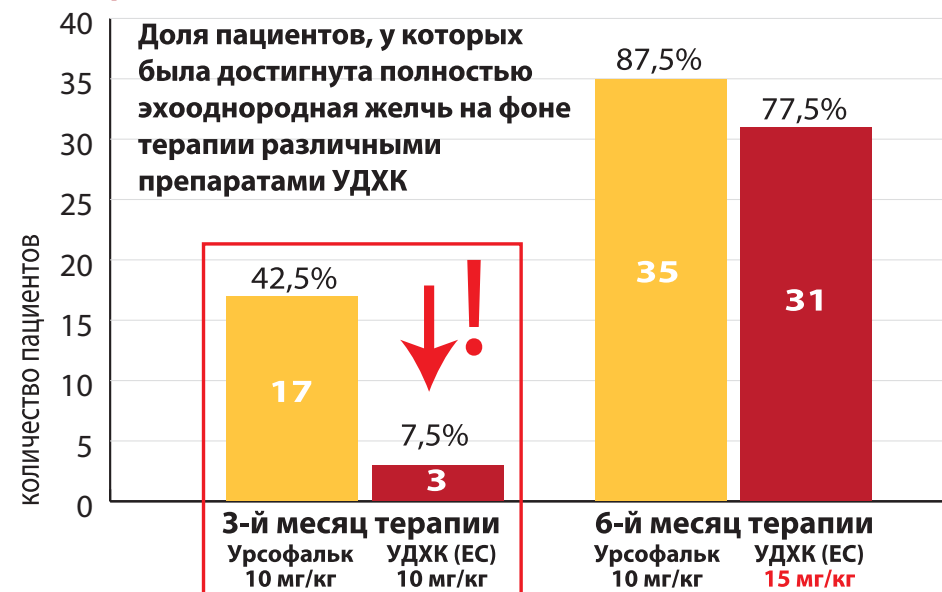


**Рисунок 48. Зависимость содержания УДХК в желчи от принимаемой дозы препарата (по Stiehl A. et al., 1980 [171])**



Принципиально важно, что существенная разница в эффективности между референтным препаратом УДХК Урсофальком и другими препаратами сохраняется и при оценке эффективности терапии не только через 6 [16] (рис. 49), но и 9, 12 месяцев. При использовании существенно более дешевого препарата УДХК (Индия) у больных со стеатогепатитом и билиарным сладжем в желчном пузыре не удалось добиться эффективного литолиза у 30% пациентов даже при использовании более высоких доз препарата, что, возможно, потребует хирургического лечения в перспективе (рис. 50).

**Рисунок 49. Урсофальк обеспечивает эффективное наступление литолиза в дозе 10 мг/кг уже к 3-му месяцу терапии (по Сарвиловой И.В., 2015 [16])**



Влияние фармакокинетических свойств Урсофалька на эффективность медикаментозной литолитической терапии, оценка ее эффективности представлены на рисунке 51.

Прогноз об эффективности литолитической терапии у конкретного пациента зависит от выполнения следующих рекомендаций:

- провести все необходимые исследования (ультразвуковое исследование, оценка сократительной функции ЖП, компьютерная томография);



**Рисунок 50. Недостаточная эффективность индийского препарата УДХК (по Яковлеву А.А. с соавт., 2015 [25])**



**Рисунок 51. Влияние фармакокинетических свойств Урсофалька на эффективность медикаментозной литолитической терапии, оценка ее эффективности**



– для исключения неэффективности лечения, связанной с недостаточной концентрацией УДХК в ЖП, необходимо назначить препарат, создающий максимальную концентрацию УДХК в желчи, – Урсофальк, особенно когда не проводятся дополнительные исследования по определению состава и кальцификации камней (компьютерная томография).

Через 3 месяца, когда проводится первичная оценка эффективности литолитической терапии, выполнение этих рекомендаций позволит:

- резко снизить вероятность принятия ложного решения о неэффективности самой литолитической терапии;
- получить более выраженную динамику литолиза у большего числа пациентов;
- легче убедить пациента продолжить дальше курс терапии;
- отсутствие необходимости корректировать дозу Урсофалька, пациент продолжает принимать препарат в дозе 10 мг/кг, что обеспечивает самую низкую стоимость курсовой терапии (рис. 51).

Урсофальк оказывает противовоспалительное действие на эпителий и мышечный слой желчных путей (снижает активность циклооксигеназы-2 и перекисного окисления липидов), что косвенно способствует нормализации нарушенной моторики и секреции. Так, в исследовании Carotti S. et al., 2010, показано, что лечение Урсофальком способствует отчетливому снижению инфильтрации провоспалительными агентами мышечного слоя желчного пузыря по сравнению с плацебо [41]. УДХК восстанавливает чувствительность рецепторов желчных путей к холецистокинину (рис. 52). Уровень доказательности эффективности УДХК при лечении билиарных дисфункций – В [52, 73, 74]. УДХК принципиально важна в профилактике ЖКБ, ведь билиарные дисфункции являются первым этапом формирования желчных конкрементов. На фоне терапии УДХК у больных с микрохолелитиазом выявлено ускорение опорожнения желчного пузыря, замедление времени нуклеации холестерина кристаллов, снижение индекса насыщения желчи ХС, причем выявлена корреляция между скоростью опорожнения желчного пузыря и составом желчи. Кристаллы в желчи ассоциированы не только с билиарным сладжем, но и с бескаменным холециститом, холестерозом желчного пузыря, идиопатическим панкреатитом, билиарными болями, дисфункцией сфинктера Одди, постхолецистэктомическим синдромом, что объясняют миотокси-

**Рисунок 52. Механизм действия Урсофалька при билиарных дисфункциях**



### Нормализация нарушенной моторики и секреции

ческим действием ХС желчи [4, 189]. УДХК является одним из первых средств лечения идиопатического панкреатита, достоверно снижает частоту панкреатических атак [129, 177, 178].

Дозы Урсофалька для лечения различных заболеваний представлены на рисунке 53.

### Мукофальк в лечении гипер- и дислипидемии

При приеме Мукофалька образующаяся в тонкой кишке гель-формирующая фракция связывает ЖК. При связывании достаточно большого количества ЖК снижается их реабсорбция в терминальном отделе подвздошной кишки и увеличивается их экскреция с калом, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня ХС в крови (рис. 54).

Следует отметить, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и секвестранты ЖК могут использоваться одновременно с Мукофальком для повышения эффективности гиполипидемического действия, поскольку все они имеют различные механизмы действия.

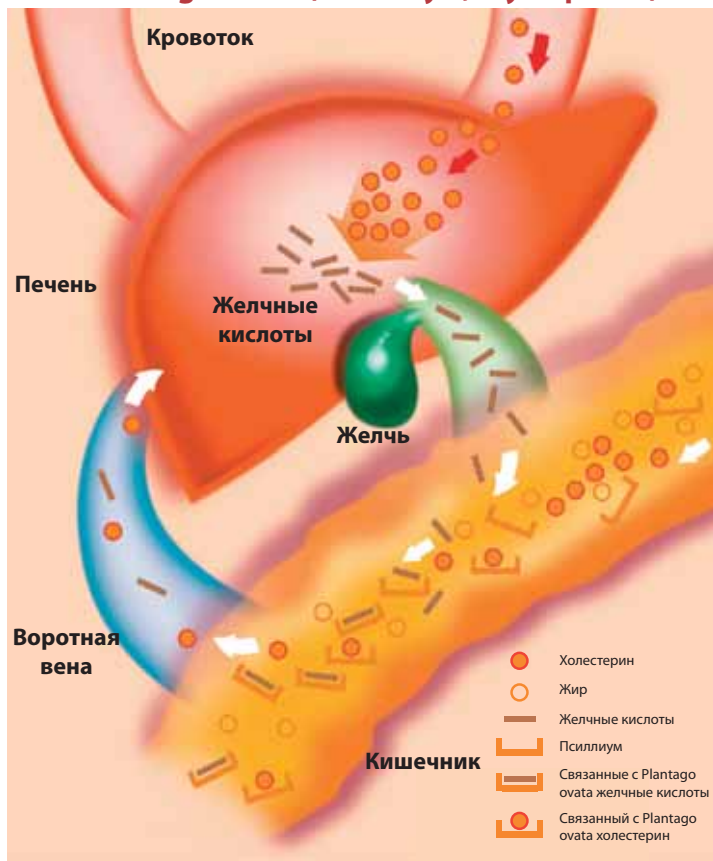
Эффективность гиполипидемического действия оболочки семян подорожника *Plantago ovata* была доказана в целом ряде (более 50) РКИ, где псиллиум назначался как в форме лекарственных препаратов (Мукофальк), так и в виде обогащенных хлопьев для завтрака (мюсли). В среднем уровень ХС снижался примерно на 10-15%.

**Рисунок 53. Урсофальк при различных заболеваниях (дозы и сроки лечения) (по Скворцовой Т.Э. с соавт., 2014 [17], с изменениями и дополнениями Губергриц Н.Б.)**

## Дозы и длительность терапии Урсофальком

	<b>Дисфункция желчного пузыря</b> – 10 мг/кг массы тела в сутки в 2 приема – курсами от 2 недель до 2 месяцев (курсы рекомендуется повторять)		<b>Первичный билиарный холангит</b> – 13-15 мг/кг массы тела в сутки – постоянно
	<b>Хронический бескаменный холецистит</b> – 10 мг/кг массы тела в сутки – курсами по 1-3 месяца		<b>Первичный склерозирующий холангит</b> – 12-15 мг/кг массы тела в сутки, возможно до 20-30 мг/кг в 2-3 приема – от 6 месяцев до нескольких лет
	<b>Билиарный сладж</b> – 10 мг/кг массы тела в сутки – курсами по 3-6 месяцев		<b>Алкогольная болезнь печени</b> – 10-15 мг/кг массы тела в сутки в 2-3 приема – 6-12 месяцев и более
	<b>Холестероз желчного пузыря</b> – 10-15 мг/кг массы тела в сутки – 6-12 месяцев и больше		<b>Вирусный гепатит</b> – 10-15 мг/кг массы тела в сутки в 2-3 приема – 6-12 месяцев и более
	<b>Желчнокаменная болезнь</b> – 10-15 мг/кг массы тела в сутки – 6-18 месяцев		<b>Неалкогольный стеатогепатит</b> – 10-15 мг/кг массы тела в сутки в 2-3 приема – 6-12 месяцев и более
	<b>Постхолецистэктомический синдром</b> – 8 мг/кг массы тела в сутки – курсами по 1-3 месяца		<b>Поражение печени при муковисцидозе</b> – 12-15 мг/кг массы тела в сутки, возможно до 20-30 мг/кг в 2-3 приема – от 6 месяцев до нескольких лет
	<b>Билиарный рефлюкс</b> – по 1 капсуле (0,5 табл.) 250 мг на ночь – от 10-14 дней до 2 месяцев		<b>Внутрипеченочный холестаз беременных</b> – 5-20 мг/кг массы тела в сутки на 1-3 приема – 3 недели
	<b>Профилактика колоректального рака</b> – 8-15 мг/кг массы тела в сутки – непрерывно длительное время		<b>Профилактика гепатоцеллюлярной карциномы</b> – 250-750 мг/день – непрерывно длительное время

**Рисунок 54. Механизм гиполипидемического действия оболочки семян *Plantago ovata* (псиллиум, Мукофальк)**

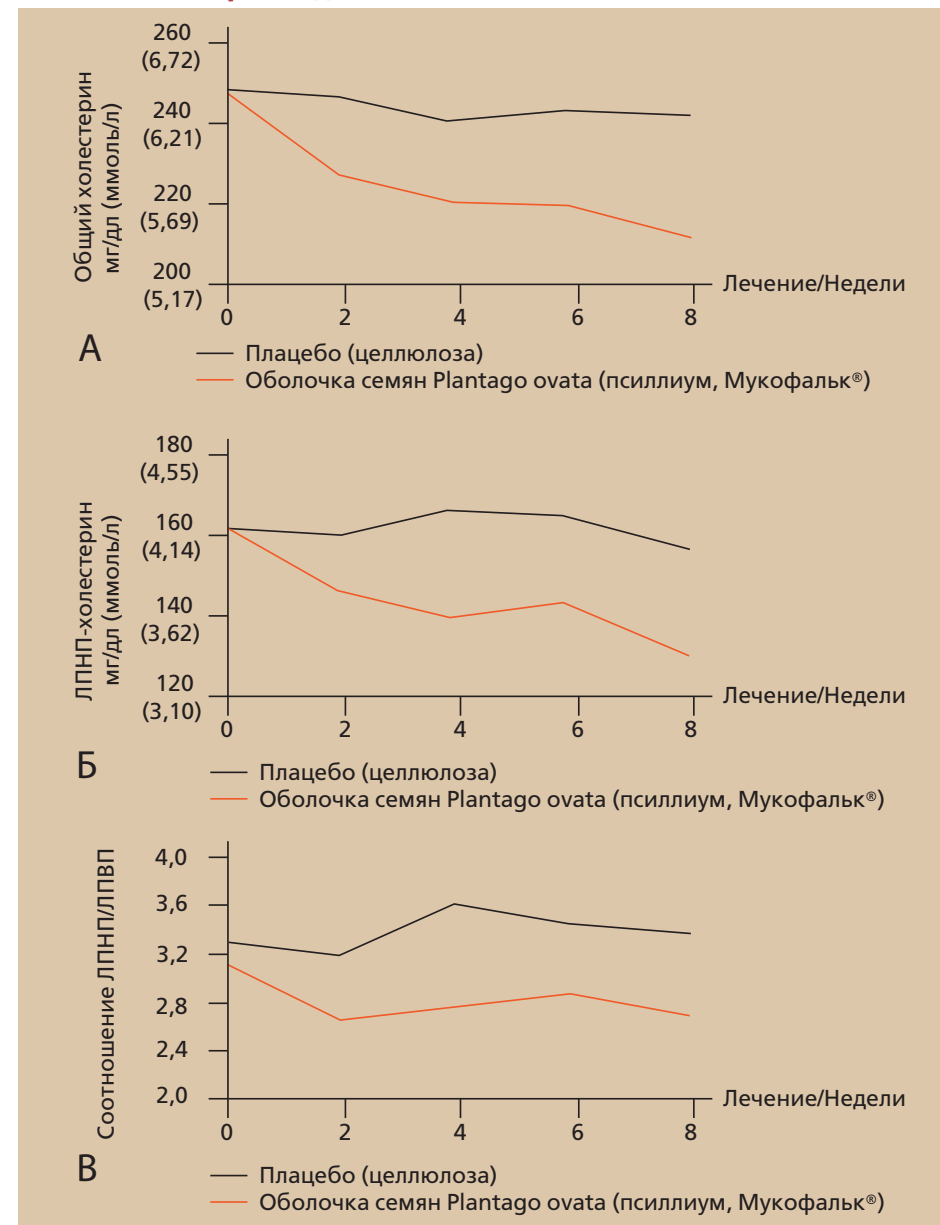


В одном из исследований 26 мужчин с легкой или умеренной гиперлипидемией получали псиллиум 3 раза в день, что привело к снижению уровня общего ХС в среднем на 14,8%, а уровня ЛПНП – на 20,2%. Соотношение ЛПНП и ЛПВП улучшилось в среднем на 14,8% по сравнению с исходными значениями (рис. 55) [30].

Гиполипидемическое действие псиллиума выражено в большей степени при приеме во время еды, чем при употреблении в перерывах между приемами пищи [201].

**Рекомендованная доза для снижения уровня ХС составляет 10 г псиллиума в день во время еды (что соответствует 3 пакетикам Мукофалька в день).**

**Рисунок 55. Результаты исследования эффективности Мукофалька в лечении гиперлипидемии (по Anderson J.W. et al., 1988 [30])**



А – изменение уровня общего ХС крови в течение 8 недель терапии

Б – изменение уровня ХС ЛПНП в течение 8 недель терапии

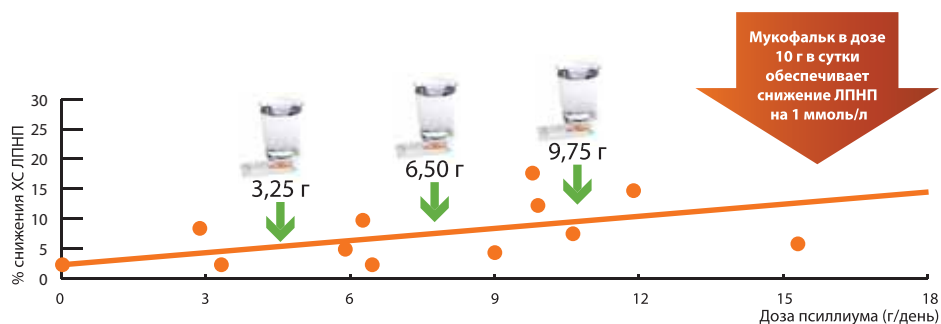
В – изменение соотношения ЛПНП/ЛПВП в течение 8 недель терапии

Мукофальк – единственный лекарственный препарат, восполняющий дефицит ПВ, – достоверно снижает уровень ХС в крови (ХС ЛПНП), как минимум на 10-15%, и может быть эффективно использован для длительной профилактической терапии, особенно у пациентов с легкой и умеренной гиперхолестеринемией.

В 1998 году FDA подтвердила, что ПВ, такие как псиллиум (оболочка семян подорожника *Plantago ovata*), могут достоверно снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и совместно с Американской кардиологической ассоциацией рекомендовала назначение псиллиума в качестве компонента лечебно-диетических мероприятий при легкой и умеренной гиперхолестеринемии. В 2003 году это мнение было подтверждено и Европейским медицинским агентством (ЕМЕА).

Показано, что эффект псиллиума в отношении снижения ЛПНП носит дозозависимый характер: при дозе 10 г псиллиума в сутки ЛПНП снижаются на 1 ммоль/л (рис. 56).

**Рисунок 56. Дозозависимый характер действия псиллиума на показатель ЛПНП крови (по Wei Z.-H. et al., 2009 [195])**



## Мукофальк при сахарном диабете и инсулинорезистентности

Механизмы уменьшения ИР и снижения гликемии под влиянием псиллиума представлены на рисунке 19. В частности, псиллиум адсорбирует сахара в тонкой кишке, что способствует уменьшению продукции глюкозы, оказывает пребиотическое действие. Мукофальк уменьшает рост грамотрицательной флоры, продукцию ею

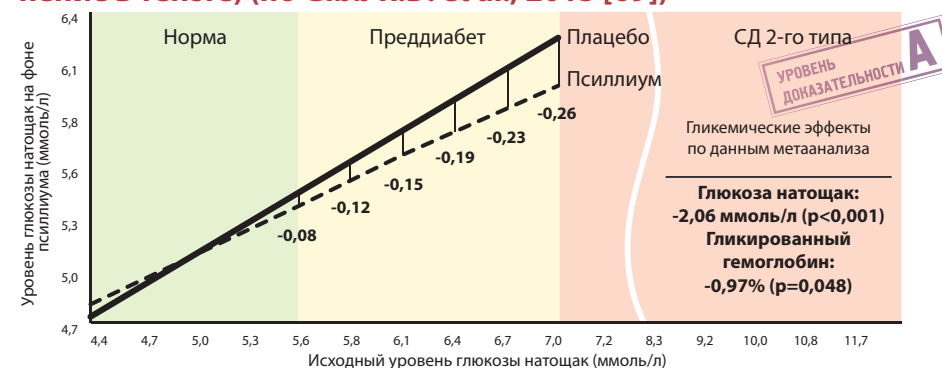
эндотоксина и поступление его в воротную вену, что способствует снижению продукции ФНО-альфа и ИР.

Назначение 10 г псиллиума в день (3 пакетика Мукофалька) в течение 8 недель приводило к достоверному снижению уровня глюкозы в крови на 11% по сравнению с плацебо [29].

Прием псиллиума уменьшает степень увеличения массы тела и увеличивает чувствительность к инсулину при СД 2-го типа и ожирении [192].

По данным метаанализа 35 исследований, прием псиллиума обеспечивает достоверное снижение уровня глюкозы и HbA1c у пациентов с риском СД 2-го типа и у пациентов, получающих лечение по поводу СД 2-го типа, но не влияет на эти показатели у лиц с эугликемией (рис. 57) [69].

**Рисунок 57. Результаты метаанализа 35 исследований (объяснение в тексте) (по Gibb R.D. et al., 2015 [69])**



## Мукофальк – пребиотик

Мукофальк – натуральный пребиотик, поскольку относится к группе ПВ, которые, наверное, являются первыми и самыми древнейшими пребиотиками в человеческой истории. Надо отметить, что в процессе эволюции моторная функция и микрофлора кишечника адаптировались к определенной нагрузке ПВ, которые являются необходимыми для нормального функционирования кишечника и метаболизма. И, как показывает современная медицинская практика, недостаточный уровень потребления ПВ является одним из факторов риска ряда заболеваний и состояний (дивертикулярная болезнь толстой кишки, нарушения липидного и углеводного обмена, ожирение, колоректальный рак, запор).



## Рисунок 58. Мукофальк эффективен при СИБР в тонкой кишке и при дисбиозе толстой кишки



За счет быстроферментируемой фракции псиллиум обеспечивает скорое наступление бифидогенного эффекта. Гель-формирующая фракция псиллиума, которая представляет собой высокоразветвленный арабиноксилановый олигосахарид и поэтому является медленно ферментируемым пребиотиком, оказывает бифидогенное воздействие на более дистальные части толстой кишки, таким образом расширяя зону действия псиллиума. Степень полимеризации, характер связей и структура полисахарида являются основными факторами, определяющими метаболические эффекты пребиотика на микрофлору кишечника. Соответственно, каждый тип пребиотиков характеризуется своим собственным профилем воздействия на определенные штаммы кишечной микрофлоры, спектром синтезируемых КЖК и топичностью действия [182].

На рисунке 58 суммированы эффекты псиллиума при СИБР в тонкой кишке и при дисбиозе толстой кишки.

## Мукофальк при неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы

Патогенетическое обоснование эффективности псиллиума в лечении НАЖБП состоит в том, что он обладает гиполипидемическими свойствами, способностью снижать ИР и гипергликемию, а также является мощным пребиотиком, а СИБР в настоящее время считают одним из основных механизмов патогенеза НАЖБП и НАЖБПЖ (см. выше). Важно, что псиллиум обладает не только пребиотическими, но и сорбционными свойствами в отношении микроорганизмов [15].

Прием псиллиума уменьшает липогенез в печени вследствие уменьшения количества инсулина в крови [29].

При стеатозе печени при условии соблюдения диетических рекомендаций и адекватной физической нагрузки назначения Мукофалька достаточно для достижения удовлетворительного результата лечения (рис. 59).

## Закофальк в лечении неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы

Учитывая значение СИБР в патогенезе ожирения и СД, необходима коррекция состава кишечной микробиоты (функциональное питание, селективные кишечные антибиотики, про- и пребиотики, фекальная трансплантация), также патогенетически обосновано включение в терапию НАЖБП и НАЖБПЖ средств, уменьшающих проницаемость кишечной стенки [82]. Повышение этой проницаемости при СД и ожирении доказано в ряде исследований [191, 200]:

- анализ биоптатов, полученных из кишечника мышей с ожирением, показал снижение соединительного белка окклюдина и нерегулярное распределение zonula occludens-1, а также изменения их растворимости;

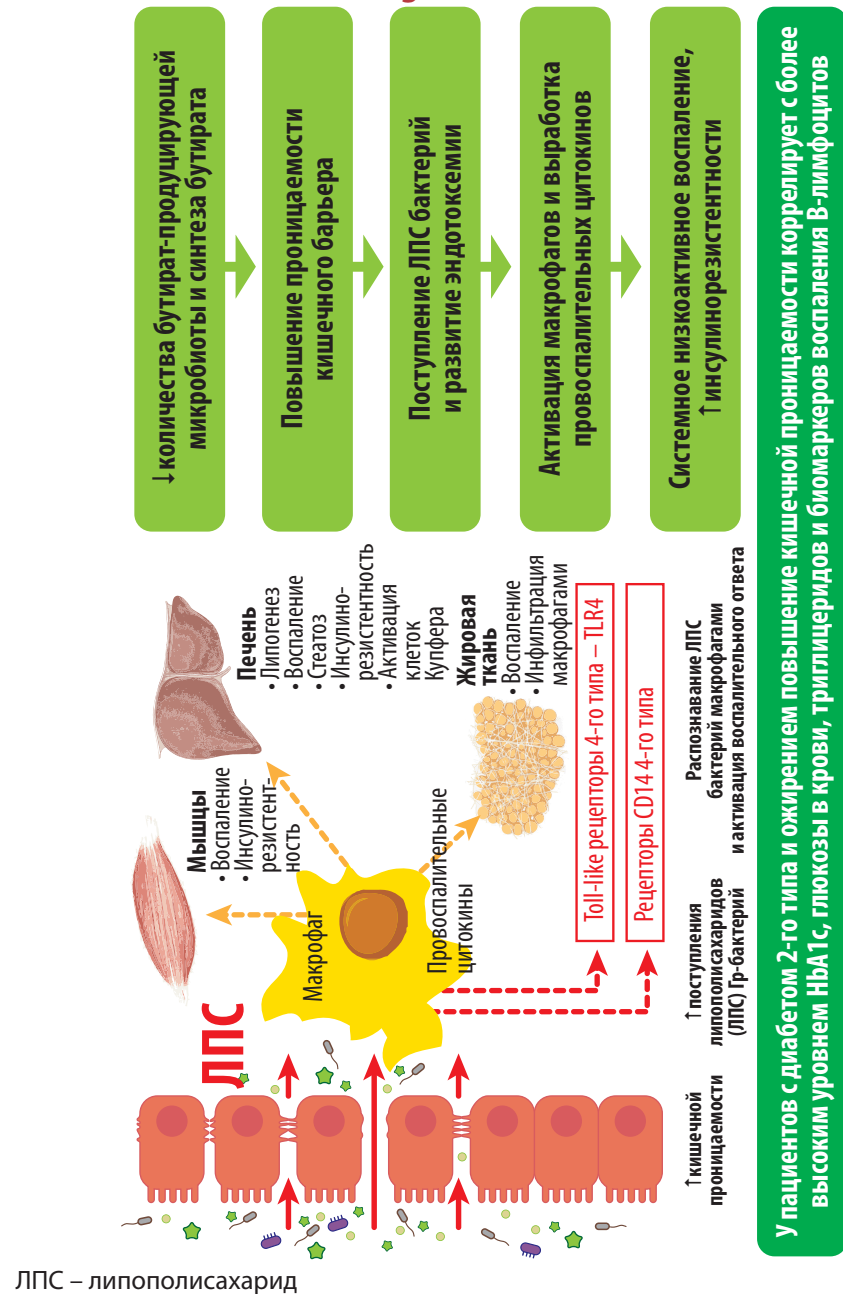
**Рисунок 59. Алгоритм лечебных действий при НАЖБП (по Кучерявому Ю.А. с соавт.)**



- отмечено заметное уменьшение количества разлагающих муцин бактерий *Akkermansia muciniphila* у мышей с ожирением, а восстановление уровней *Akkermansia muciniphila* привело к нормализации метаболизма, снижению эндотоксемии, резистентности к инсулину и ожирения; по-видимому, *Akkermansia muciniphila* регулирует своевременную биodeградацию муцина, что способствует активации бокаловидных клеток и обновлению защитного муцинозного слоя;
- снижение бутират-продуцентов и бутирата ассоциировано со снижением плотности клеточных контактов, экспрессии муцина, усилением местного воспаления и повышением ИР у мышей с ожирением, что было подтверждено в исследованиях на людях.

Повышение кишечной проницаемости при СД 2-го типа и ожирении коррелирует с дисгликемией и системным воспалением (рис. 60).

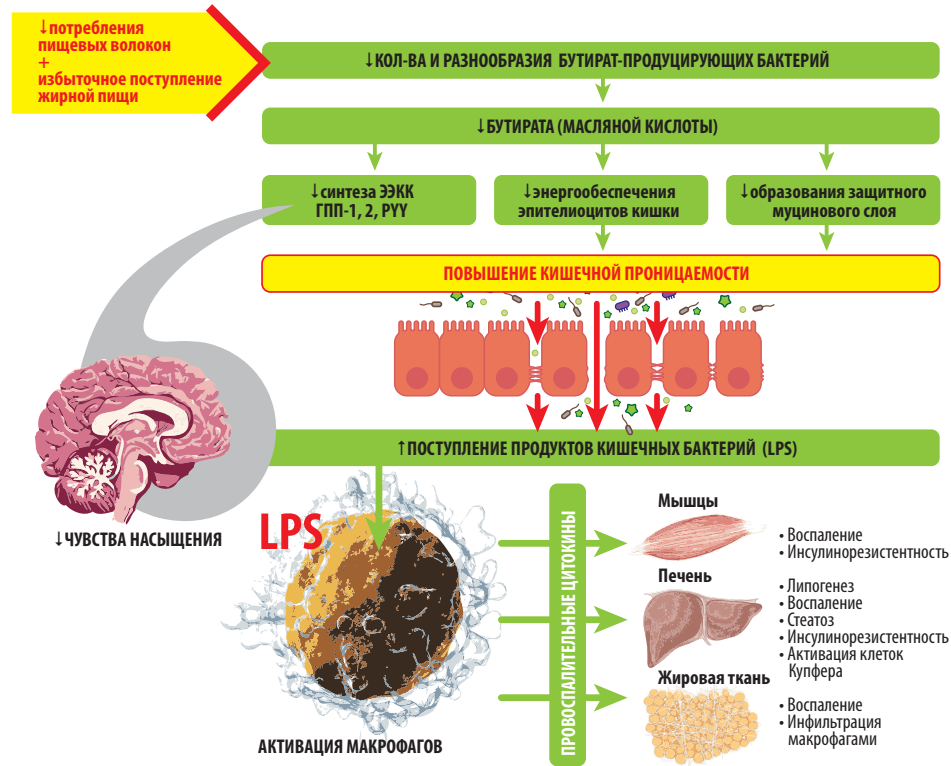
**Рисунок 60. Повышение кишечной проницаемости при СД 2-го типа и ожирении коррелирует с дисгликемией и системным воспалением (по Chassaing B. et al., 2017 [45])**



ЛПС – липополисахарид

В то же время в патогенезе ожирения и СД 2-го типа участвует дефицит масляной кислоты (бутират) (рис. 61) [76, 137]. Доказано, что масляная кислота физиологически регулирует барьерную функцию кишечника и восстанавливает нормальную кишечную проницаемость (рис. 62) [40]. Препаратом выбора, обеспечивающим как коррекцию проницаемости кишечной стенки (за счет бутирата), так и пребиотический эффект (за счет инулина), является Закофальк.

**Рисунок 61. Роль дефицита масляной кислоты (бутирата) в патогенезе ожирения и СД 2-го типа (по Hartstra A.V. et al., 2015 [76], Qin J. et al., 2012 [137])**

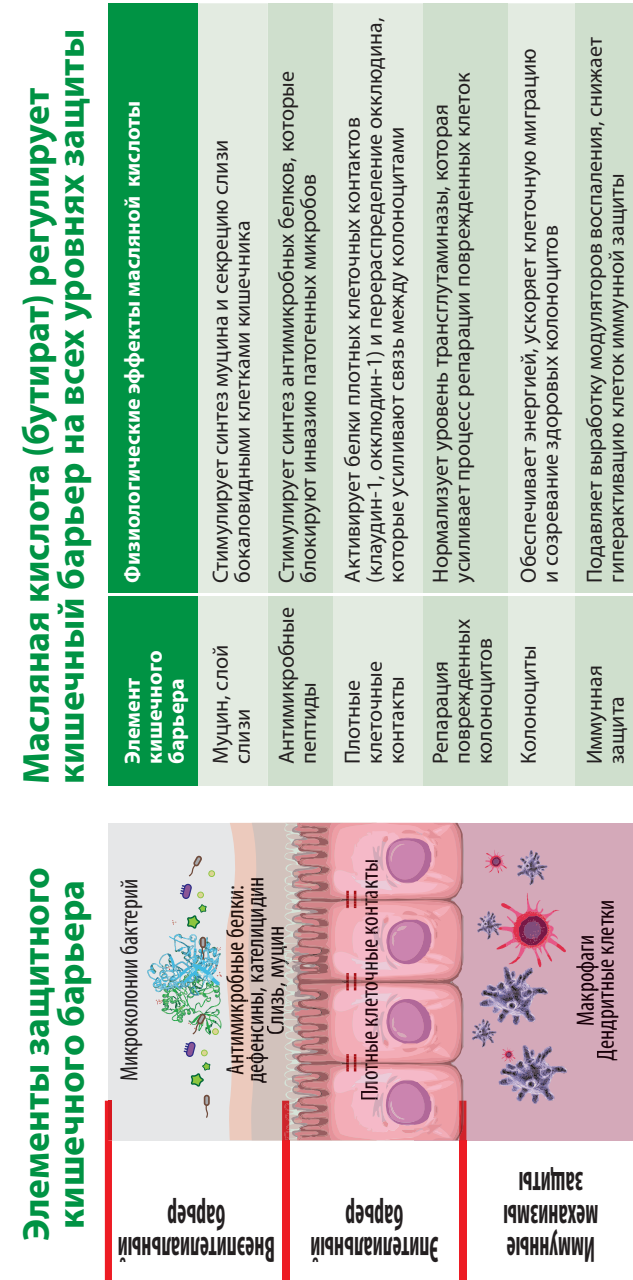


ЭЭКК – энтероэндокринные клетки кишки

LPS – липополисахарид

PYY – пептидный гормон из семейства панкреатического полипептида

**Рисунок 62. Масляная кислота физиологически регулирует барьерную функцию кишечника и восстанавливает нормальную кишечную проницаемость (по Canani R.V. et al., 2011 [40])**



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Завершая наше повествование, вспомним слова из знаменитой песни группы «Наутилус Помпилиус»: «Скованные одной цепью, связанные одной целью». НАЖБП и НАЖБПЖ – тесно взаимосвязанные патологии, скованные между собой различными «цепями» (МС, системная ИР, окислительный стресс, дисбаланс липидного и углеводного обменов), одна из которых – изменение метаболизма ЖК и экспрессии FXR. Эти нозологии объединяют общие терапевтические цели, направленные на модификацию образа жизни, снижение массы тела и увеличение физической нагрузки. НАЖБП и НАЖБПЖ также может объединять единый ориентир медикаментозного лечения – агонистическое воздействие на FXR, добиться которого, вероятно, можно посредством применения третичной ЖК – УДХК.

Многофакторный механизм действия УДХК, псиллиума, а также Закофалька, включающий противовоспалительную, антиоксидантную, цитопротективную, антиапоптотическую, пребиотическую активность, способность оптимизировать углеводный, липидный обмен, восстановить нормальную кишечную проницаемость и активировать FXR, может явиться основанием для включения препаратов Урсофальк, Мукофальк и Закофальк в схемы лечения НАЖБП и НАЖБПЖ. Безусловно, для подтверждения данного предположения необходимо проведение широкомасштабных РКИ в отношении НАЖБПЖ – ведь подавляющее большинство выводов о возможной эффективности УДХК при стеатозе ПЖ сделаны нами на основании данных, полученных при назначении этого препарата больным НАЖБП или различной патологией ПЖ. И снова необходимые нам ответы сокрыты в будущем...

## ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты. *Consilium Medicum*. 2005. Т. 7, № 6. С. 460-463.
2. Буторова Л.И., Ардатская М.Д., Осадчук М.А., Дробышева А.Э., Загребина Е.А., Кадникова Н.Г., Калашникова М.А., Лукьянова Е.И., Павлова Л.Н., Плавник Р.Г., Саятина Е.В., Топчий Т.Б., Трунова С.Н., Туаева Е.М., Шустова Н.Ю. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив*. 2020. № 8. С. 60-65.

3. Гинзбург М.М. Опыт применения препарата Мукофальк в комплексной терапии у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Самара : НИИ диетологии и диетотерапии, 2010. 9 с.
4. Григорьева И.Н. Урсодезоксихолевая кислота во внутренней медицине. Москва, 2012. 152 с.
5. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени : метод. рекомендации для врачей / Под. ред. В.Т. Ивашкина. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 32 с.
6. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М. : Мед. информ. агентство, 2011. 220 с.
7. Лазебник Л.Б., Ильченко Л.Ю., Голованова Е.В. Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения. *Consilium Medicum*. 2002. Вып. 2 (Прилож.). С. 10-14.
8. 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.
9. 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.
10. Маевская Е.А., Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., Андреев Д.Н. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом. *Леч. врач*. 2016. № 4. С. 1-8.
11. Можина Т.Л. Лечение неалкогольной жировой болезни печени: сквозь призму рекомендаций WGO, AASLD и EASL. *Здоров'я України*. 2016. № 17. С. 12-13.
12. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования : пособие для врачей. М.: 4TE Арт, 2011. 28 с.
13. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах. *Consilium Medicum*. 2003. Т. 5, № 6. С. 318-322.
14. Передерий В.Г., Ткач С.М., Кутовой В.И., Роттер М.М. Избыточный вес и ожирение: последствия для здоровья и жизни, современные рекомендации по достижению и поддержанию нормальной массы тела. Киев : Старт-98, 2013. 240 с.
15. Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2011. № 2. С. 35-39.
16. Сарвилина И.В. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью 1 стадии. *Леч. врач*. 2015. № 2. С. 64-68.
17. Скворцова Т.Э., Ситкин С.И., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Ткаченко Е.И. Желчнокаменная болезнь: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике. М., 2014. 40 с.
18. Ткач С.М., Юзвенко Т.Ю., Чеверда Т.Л. Современная фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени. *Здоров'я України*. 2017. № 18. С. 68-71.
19. Урсофальк — европейский эталон урсодезоксихолевой кислоты: схемы терапии при различных заболеваниях и синдромах. *Freiburg (Germany)*. 22 с.
20. Урсофальк в клинической практике: эффективная терапия заболеваний печени и желчных путей / Под ред. С. Ситкина. *Freiburg (Germany)*. 20 с.
21. Харченко Н.В., Анохіна С.В., Бойко С.В. Нові підходи до корекції порушень ліпідного обміну у хворих з метаболічним синдромом. *Сучасна гастроентерологія*. 2006. № 1. С. 36-39.
22. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А., Лосева М.Э., Марченко О.Г. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. *Леч. врач*. 2019. № 4. С. 2-5.



23. Чубенко С.С. Микрохолелитиаз. *Doctor*. 2004. № 3. С. 23-24.
24. Швец О.В. Диетические рекомендации для пациентов с распространенными компенсированными заболеваниями печени. *Здоров'я України*. 2016. № 8. С. 3.
25. Яковлев А.А., Волков А.С., Баштовая О.А., Столярова И.Г., Писковец В.А. Клиническая эффективность и безопасность курсовой литолитической терапии больных с хроническим холециститом и билиарным сладжем препаратом Ливодекса. *Эксперимент. клин. гастроэнтерология*. 2015. № 3. С. 50-54.
26. Al-Salami H., Mamo J.C., Mooranian A., Negrulj R., Lam V., Elahy M., Takechi R. Long-term supplementation of microencapsulated ursodeoxycholic acid prevents hypertension in a mouse model of insulin resistance. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2017. Vol. 125, No 1. P. 28-32.
27. Alempijevic T., Dragasevic S., Zec S., Popovic D., Milosavljevic T. Non-alcoholic fatty pancreas disease. *Postgrad. Med. J*. 2017. Vol. 93, No 1098. P. 226-230.
28. Alferink L.J.M., Fittipaldi J., Kieft-de Jong J.C., Taimr P., Hansen B.E., Metselaar H.J., Schoufour J.D., Ikram M.A., Janssen H.L.A., Franco O.H., Murad S.D. Coffee and herbal tea consumption is associated with lower liver stiffness in the general population : the Rotterdam study. *J. Hepatol*. 2017. Vol. 67, No 2. P. 339-348.
29. Anderson J.W., Randles K.M., Kendall C.W.C., Jenkins D.J.A. Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. *J. Am. Coll. Nutr*. 2004. Vol. 23, No 1. P. 5-17.
30. Anderson J.W., Zettwoch N., Feldman T., Tietyen-Clark J., Oeltgen P., Bishop C.W. Cholesterol-lowering effects of psyllium hydrophilic mucilloid for hypercholesterolemic men. *Arch. Intern. Med*. 1988. Vol. 148. P. 292-296.
31. Angelin B., Carlson L.A. Bile acids and plasma high density lipoproteins: biliary lipid metabolism in fish eye disease. *Eur. J. Clin. Invest*. 1986. Vol. 16, No 2. P. 157-162.
32. Armstrong M.J., Adams L.A., Canbay A., Syn W.K. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014. Vol. 59. P. 1174-1197.
33. Ballestri S., Zona S., Targher G., Romagnoli D., Baldelli E., Nascimbeni F., Roverato A., Guaraldi G., Lonardo A. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost two fold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2016. Vol. 31, No 5. P. 936-944.
34. Balmer M.L., Siegrist K., Zimmermann A., Dufour J.F. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2009. Vol. 29, No 8. P. 1184-1188.
35. Barb D., Portillo-Sanchez P., Cusi K. Pharmacological management of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016. Vol. 65. P. 1183-1195.
36. Bi Y., Wang J.L., Li M.L., Zhou J., Sun X.L. The association between pancreas steatosis and metabolic syndrome : a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2019. Vol. 35, No 5. doi: 10.1002/dmrr.3142.
37. Bozzetto L., Prinster A., Annuzzi G., Costagliola L., Mangione A., Vitelli A., Mazzarella R., Longobardo M., Mancini M., Vigorito C., Riccardi G., Rivellese A.A. Liver fat is reduced by an isoenergetic MUFA diet in a controlled randomized study in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2012. Vol. 35. P. 1429-1435.
38. Broomfield P.H., Chopra R., Sheinbaum R.C., Bonorris G.G., Silverman A., Schoenfield L.J., Marks J.W. Effects of ursodeoxycholic acid and aspirin on the formation of lithogenic bile and gallstones during loss of weight. *N. Engl. J. Med*. 1988. Vol. 319. P. 1567-1572.
39. Cai J., Zhang S., Huang W. Association between nonalcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2015. Vol. 8, No 5. P. 7673-7678.

40. Canani R.B., Di Costanzo M., Leone L., Pedata M., Meli R., Calignano A. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases. *World J. Gastroenterol*. 2011. Vol. 17, No 12. P. 1519-1528.
41. Carotti S., Guarino M.P., Cicala M., Perrone G., Alloni R., Segreto F., Rabitti C., Morini S. Effect of ursodeoxycholic acid on inflammatory infiltrate in gallbladder muscle of cholesterol gallstone patients. *Neurogastroenterol. Motil*. 2010. Vol. 22, No 8. P. 866-873.
42. Catanzaro R., Cuffari B., Italia A., Marotta F. Exploring the metabolic syndrome: nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J. Gastroenterol*. 2016. Vol. 22, No 34. P. 7660-7675.
43. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Diehl A.M., Brunt E.M., Cusi K., Charlton M., Sanyal A.J. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012. Vol. 142, No 7. P. 1592-1609.
44. Chan J.M., Rimm E.B., Colditz G.A., Stampfer M.J., Willett W.C. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care*. 1994. Vol. 17, No 9. P. 961-969.
45. Chassaing B., Raja S.M., Lewis J.D., Srinivasan S., Gewirtz A.T. Colonic microbiota encroachment correlates with dysglycemia in humans. *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol*. 2017. Vol. 4, No 2. P. 205-221.
46. Chen J., Deng W., Wang J., Shao Y., Ou M., Ding M. Primary bile acids as potential biomarkers for the clinical grading of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2013. Vol. 122, No 1. P. 5-8.
47. Chen Y.S., Liu H.M., Lee T.Y. Ursodeoxycholic acid regulates hepatic energy homeostasis and white adipose tissue macrophages polarization in leptin-deficiency obese mice. *Cells*. 2019. Vol. 8, No 3. doi: 10.3390/cells8030253/
48. Cho H.-J., Kang H.-C., Choi S.-A., Ju Y.-C., Lee H.-S., Park H.-J. The possible role of Ca<sup>2+</sup> on the activation of microsomal triglyceride transfer protein in rat hepatocytes. *Biol. Pharm. Bull*. 2005. Vol. 28, No 8. P. 1418-1423.
49. Colditz G.A., Willett W.C., Rotnitzky A., Manson J.E. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann. Intern. Med*. 1995. Vol. 122, No 7. P. 481-486.
50. Danic M., Stanimirov B., Pavlovic N., Golocorbin-Kon S., Al-Salami H., Stankov K., Mikov M. Pharmacological applications of bile acids and their derivatives in the treatment of metabolic syndrome. *Front. Pharmacol*. 2018. Vol. 9. doi: 10.3389/fphar.2018.01382.
51. Della Penna A., Lange J., Hilbert J., Archid R., Konigsrainer A., Quante M. Ursodeoxycholic acid for 6 months after bariatric surgery is impacting gallstone associated morbidity in patients with preoperative asymptomatic gallstones. *Obes. Surg*. 2019. Vol. 29, No 4. P. 1216-1221.
52. Desai A.J., Dong M., Harikumar K.G., Miller L.J. Impact of ursodeoxycholic acid on a CCK1R cholesterolbinding site may contribute to its positive effects in digestive function. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2015. Vol. 309, No 5. P. G377-G386.
53. Ding L., Yang L., Wang Z., Huang W. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases. *Acta Pharm. Sin. B*. 2015. Vol. 5, No 2. P. 135-144.
54. Dite P., Blaho M., Bojkova M., Jabandziev P., Kunovsky L. Nonalcoholic fatty pancreas disease: clinical consequences. *Dig. Dis*. 2020. Vol. 38, No 2. P. 143-149.
55. Drzymala-Czyz S., Jonczyk-Potoczna K., Lisowska A., Stajgis M., Walkowiak J. Supplementation of ursodeoxycholic acid improves fat digestion and absorption in cystic fibrosis patients with mild liver involvement. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2016. Vol. 28, No 6. P. 645-649.
56. Duboc H., Tache Y., Hofmann A.F. The bile acid TGR5 membrane receptor: from basic research to clinical application. *Dig. Liver Dis*. 2014. Vol. 46, No 4. P. 302-312.
57. Dufour J.-F., Oneta C.M., Gonvers J.-J., Bihl F., Cerny A., Cereda J.-M., Zala J.-F., Helbling B., Steuerwald M., Zimmermann A. A randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic

- acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 4, No 12. P. 1537-1543.
58. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *Hepatology.* 2016. Vol. 65, Is. 1. P. 146-181.
59. Ello Martin J.A., Roe L.S., Ledikwe J.H., Beach A.M., Rolls B.J. Dietary energy density in the treatment of obesity: a year long trial comparing 2 weight-loss diets. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 85. P. 1465-1477.
60. Fan Y., Wei F., Zhou Y., Zhang H. Association of non-alcoholic fatty liver disease with impaired endothelial function by flow-mediated dilation: a meta-analysis. *Hepatol. Res.* 2016. Vol. 46, No 3. P. E165-173.
61. Ferrara D., Montecucco F., Dallegri F., Carbone F. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases. *J. Cell Physiol.* 2019. Vol. 234, No 12. P. 21630-21641.
62. Ferslew B.C., Xie G., Johnston C., Su M., Stewart P.W., Jia W., Brouwer K.L., Barritt IV A.S. Altered bile acid metabolome in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig. Dis. Sci.* 2015. Vol. 60, No 11. P. 3318-3328.
63. Fukuda T., Hamaguchi M., Kojima T., Hashimoto Y., Ohbora A., Kato T., Nakamura N., Fukui M. The impact of non-alcoholic fatty liver disease on incident type 2 diabetes mellitus in non-overweight individuals. *Liver Int.* 2016. Vol. 36, No 2. P. 275-283.
64. Gaborit B., Abdesselam I., Kober F., Jacquier A., Ronsin O., Emungania O., Lesavre N., Alessi M.-C., Martin J.C., Bernard M., Dutour A. Ectopic fat storage in the pancreas using <sup>1</sup>H-MRS: importance of diabetic status and modulation with bariatric surgery-induced weight loss. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2015. Vol. 39, No 3. P. 480-487.
65. Garcia T.S., Rech T.H., Leitao C.B. Pancreatic size and fat content in diabetes: a systematic review and meta-analysis of imaging studies. *PLoS One.* 2017. Vol. 12, No 7. doi: 10.1371/journal.pone.0180911.
66. Gardner T.B., Adler D.G., Forsmark C.E., Sauer B.G., Taylor J.R., Whitcomb D.C. ACG clinical guideline: chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 115, No 3. P. 322-339.
67. Gerst F., Wagner R., Oquendo M.B., Siegel-Axel D., Fritsche A., Heni M., Staiger H., Haring H.U., Ullrich S. What role do fat cells play in pancreatic tissue? *Mol. Metab.* 2019. Vol. 25. P. 1-10.
68. Gheibi S., Gouvarchin Ghaleh H.E., Motlagh B.M., Azarbayjani A., Zarei L. Therapeutic effects of curcumin and ursodeoxycholic acid on non-alcoholic fatty liver disease. *Biomed. Pharmacother.* 2019. Vol. 115. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108938. Epub 2019 May 6.
69. Gibb R.D., McRorie J.W. Jr., Russell D.A., Hasselblad V., D'Alessio D.A. Psyllium fiber improves glycemic control proportional to loss of glycemic control: a meta-analysis of data in euglycemic subjects, patients at risk of type 2 diabetes mellitus, and patients being treated for type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015. Vol. 102, No 6. P. 1604-1614.
70. Goossens J.F., Bailly C. Ursodeoxycholic acid and cancer: from chemoprevention to chemotherapy. *Pharmacol. Ther.* 2019. Vol. 203. doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.107396.
71. Gottlieb A., Canbay A. Why bile acids are so important in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) progression. *Cells.* 2019. Vol. 8, No 11. doi: 10.3390/cells8111358.
72. Gribble F.M. The gut endocrine system as a coordinator of postprandial nutrient homeostasis. *Proc. Nutr. Soc.* 2012. Vol. 71, No 4. P. 456-462.
73. Guarino M.P., Carotti S., Morini S., Perrone G., Behar J., Altomare A., Alloni R., Caviglia R., Emerenziani S., Rabitti C., Cicala M. Decreased number of activated macrophages in gallbladder muscle layer of cholesterol gallstone patients following ursodeoxycholic acid. *Gut.* 2008. Vol. 57, No 12. P. 1740-1741.
74. Guarino M.P., Cong P., Cicala M., Alloni R., Carotti S., Behar J. Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones. *Gut.* 2007. Vol. 56. P. 815-820.

75. Haeusler R.A., Camastra S., Nannipieri M., Astiarraga B., Castro-Perez J., Xie D., Wang L., Chakravarthy M., Ferrannini E. Increased bile acid synthesis and impaired bile acid transport in human obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101, No 5. P. 1935-1944.
76. Hartstra A.V., Bouter K.E.C., Backhed F., Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38, No 1. P. 159-165.
77. Hazlehurst J.M. Non-alcoholic fatty liver disease in common endocrine disorders. *Eur. J. Endocrinol.* 2013. Vol. 169. P. R27-R37.
78. Heiskanen M.A., Motiani K.K., Mari A., Saunavaara V., Eskelinen J.-J., Virtanen K.A., Koivumki M., Loyttyneemi E., Nuutila P., Kalliokoski K.K., Hannukainen J.C. Exercise training decreases pancreatic fat content and improves beta cell function regardless of baseline glucose tolerance: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2018. Vol. 61, No 8. P. 1817-1828.
79. Honka H., Koffert J., Hannukainen J.C., Tuulari J.J., Karlsson H.K., Immonen H., Oikonen V., Tolvanen T., Soinio M., Salminen P., Kudomi N., Mari A., Iozzo P., Nuutila P. The effects of bariatric surgery on pancreatic lipid metabolism and blood flow. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100, No 5. P. 2015-2023.
80. Horvatits T., Trauner M., Fuhrmann V. Hypoxic liver injury and cholestasis in critically ill patients. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2013. Vol. 19. P. 128-132.
81. Hu J., Hong W., Yao K.-N., Zhu X.-H., Chen Z.-Y., Ye L. Ursodeoxycholic acid ameliorates hepatic lipid metabolism in LO2 cells by regulating the AKT/mTOR/SREBP-1 signaling pathway. *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25, No 12. P. 1492-1501.
82. Jakobsdottir G., Nyman M., Fak F. Designing future prebiotic fiber to target metabolic syndrome. *Nutrition.* 2014. Vol. 30, No 5. P. 497-502.
83. Kalhan S.C., Guo L., Edmison J., Dasarathy S., McCullough A.J., Hanson R.W., Milburn M. Plasma metabolomic profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2011. Vol. 60, No 3. P. 404-413.
84. Katona M., Hegyi P., Kui B., Balla Z., Rakonczay Z. Jr., Razga Z., Tiszlavicz L., Maleth J., Venglovecz V. A novel, protective role of ursodeoxycholate in bile-induced pancreatic ductal injury. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2016. Vol. 310, No 3. P. G193-G204.
85. Keating S., Hackett D., George J., Johnson N. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 2012. Vol. 57. P. 157-166.
86. Keating S.E., Adams L.A. Exercise in NAFLD: just do it. *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. P. 671-673.
87. Kim D.J., Yoon S., Ji S.C., Yang J., Kim Y.-K., Lee S.H., Yu K.-S., Jang I.-J., Chung J.-Y., Cho J.-Y. Ursodeoxycholic acid improves liver function via phenylalanine/tyrosine pathway and microbiome remodelling in patients with liver dysfunction. *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8, No 1. doi: 10.1038/s41598-018-30349-1.
88. Kim E.-K., Cho J.H., Kim E., Kim Y.J. Ursodeoxycholic acid inhibits the proliferation of colon cancer cells by regulating oxidative stress and cancer stem-like cell growth. *PLoS One.* 2017. Vol. 12, No 7. doi: 10.1371/journal.pone.0181183.
89. Kim Y.J., Jeong S.H., Kim E.-K., Kim E.J., Cho J.H. Ursodeoxycholic acid suppresses epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell formation by reducing the levels of peroxiredoxin II and reactive oxygen species in pancreatic cancer cells. *Oncol. Rep.* 2017. Vol. 38, No 6. P. 3632-3638.
90. King J.L., Miller R.J., Blue Jr. J.P., O'Brien Jr. W.D., Erdman Jr. J.W. Inadequate dietary magnesium intake increases atherosclerotic plaque development in rabbits. *Nutr. Res.* 2009. Vol. 29. P. 343-349.
91. Kiyici M., Gulden M., Gurel S., Nak S.G., Dolar E., Savci G., Adim S.B., Yerci O., Memik F. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 17, No 12. P. 713-718.

92. Koehler E.M., Plompen E.P.C., Schouten J.N.L., Hansen B.E., Murad S.D., Taimr P., Leebeek F.W.G., Hofman A., Stricker B.H., Castera L., Janssen H.L.A. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: the Rotterdam study. *Hepatology*. 2016. Vol. 63, No 1. P. 138-147.
93. Kumar R., Priyadarshi R.N., Anand U. Non-alcoholic fatty liver disease: growing burden, adverse outcomes and associations. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020. Vol. 8, No 1. P. 76-86.
94. Kunutsor S.K., Apekey T.A., Walley J. Liver aminotransferases and risk of incident type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2013. Vol. 178. P. 159-171.
95. Lajczak-McGinley N.K., Porru E., Fallon C.M., Smyth J., Curley C., McCarron P.A., Tambuwala M.M., Roda A., Keely S.J. The secondary bile acids, ursodeoxycholic acid and lithocholic acid, protect against intestinal inflammation by inhibition of epithelial apoptosis. *Physiol. Rep.* 2020. Vol. 8, No 12. doi: 10.14814/phy2.14456.
96. Lammert F., Neubrand M.W., Bittner R., Feussner H., Greiner L., Hagenmuller F., Kiehne K.H., Ludwig K., Neuhaus H., Paumgartner G., Riemann J.F., Sauerbruch T. S3-guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract. *Z. Gastroenterol.* 2007. Vol. 45, No 9. P. 971-1001.
97. Lassailly G., Caiazzo R., Buob D., Pigeyre M., Verkindt H., Labreuche J., Raverdy V., Leteurtre E., Dharancy S., Louvet A., Romon M., Duhamel A., Pattou F., Mathurin P. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology*. 2015. Vol. 149, No 2. P. 379-388.
98. Ledikwe J.H., Rolls B.J., Smiciklas-Wright H., Mitchell D.C., Ard J.D., Champagne C., Karanja N., Lin P.-H., Stevens V.J., Appel L.J. Reductions in dietary energy density are associated with weight loss in overweight and obese participants in the PREMIER trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 85, No 5. P. 1212-1221.
99. Lee S.P., Nicholls J.F., Park H.Z. Biliary sludge as a cause of pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 326. P. 589-593.
100. Legry V., Francque S., Haas J., Verrijken A., Caron S., Chavez-Talavera O., Vallez E., Vonghia L., Dirinck E., Verhaegen A., Kouach M., Lestavel S., Lefebvre P., Van Gaal L., Tailleux A., Paimelle R., Staels B. Bile acid alterations are associated with insulin resistance, but not with NASH, in obese subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 102, No 10. P. 3783-3794.
101. Lesmana C.R., Pakasi L.S., Inggriani S., Aidawati M.L., Lesmana L.A. Prevalence of non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2015. Vol. 15. doi: 10.1186/s12876-015-0404-1.
102. Lesmana C.R.A., Gani R.A., Lesmana L.A. Non-alcoholic fatty pancreas disease as a risk factor for pancreatic cancer based on endoscopic ultrasound examination among pancreatic cancer patients: a single-center experience. *JGH Open*. 2017. Vol. 2, No 1. P. 4-7.
103. Liu T., Yang H., Fan W., Tu J., Li T.W.H., Wang J., Shen H., Yang J.W., Xiong T., Steggerda J., Liu Z., Nouredin M., Maldonado S.S., Annamalai A., Seki E., Mato J.M., Lu S.C. Mechanisms of MAFG dysregulation in cholestatic liver injury and development of liver cancer. *Gastroenterology*. 2018. Vol. 155, No 2. P. 557-571.
104. Loffredo L., Del Ben M., Perri L., Carnevale R., Nocella C., Catasca E., Baratta F., Ceci F., Polimeni L., Gozzo P., Violi F., Angelico F. Effects of dark chocolate on NOX-2-generated oxidative stress in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016. Vol. 44, No 3. P. 279-286.
105. Long S., Gahan C., Joyce S. Interactions between gut bacteria and bile in health and disease. *Mol. Asp. Med.* 2017. Vol. 56. P. 54-65.

106. Lomba A., Milagro F.I., Garcia-Diaz D.F., Campion J., Marzo F., Martinez J.A. A high-sucrose isocaloric pair-fed model induces obesity and impairs NDUF6 gene function in rat adipose tissue. *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*. 2009. Vol. 2, No 6. P. 267-272.
107. Loomba R., Sanyal A.J. The global NAFLD epidemic. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 10, No 11. P. 686-690.
108. Madan S.A., John F., Pitchumoni C.S. Nonalcoholic fatty liver disease and mean platelet volume: a systemic review and meta-analysis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2016. Vol. 50, No 1. P. 69-74.
109. Magouliotis D.E., Tasiopoulou V.S., Svokos A.A., Svokos K.A., Chatedaki C., Sioka E., Zacharoulis D. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after bariatric surgery: an updated systematic review and meta-analysis. *Obes. Surg.* 2017. Vol. 27, No 11. P. 3021-3030.
110. Majumder S., Philip N.A., Takahashi N., Levy M.J., Singh V.P., Chari S.T. Fatty pancreas: should we be concerned? *Pancreas*. 2017. Vol. 46, No 10. P. 1251-1258.
111. Malisova L., Kovacova Z., Koc M., Kracmerova J., Stich V., Rossmeislova L. Ursodeoxycholic acid but not tauroursodeoxycholic acid inhibits proliferation and differentiation of human subcutaneous adipocytes. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, No 12. doi: 10.1371/journal.pone.0082086.
112. Manopriya T.P., Faraj A.E., Dhastagir S., Sheriff A. Bird's eye view of nonalcoholic fatty liver disease – an insulin resistant state. *Acta Medica Saliniana*. 2010. Vol. 39, No 1. P. 1-5.
113. Marchesini G., Day C.P., Dufour J.-F., Canbay A., Nobili V., Ratziu V., Tilg H., Roden M., Gastaldelli A., Yki-Jarvinen H., Schick F., Vettor R., Fruhbeck G., Mathus-Vliegen L. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016. Vol. 64, No 6. P. 1388-1402.
114. Marlett J.A., Fischer M.H. The active fraction of psyllium seed husk. *Proc. Nutr. Soc.* 2003. Vol. 62. P. 207-209.
115. Mencarelli A., Fiorucci S. FXR an emerging therapeutic target for the treatment of atherosclerosis. *J. Cell. Mol. Med.* 2010. Vol. 14, No 1-2. P. 79-92.
116. Milovanovic T., Dragasevic S., Stojkovic Lalosevic M., Zgradic S., Milicic B., Dumic I., Kmezic S., Saponjski D., Antic A., Markovic V., Popovic D. Ultrasonographic evaluation of fatty pancreas in serbian patients with non alcoholic fatty liver disease – a cross sectional study. *Medicina (Kaunas)*. 2019. Vol. 55, No 10. doi: 10.3390/medicina55100697.
117. Mooranian A., Zamani N., Luna G., Al-Sallami H., Mikov M., Golocorbin-Kon S., Stojanovic G., Arfuso F., Kovacevic B., Al-Salami H. Bile acid-polymer-probuco microparticles: protective effect on pancreatic  $\beta$ -cells and decrease in type 1 diabetes development in a murine model. *Pharm. Dev. Technol.* 2019. Vol. 24, No 10. P. 1272-1277.
118. Mouillot T., Beylot M., Drai J., Hillon P., Gelas P., Lauerjat M., Brondel L., Chambrier C. Effect of bile acid supplementation on endogenous lipid synthesis in patients with short bowel syndrome: a pilot study. *Clin. Nutr.* 2020. Vol. 39, No 3. P. 928-934.
119. Mueller M., Castro R.E., Thorell A., Marschall H.-U., Auer N., Herac M., Rodrigues C.M.P., Trauner M. Ursodeoxycholic acid: effects on hepatic unfolded protein response, apoptosis and oxidative stress in morbidly obese patients. *Liver Int.* 2018. Vol. 38, No 3. P. 523-531.
120. Mueller M., Thorell A., Claudel T., Jha P., Koefeler H., Lackner C., Hoesel B., Fauler G., Stojkovic T., Einarsson C., Marschall H.-U., Trauner M. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62, No 6. P. 1398-1404.
121. Musso G., Gambino R., Tabibian J.H., Ekstedt M., Kechagias S., Hamaguchi M., Hultcrantz R., Hagstrom H., Yoon S.K., Charatcharoenwittaya P., George J., Barrera F., Bjornsson E.S., Armstrong M.J., Hopkins L.J., Gao X., Francque S., Verrijken A., Yilmaz Y. Association of non-alco-



- holic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2014. Vol. 11, No 7. doi: 10.1371/journal.pmed.1001680.
122. Nakagawa M., Colombo C., Setchell K.D. Comprehensive study of the biliary bile acid composition of patients with cystic fibrosis and associated liver disease before and after UDCA administration. *Hepatology.* 1990. Vol. 12. P. 322-334.
  123. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C., Mullany E.C., Biryukov S., Abbafati C., Abera S.F., Abraham J.P., Abu-Rmeileh N.M.E., Achoki T., AlBuhairan F.S., Alemu Z.A., Alfonso R., Ali M.K., Ali R., Guzman N.A. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014. Vol. 384, No 9945. P. 766-781.
  124. Nghiem D.D., Olson P.R., Ormond D. The “fatty pancreas allograft”: anatomic-pathologic findings and clinical experience. *Transplant. Proc.* 2004. Vol. 36, No 4. P. 1045-1047.
  125. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann. Intern. Med.* 1991. Vol. 115, No 12. P. 956-961.
  126. Okushin K., Tsutsumi T., Enooku K., Fujinaga H., Kado A., Shibahara J., Fukayama M., Moriya K., Yotsuyanagi H., Koike K. The intrahepatic expression levels of bile acid transporters are inversely correlated with the histological progression of nonalcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 51, No 8. P. 808-818.
  127. O’Neill S., O’Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.* 2015. Vol. 16, No 1. P. 1-12.
  128. Orci L.A., Garihani K., Oldani G., Delaune V., Morel P., Toso C. Exercise-based interventions for nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 14, No 10. P. 1398-1411.
  129. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery / Eds.: Beger H.G., Warshaw A.L., Hruban R.H., Buchler M.W., Lerch M.M., Neoptolemos J.P., Shimosogawa T., Whitcomb D.C. Oxford, 2018. 1173 p.
  130. Pearson T., Caporaso J.G., Yellowhair M., Bokulich N.A., Padi M., Roe D.J., Wertheim B.C., Linhart M., Martinez J.A., Bilagody C., Hornstra H., Alberts D.S., Lance P., Thompson P.A. Effects of ursodeoxycholic acid on the gut microbiome and colorectal adenoma development. *Cancer Med.* 2019. Vol. 8, No 2. P. 617-628.
  131. Pikilidou M.I., Lasaridis A.N., Sarafidis P.A., Befani C.D., Koliakos G.G., Tziolas I.M., Kazakos K.A., Yovos J.G., Nilsson P.M. Insulin sensitivity increase after calcium supplementation and change in intraplatelet calcium and sodium-hydrogen exchange in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2009. Vol. 26. P. 211-219.
  132. Pinnick K.E., Collins S.C., Londos C., Gauguier D., Clark A., Fielding B.A. Pancreatic ectopic fat is characterized by adipocyte infiltration and altered lipid composition. *Obesity.* 2008. Vol. 16, No 3. P. 522-530.
  133. Pinte L., Balaban D.V., Baicus C., Jinga M. Non-alcoholic fatty pancreas disease – practices for clinicians. *Rom. J. Intern. Med.* 2019. Vol. 57, No 3. P. 209-219.
  134. Portillo P.Y., Yavuz S., Bril F., Cusi K. Role of insulin resistance and diabetes in the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Hepatol. Rep.* 2014. Vol. 13. P. 159-170.
  135. Portillo-Sanchez P., Bril F.M., Maximos M., Lomonaco R., Biernacki D., Orsak B., Subbarayan S., Webb A., Hecht J., Cusi K. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100. P. 2231-2238.
  136. Prachayakul V., Aswakul P. Pancreatic steatosis: what should gastroenterologists know? *JOP.* 2015. <http://pancreas.imedpub.com/pancreatic-steatosis-what-should-gastroenterologists-know.php?aid=4927>.

137. Qin J., Li Y., Cai Z., Li S., Zhu J., Zhang F., Liang S., Zhang W., Guan Y., Shen D., Peng Y., Zhang D., Jie Z., Wu W., Qin Y., Xue W., Li J., Han L., Lu D., Wu P., Dai Y. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012. Vol. 490. P. 55-60.
138. Ramkissoon R., Gardner T.B. Pancreatic steatosis: an emerging clinical entity. *Am. J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 114, No 11. P. 1726-1734.
139. Ratziu V., Martin L., Fedchuk L., Poynard T. A proposal for current and future therapeutic strategies in NASH // EASL Special Conference “NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease”. 2009. P. 29.
140. Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P., Wartelle-Bladou C., Renou C., Sogni P., Maynard M., Larrey D., Serfaty L., Bonnefont-Rousselot D., Bastard J.-P., Riviere M., Spenard J. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol.* 2011. Vol. 54, No 5. P. 1011-1019.
141. Razavi Zade M., Telkabadi M.H., Bahmani F., Salehi B., Farshbaf S., Asemi Z. The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *Liver Int.* 2016. Vol. 36, No 4. P. 563-571.
142. Renga B., Mencarelli A., Vavassori P., Brancaleone V., Fiorucci S. The bile acid sensor FXR regulates insulin transcription and secretion. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010. Vol. 1802, No 3. P. 363-372.
143. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA.* 2015. Vol. 313. P. 2263-2273.
144. Romana B.S., Chela H., Dailey F.E., Nassir F., Tahan V. Non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD): a silent spectator or the fifth component of metabolic syndrome? A literature review. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2018. Vol. 18, No 6. P. 547-554.
145. Ros E., Navarro S., Bru C., Garcia-Puges A., Valderrama R. Occult microlithiasis in «idiopathic» acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy. *Gastroenterology.* 1991. Vol. 101. P. 1701-1709.
146. Ryan M.C., Itsiopoulos C., Thodis T., Ward G., Trost N., Hofferberth S., O’Dea K., Desmond P.V., Johnson N.A., Wilson A.M. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2013. Vol. 59, No 1. P. 138-143.
147. Ryu S., Chang Y., Jung H.-S., Yun K.E., Kwon M.-J., Choi Y., Kim C.-W., Cho J., Suh B.-S., Cho Y.K., Chung E.C., Shin H., Kim Y.S. Relationship of sitting time and physical activity with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2015. Vol. 63. P. 1229-1237.
148. Sabag A., Way K.L., Keating S.E., Sultana R.N., O’Connor H.T., Baker M.K., Chuter V.H., George J., Johnson N.A. Exercise and ectopic fat in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2017. Vol. 43, No 3. P. 195-210.
149. Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M., Appel L.J., Bray G.A., Harsha D., Obarzanek E., Conlin P.R., Miller 3rd E.R., Simons-Morton D.G., Karanja N., Lin P.H. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344, No 1. P. 3-10.
150. Sakai N.S., Taylor S.A., Chouhan M.D. Obesity, metabolic disease and the pancreas-quantitative imaging of pancreatic fat. *Br. J. Radiol.* 2018. Vol. 91, No 1089. doi: 10.1259/bjr.20180267.
151. Salas-Salvado J., Bullo M., Estruch R., Ros E., Covas M.-I., Ibarrola-Jurado N., Corella D., Aros F., Gomez-Gracia E., Ruiz-Gutierrez V., Romaguera D., Lapetra J., Lamuela-Raventos R.M., Serra-Majem L., Pinto X., Basora J., Munoz M.A., Sorli J.V., Martinez-Gonzalez M.A. Prevention of diabetes with Mediterranean diets: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2014. Vol. 160, No 1. P. 1-10.



152. Sanchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendia M., Simental-Mendia L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol. Res.* 2018. Vol. 135. P. 144-149.
153. Saraswat V.A., Sharma B.C., Agarwal D.K., Kumar R., Negi T.S., Tandon R.K. Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: response to therapy. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2004. Vol. 19, No 10. P. 1206-1211.
154. Sarenac T.M., Mikov M. Bile acid synthesis: from nature to the chemical modification and synthesis and their applications as drugs and nutrients. *Front. Pharmacol.* 2018. Vol. 9. doi: 10.3389/fphar.2018.00939.
155. Scholtens P.A.M.J., Alliet P., Raes M., Alles M.S., Kroes H., Boehm G., Knippels L.M.J., Knol J., Vandenplas Y. Fecal secretory immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides. *J. Nutr.* 2008. Vol. 138, No 6. doi: 10.1093/jn/138.6.1141.
156. Schouten B., van Esch B.C., Hofman G.A., van Doorn S.A.C.M., Knol J., Nauta A.J., Garssen J., Willemsen L.E.M., Knippels L.M.J. Cow milk allergy symptoms are reduced in mice fed dietary synbiotics during oral sensitization with whey. *J. Nutr.* 2009. Vol. 139, No 7. P. 1398-1403.
157. Scorletti E., Byrne C.D. Management of cardiovascular disease in NAFLD // EASL postgraduate course: non-alcoholic fatty liver disease. The Netherlands (Amsterdam), 2017. P. 39-48.
158. Scorletti E., Calder P.C., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: metabolic aspects and novel treatments. *Endocrine.* 2011. Vol. 40, No 3. P. 332-343.
159. Setiawan V.W., Wilkens L.R., Lu S.C., Hernandez B.Y., Marchand L.L., Henderson B.E. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. *Gastroenterology.* 2015. Vol. 148, No 1. P. 118-125.
160. Setiawan V.W., Porcel J., Wei P., Stram D.O., Noureddin N., Lu S.C., Marchand L.L., Noureddin M. Coffee drinking and alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases and viral hepatitis in the multiethnic cohort. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 15, No 8. P. 1305-1307.
161. Shah N., Rocha J.P., Bhutiani N., Endashaw O. Nonalcoholic fatty pancreas disease. *Nutr. Clin. Pract.* 2019. Vol. 34, Suppl. 1. P. S49-S56.
162. Sharma B.C., Agarwal D.K., Dhiman R.K., Bajjal S.S., Choudhuri G., Saraswat V.A. Bile lithogenicity and gallbladder emptying in patients with microlithiasis: effect of bile acid therapy. *Gastroenterology.* 1998. Vol. 115. P. 124-128.
163. Shiffman M.L., Kaplan D., Brinkman-Kaplan V., Vickers F.F. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. *Ann. Intern. Med.* 1995. Vol. 122, No 12. P. 899-905.
164. Shima K.R., Ota T., Kato K.-I., Takeshita Y., Misu H., Kaneko S., Takamura T. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2018. Vol. 6, No 1. doi: 10.1136/bmjdr-2017-000469.
165. Singh R.G., Yoon H.D., Wu L.M., Lu J., Plank L.D., Petrov M.S. Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism.* 2017. Vol. 69. P. 1-13.
166. Skurk T., Alberti-Huber C., Herder C., Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 92, No 3. P. 1023-1033.
167. Smits M.M., van Geenen E.J.M. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 8. P. 169-177.
168. Soroka C.J., Boyer J.L. Biosynthesis and trafficking of the bile salt export pump, BSEP: therapeutic implications of BSEP mutations. *Mol. Asp. Med.* 2014. Vol. 37. P. 3-14.

169. Souza-Mello V., Gregorio B.M., Cardoso-de-Lemos F.S., de Carvalho L., Aguilá M.B., Mandarim-de-Lacerda C.A. Comparative effects of telmisartan, sitagliptin and metformin alone or in combination on obesity, insulin resistance, and liver and pancreas remodelling in C57BL/6 mice fed on a very high-fat diet. *Clin. Sci.* 2010. Vol. 119, No 6. P. 239-250.
170. Stanimirov B., Stankov K., Mikov M. Pleiotropic functions of bile acids mediated by the farnesoid X receptor. *Acta Gastroenterol. Belg.* 2012. Vol. 75, No 4. P. 389-398.
171. Stiehl A., Raedsch R., Czygan P., Gotz R., Manner C., Walker S., Kommerell B. Effects of biliary bile acid composition of biliary cholesterol saturation in gallstone patients treated with chenodeoxycholic acid/or ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 1980. Vol. 79. P. 1192-1198.
172. Stokes C.S., Gluud L.L., Casper M., Lammert F. Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 12, No 7. P. 1090-1100.
173. Sujishi T., Fukunishi S., Ii M., Nakamura K., Yokohama K., Ohama H., Tsuchimoto Y., Asai A., Tsuda Y., Higuchi K. Sitagliptin can inhibit the development of hepatic steatosis in high-fructose diet-fed ob/ob mice. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2015. Vol. 57, No 3. P. 244-253.
174. Sung K.-S., Ryu S., Lee J.-Y., Kim J.-Y., Wild S.H., Byrne C.D. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver. *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65, No 4. P. 791-797.
175. Tang R., Wei Y., Li Y., Chen W., Chen H., Wang Q., Yang F., Miao Q., Xiao X., Zhang H., Lian M., Jiang X., Zhang J., Cao Q., Fan Z., Wu M., Qiu D., Fang J.-Y., Ansari A., Gershwin M.E., Ma X. Gut microbial profile is altered in primary biliary cholangitis and partially restored after UDCA therapy. *Gut.* 2018. Vol. 67, No 3. P. 534-541.
176. Targher G., Bertolini L., Padovani R., Rodella S., Tessari R., Zenari L., Day C., Arcaro G. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30, No 5. P. 1212-1218.
177. Testoni P.A. Acute recurrent pancreatitis: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, No 45. P. 16891-16901.
178. Testoni P.A., Caporuscio S., Bagnolo F., Lella F. Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment. *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95, No 7. P. 1702-1707.
179. Tsatsoulis A., Mantzaris M.D., Bellou S., Andrikoula M. Insulin resistance: an adaptive mechanism becomes maladaptive in the current environment — an evolutionary perspective. *Metabolism.* 2013. Vol. 62, No 5. P. 622-633.
180. Tsubakio K., Kiriya K., Matsushima N., Taniguchi M., Shizusawa T., Katoh T., Manabe N., Yabu M., Kanayama Y., Himeno S. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid. *Intern. Med.* 2002. Vol. 41, No 12. P. 1142-1146.
181. Tsuchida T., Shiraishi M., Ohta T., Sakai K., Ishii S. Ursodeoxycholic acid improves insulin sensitivity and hepatic steatosis by inducing the excretion of hepatic lipids in high-fat diet-fed KK-Ay mice. *Metabolism.* 2012. Vol. 61, No 7. P. 944-953.
182. Tuohy K.M., Rouzaud G.C., Bruck W.M., Gibson G.R. Modulation of the human gut microflora towards improved health using prebiotics – assessment of efficacy. *Curr. Pharm. Des.* 2005. Vol. 11, No 1. P. 75-90.
183. Unwin N., Gan D., Whiting D. The IDF Diabetes Atlas: providing evidence, raising awareness and promoting action. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010. Vol. 87, No 1. P. 2-3.
184. Uygun A., Kadayifci A., Demirci H., Saglam M., Sakin Y.S., Ozturk K., Polat Z., Karslioglu Y., Bolu E. The effect of fatty pancreas on serum glucose parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Eur. J. Intern. Med.* 2015. Vol. 26, No 1. P. 37-41.
185. van Hoffen E., Ruiter B., Faber J., M'Rabet L., Knol E.F., Stahl B., Arslanoglu S., Moro G., Boehm G., Garssen J. A specific mixture of short-chain galacto-oligosaccharides and long-

- chain fructo-oligosaccharides induces a beneficial immunoglobulin profile in infants at high risk for allergy. *Allergy*. 2009. Vol. 64. doi: 10.1017/S0029665108006915.
186. van Raalte D.H., van der Zijl N.J., Diamant M. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2010. Vol. 13, No 4. P. 478-485.
  187. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L., Friedmann S.L., Diago M., Romero-Gomez M. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015. Vol. 149, No 2. P. 367-378.
  188. Virtue S., Vidal-Puig A. It's not how fat you are, it's what you do with it that counts. *PLoS Biol*. 2008. Vol. 6, No 9. doi: 10.1371/journal.pbio.0060237.
  189. Wallace M.B., Hawes R.H., Durkalski V., Chak A., Mallery S., Catalano M.F., Wiersma M.J., Bhutani M.S., Ciaccia D., Kochman M.L., Gress F.G., Van Velse A., Hoffman B.J. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointest. Endosc.* 2001. Vol. 53. P. 294-299.
  190. Wanders A.J., Jonathan M.C., van den Borne J.G., Mars M., Schols H.A., Feskens E.J.M., de Graaf C. The effects of bulking, viscous and gel-forming dietary fibers on satiety. *Br. J. Nutr.* 2013. Vol. 109. P. 1330-1337.
  191. Wang H.-B., Wang P.-Y., Wang X., Wan Y.-L., Liu Y.-C. Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein claudin-1 transcription. *Dig. Dis. Sci.* 2012. Vol. 57, No 12. P. 3126-3135.
  192. Wang Z.Q., Zuberi A.R., Zhang X.N., Macgowan J., Qin J., Ye X., Son L., Wu Q., Lian K., Cefalu W.T. Effects of dietary fibers on weight gain, carbohydrate metabolism, and gastric ghrelin gene expression in mice fed a high-fat diet. *Metabolism*. 2007. Vol. 56, No 12. P. 1635-1642.
  193. Ward J.B.J., Lajczak N.K., Kelly O.B., O'Dwyer A.M., Giddam A.K., Gabhann J.N., Franco P., Tambuwala M.M., Jefferies C.A., Keely S., Roda A., Keely S.J. Ursodeoxycholic acid and lithocholic acid exert anti-inflammatory actions in the colon. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2017. Vol. 312, No 6. P. G550-G558.
  194. Watanabe S., Hashimoto E., Ikejima K., Uto H., Ono M., Sumida Y., Seike M., Takei Y., Takehara T., Tokushige K., Nakajima A., Yoneda M., Saibara T., Shiota G., Sakaida I., Nakamura M., Mizuta T., Tsubouchi H., Sugano K., Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 50, No 4. P. 364-377.
  195. Wei Z.-H., Wang Y., Chen X.-Y., Wang B.-S., Rong Z.-X., Wang B.-S., Su B.-H., Chen H.-Z. Time- and dose-dependent effect of psyllium on serum lipids in mild-to-moderate hypercholesterolemia: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 63, No 7. P. 821-827.
  196. Weingarden A.R., Chen C., Zhang N., Graiziger C.T., Dosa P.I., Steer C.J., Shaughnessy M.K., Johnson J.R., Sadowsky M.J., Khoruts A. Ursodeoxycholic acid inhibits *Clostridium difficile* spore germination and vegetative growth, and prevents the recurrence of ileal pouchitis associated with the infection. *J. Clin. Gastroenterol.* 2016. Vol. 50, No 8. P. 624-630.
  197. Wen C.P., Wai J.P., Tsai M.K., Yang Y.C., Cheng T.Y.D., Lee M.-C., Chan H.T., Tsao C.K., Tsai S.P., Wu X. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011. Vol. 378. P. 1244-1253.
  198. Weng S., Zhou J., Chen X., Sun Y., Mao Z., Chai K. Prevalence and factors associated with nonalcoholic fatty pancreas disease and its severity in China. *Medicine (Baltimore)*. 2018. Vol. 97, No 26. doi: 10.1097/md.00000000000011293.
  199. Wijarnpreecha K., Lou S., Watthanasuntorn K., Kroner P.T., Cheungpasitporn W., Lukens F.J., Pungpapong S., Keaveny A.P., Ungprasert P. Small intestinal bacterial overgrowth and non-

- alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 32, No 5. P. 601-608.
200. Willemsen L.E.M., Koetsier M.A., van Deventer S.J.H., van Tol E.A.F. Short chain fatty acids stimulate epithelial mucin 2 expression through differential effects on prostaglandin E(1) and E(2) production by intestinal myofibroblasts. *Gut*. 2003. Vol. 52, No 10. P. 1442-1447.
  201. Wolever T.M., Jenkins D.J., Mueller S., Boctor D.L., Ransom T.P., Patten R., Chao E.S., McMillan K., Fulgoni 3rd V. Method of administration influences the serum cholesterol-lowering effect of psyllium. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994. Vol. 59. P. 1055-1059.
  202. Wong R.J., Aguilar M., Cheung R., Perumpail R.B., Harrison S.A., Younossi Z.M., Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015. Vol. 148, No 3. P. 547-555.
  203. World Health Organization (WHO), Fact Sheet No 311 (updated March 2013) // <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
  204. Worobetz L.J., Inglis F.G., Shaffer E.A. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on gallstone formation in the morbidly obese during rapid weight loss. *Am. J. Gastroenterol.* 1993. Vol. 88. P. 1705-1710.
  205. Wu Y.-C., Chiu C.-F., Hsueh C.-T., Hsueh C.-T. The role of bile acids in cellular invasiveness of gastric cancer. *Cancer Cell Int.* 2018. Vol. 18. doi: 10.1186/s12935-018-0569-0.
  206. Xiang Z., Chen Y.-P., Ma K.-F., Ye Y.-F., Zheng L., Yang Y.-D., Li Y.-M., Jin X. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013. Vol. 13. doi: 10.1186/1471-230X-13-140.
  207. Yki-Jarvinen H. NAFLD in a patient with metabolic syndrome / H. Yki-Jarvinen. *EASL postgraduate course: non-alcoholic fatty liver disease. The Netherlands (Amsterdam)*, 2017. P. 32-38.
  208. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes. Endocrinol.* 2014. Vol. 2. P. 901-910.
  209. Yu Q., Jiang Z., Zhang L. Bile acid regulation: A novel therapeutic strategy in non-alcoholic fatty liver disease. *Pharm. Ther.* 2018. Vol. 190. P. 81-90.
  210. Yu T., Wang C. Impact of non-alcoholic fatty pancreas disease on glucose metabolism. *J. Diabetes Investig.* 2017. Vol. 8. P. 735-747.
  211. Zelber-Sagi S. Evidence for lifestyle and weight management for the progression of NAFLD, metabolic or cardiovascular disease / *EASL postgraduate course: non-alcoholic fatty liver disease. The Netherlands (Amsterdam)*, 2017. P. 49-56.
  212. Zhou J., Li M.-L., Zhang D.-D., Lin H.-Y., Dai X.-H., Sun X.-L., Li J.-T., Song L.-Y., Peng H., Wen M.-M. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatol.* 2016. Vol. 16, No 4. P. 578-583.
  213. Zsori G., Illes D., Ivany E., Kosar K., Holzinger G., Tajti M., Palinkas E., Szabovik G., Nagy A., Palko A., Czako L. In new-onset diabetes mellitus, metformin reduces fat accumulation in the liver, but not in the pancreas or pericardium. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2019. Vol. 17, No 5. P. 289-295.



Н.Б. Губергриц, Н.Е. Моногарова, Т.Л. Можина, А.Е. Клочков,  
Н.В. Беляева, Г.М. Лукашевич, П.Г. Фоменко, А.А. Бурка

**ЖЕЛЧНЫЕ КИСЛОТЫ  
И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ  
ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:  
СКОВАННЫЕ ОДНОЙ ЦЕПЬЮ**

*Монография*

Сдано в набор 15.02.2021  
Подписано в печать 12.04.2021  
Бумага мелованная, 115 г  
Гарнитура Murgiad Pro. Печать офсетная  
Тираж 5000 экз. Заказ ДФ371

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»



