

Использование плейотропных эффектов некоторых гастроэнтерологических препаратов при лечении пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и заболеваниями сердечно-сосудистой системы

И.А. Комиссаренко[✉], С.В. Левченко

ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Основной задачей современной медицины является снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Достижение приведенной цели возможно прежде всего за счет уменьшения количества факторов риска и лечения коморбидных состояний, в том числе и самой распространенной в настоящее время патологии печени – неалкогольной жировой болезни печени. В статье представлены эпидемиологические данные, подтверждающие актуальность рассматриваемой проблемы, описаны общие этиопатогенетические механизмы развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и печени, обосновано назначение известных фармпрепаратов с плейотропными эффектами с учетом принципа многоцелевой монотерапии, который заключается в использовании системных эффектов одного лекарства для одновременной коррекции нарушенных функций нескольких органов или систем.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, коморбидность, метаболический синдром, дислипидемия, пищевые волокна, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Комиссаренко И.А., Левченко С.В. Использование плейотропных эффектов некоторых гастроэнтерологических препаратов при лечении пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Consilium Medicum. 2024;26(12):868–874. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203090

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

The use of pleiotropic effects of some gastroenterological drugs in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: A review

Irina A. Komissarenko[✉], Svetlana V. Levchenko

Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

The main task of modern medicine is to reduce mortality from cardiovascular diseases. It can be achieved, first of all, by reducing the number of risk factors and treating comorbid conditions, including the currently most common liver disorder – non-alcoholic fatty liver disease. The article presents epidemiological data confirming the urgency of the problem, describes the common etiopathogenetic mechanisms of cardiovascular and liver diseases, justifies the use of known pharmaceuticals with pleiotropic effects, considering the principle of multipurpose monotherapy, which is using the systemic effects of one drug to correct the impaired functions of several organs or systems simultaneously.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular disease, comorbidity, metabolic syndrome, dyslipidemia, dietary fiber, ursodeoxycholic acid

For citation: Komissarenko IA, Levchenko SV. The use of pleiotropic effects of some gastroenterological drugs in the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: A review. Consilium Medicum. 2024;26(12):868–874. DOI: 10.26442/20751753.2024.12.203090

Введение

Успешное лечение артериальной гипертензии (АГ), инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, по данным Минздрава России, сопровождается снижением смертности от этих причин (в 2022 г. число умерших с такими диагнозами было на уровне 830 тыс. человек, а в 2023 г., согласно статистическим данным, их примерно на 30 тыс. меньше), но, к сожалению, не приводит к снижению заболеваемости и распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в популяции в целом.

Согласно данным Росстата в Российской Федерации по результатам 2023 г. (2022 г. в сравнении с 2020 г.) отмечается рост заболеваемости ССЗ на 100 тыс. человек с 2912,9 до 3359,4 случая, из них рост регистрации новых случаев АГ – с 926,1 до 1171,0, стенокардии – с 283,5 до 299,3, инфаркта миокарда – с 104,6 до 112,0. Впечатляет и распространенность ССЗ среди взрослого населения Российской Федерации: 38 275 000 человек (в 2020 г. – 36 239 100 человек), что наносит огромный экономический ущерб, поскольку отмечается рост ССЗ как причины временной нетрудоспособности.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]**Комиссаренко Ирина Арсеньевна** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». E-mail: komisarenko@mail.ru

Левченко Светлана Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

[✉]**Irina A. Komissarenko** – D. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. E-mail: komisarenko@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5621-2721

Svetlana V. Levchenko – Cand. Sci. (Med.), Russian University of Medicine. ORCID: 0000-0003-4967-7680

способности с 1 474 688 в 2020 г. до 1 582 837 в 2021 г. и 1 712 513 случаев в 2022 г. Одновременно с этим по данным того же Росстата в Российской Федерации увеличивается число пациентов с ожирением и сахарным диабетом (СД), эти патологии являются общепризнанными факторами риска заболеваний органов системы кровообращения. Общее число пациентов с СД за 2 года выросло с 3 457 200 до 3 597 200, с ожирением – с 1 292 900 до 1 484 900 человек [1].

В последнее десятилетие значительное внимание уделяется неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), имеющей общие этиопатогенетические факторы с нарушениями углеводного (УО) и липидного обмена (ЛО), которая все большим числом авторов признается самостоятельным фактором риска ССЗ. Актуальность проблемы НАЖБП обусловлена довольно высокой частотой прогрессирующих вариантов течения (80,3% случаев – стеатоз печени – СП, 16,8% – неалкогольный стеатогепатит – НАСГ, 2,9% – цирроз печени) [2], что при глобальной распространенности НАЖБП в 24% делает вопросы профилактики, диагностики и лечения данной нозологии стратегически важными задачами системы здравоохранения практически всех стран. Заболеваемость НАЖБП в Российской Федерации выросла за 8 лет с 22,4 до 27,6% [3]. Тяжесть фиброза печени (ФП) изучается в качестве предиктора риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с НАЖБП, поскольку подтверждено влияние ФП на течение коморбидной патологии, выявлен более высокий в сравнении с популяцией лиц без НАЖБП уровень смертности, ассоциированной с ССЗ [4, 5]. Соответственно, актуальны поиски новых экономически выгодных вариантов этиотропного лечения НАЖБП, а также изучение воздействия на течение стеатогепатоза давно известных фармакологических препаратов.

Общие этиопатогенетические механизмы формирования и прогрессирования ССЗ и НАЖБП

Частое сочетание у одного пациента НАЖБП, АГ, гиперхолестеринемии, инсулинорезистентности (ИР), ожирения обусловлено множеством взаимосвязанных патогенетических механизмов на различных уровнях. Взаимоотягивающее течение данных нозологий подтверждают следующие факты: около 40–50% пациентов с НАЖБП имеют нарушения липидного профиля по типу атерогенной дислипидемии; среди больных СД 2-го типа НАЖБП выявляется у 50–75% пациентов; 45,65 и 35,12% пациентов с НАЖБП имеют АГ и неконтролируемую АГ соответственно; «гипертоническая» НАЖБП (сочетание НАЖБП и АГ) имеет значительно повышенный риск смертности от всех причин (относительный риск 1,39, доверительный интервал – ДИ 1,14–1,68; $p < 0,01$) и смертности от ССЗ (относительный риск 1,85, ДИ 1,06–3,21; $p = 0,03$); избирательное накопление жировой ткани в миокарде может непосредственно способствовать развитию гипертрофии миокарда даже без артериальной гипертензии [6–8].

В основе механизма развития ССЗ при НАЖБП лежит рост продукции проатерогенных липопротеидов, системное высвобождение медиаторов воспаления – провоспалительных цитокинов, прокоагулирующих и профибриногенных факторов, прооксидантных молекул, способствующих формированию эндотелиальной дисфункции как ранней стадии атеросклероза и атеротромбоза [9]. Общим для прогрессирования НАЖБП и формирования метаболического синдрома (МС) является снижение чувствительности и количества рецепторов к инсулину – ИР, приводящая к нарушению не только УО, но и ЛО, результатом чего является избыток производства токсичных свободных жирных кислот (СЖК).

Патогенез НАЖБП тесно взаимосвязан с особенностями метаболического гомеостаза, нейроэндокринными факторами, характером питания, мышечной массой, фи-

зической активностью индивидуума. К эндогенным факторам риска развития НАЖБП относят несбалансированное питание с пере- или недоеданием, низкую физическую активность, синдром избыточного бактериального роста с гиперэндотоксией, обуславливающий повышенную проницаемость кишечного слизисто-тканевого барьера, нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот (ЖК) и т.д.

Одним из пусковых механизмов НАЖБП является нарушение энергетического баланса, преимущественно за счет углеводов и жирных кислот. Избыточное поступление в гепатоциты свободных (неэстерифицированных) жирных кислот обеспечивается несколькими путями. Рацион с большим количеством жиров составляет в этом потоке около 14%, липогенез *de novo* (конверсия углеводов в жиры в печени) – около 26%, а примерно 60% обусловлено повышенным высвобождением СЖК из висцеральных адипоцитов [10, 11]. СЖК в печени должны либо подвергнуться митохондриальному бета-окислению, либо быть эстерифицированными с образованием триглицеридов (ТГ). Избыток ТГ не обладает повреждающим действием на печень в отличие от избытка СЖК. Однако при липолизе капель ТГ увеличивается количество СЖК в печеночном пуле.

В патогенезе НАЖБП и НАСГ важное значение имеет преобладание накапливающихся в печени насыщенных жирных кислот над моно- и полиненасыщенными, а также увеличение количества других липотоксичных видов липидов: диацилглицеринов, церамидов, лизофосфатидилхолина и свободного холестерина [12, 13].

S. Parry и соавт. (2020 г.) считают липотоксичность ведущим фактором в патогенезе НАЖБП, поскольку в их исследовании диета, обогащенная насыщенными жирами, в аспекте повышения внутрипеченочного содержания ТГ оказала более негативное воздействие в сравнении с диетой, обогащенной свободными сахарами, у мужчин с избыточным весом [14]. На молекулярном уровне липотоксичность приводит к стрессу эндоплазматического ретикулума, лизосомальной дисфункции, активации воспаления и гибели гепатоцитов.

Другим фактором риска развития НАЖБП называют излишнее потребление углеводов. При высоком содержании сахарозы и фруктозы в пище в гепатоцитах пациентов с НАЖБП происходит и усиливается липогенез *de novo*, а также, в отличие от глюкозы, вовлечение метаболитов фруктозы в липогенез *de novo* не регулируется гликолизом [15, 16].

Повышение глюконеогенеза и снижение гликогенеза, сопровождающиеся гипергликемией, объясняют формированием ИР в печени [17, 18]. На уровне адипоцитов метаболическая дисрегуляция из-за нарушения передачи сигналов инсулина приводит к избыточному липолизу ТГ и высвобождению СЖК в кровоток. ИР, как и воспаление жировой ткани, может усугубляться на фоне секреторируемой гепатоцитами дипептидилпептидазы-4, которая способствует развитию НАСГ и прогрессирующего ФП [19].

Следовательно, общность патогенеза НАЖБП, атеросклероза и ССЗ обусловлена множественными одновременно протекающими параллельными процессами, такими как ИР, липотоксичность, воспаление. Кроме того, свой вклад вносят дисбаланс цитокинов и адипокинов, активация иннантного иммунитета и микробиоты, воздействие экологических и генетических факторов [20, 21], что требует комплексного подхода при лечении НАЖБП у пациентов с ССЗ.

Принципы лечения коморбидного пациента с ССЗ и НАЖБП

В клинических рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России (2021 г.) [22], посвященных ди-

агностике и лечению взрослых пациентов с НАЖБП, обсуждаются известные лечебные мероприятия, показанные людям с данной патологией, и приводятся алгоритмы лечения коморбидного пациента с НАЖБП.

Л.Б. Лазебником и соавт. (2021 г.) предложена графическая модель, названная «полиэдром коморбидности», которая стала основой для построения алгоритмов терапии. Алгоритмы «полиэдра коморбидности» включают рекомендации по коррекции факторов кардиометаболического риска, мероприятия по восстановлению кишечного барьера, нормальной циркуляции ЖК, модуляции микробиома и т.д. Основная цель проводимых лечебных мероприятий в случае НАЖБП-ассоциированной коморбидности – не только повлиять на основное заболевание печени, но и обеспечить дополнительную коррекцию сопутствующей патологии [23].

Лечение пациента с НАЖБП должно быть комплексным и назначаться с учетом коморбидности.

Многочисленные исследования говорят о взаимосвязи между неправильным питанием, образом жизни и развитием, прогрессированием как НАЖБП, так и заболеваний органов кровообращения.

Учитывая тот факт, что при НАЖБП изменяется состав микробиоты кишечника, вследствие которого N-оксид триметиламина, ЖК и короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) вносят определенный вклад в развитие ССЗ, модификация питания необходима пациентам не только с НАЖБП, но и с патологией органов кровообращения [24].

Практически все современные диеты включают употребление большого количества пищевых волокон (ПВ) – 20–30 г/сут. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике ССЗ отмечено, что минимальная суточная доза ПВ должна составлять не менее 30 г/сут, что соответствует 400 г овощей и фруктов.

Физиологическое значение ПВ заключается в том, что они:

- уменьшают доступность пищевых веществ (жиров) для действия пищевых ферментов;
- связывают и выводят ЖК, холестерин (ХС), соли тяжелых металлов, канцерогены, радионуклиды;
- ускоряют продвижение химуса по кишке за счет механической стимуляции перистальтики;
- задерживают воду в желудке, вызывая его растяжение, что способствует подавлению чувства голода, создает иллюзию насыщения;
- уменьшают всасывание жиров и ХС;
- являются пищевым субстратом для сахаролитических бактерий и подавляют рост протеолитических бактерий;
- ферментируются кишечными микробами с образованием КЖК.

Из медикаментозных средств на основе ПВ обращает на себя внимание лекарственный препарат, содержащий стандартизированную дозу высококачественных ПВ сбалансированного состава (3 фракции в оптимальной пропорции) – псиллиум (Мукофальк), который является препаратом растительного происхождения, состоящим из оболочек семян *Plantago ovata* (подорожника овального, подорожника индийского). Псиллиум более чем на 50% состоит из «мягких ПВ» на основе разветвленного арабиносилана, образующего гелеобразующую фракцию препарата. Преимущества мягких ПВ (псиллиума) состоят в том, что они сильно набухают в воде и превращаются в слизистую студнеобразную массу, а «грубые» волокна проходят через кишечный тракт почти в неизменном виде, впитывают воду, но при этом сохраняют свою форму. ПВ Мукофалька состоят из 3 фракций, каждая из которых обеспечивает лечебный эффект.

1. Фракция А (30%) – фракция, растворимая в щелочной среде, не ферментируемая бактериями (выступает как

наполнитель, создающий объем), которая обеспечивает нормализующее моторику действие.

2. Гельформирующая фракция В (55%) – частично ферментируемая фракция, которая связывает воду и ЖК (снижение уровня ХС), обеспечивает «смазывание» стула при запоре, а при диарее – закрепляющее действие за счет связывания излишков воды и энтеротоксинов.

3. Фракция С (15%) – вязкая и быстро ферментируемая кишечными бактериями фракция, которая способствует замедлению эвакуации из желудка (более раннего развития чувства насыщения, что имеет значение в лечении МС) и оказывает пребиотическое действие: является субстратом роста нормальной микрофлоры кишечника и распадается до КЖК. Ферментация данной фракции в толстой кишке сопровождается стимуляцией роста бифидо-, лактобактерий и активным образованием КЖК.

В исследовании, проведенном на кафедре профессора И.В. Маева, включение псиллиума в комплекс мер по снижению массы тела (МТ), таких как гипокалорийная диета, физическая нагрузка, позволило повысить эффективность лечения в 2 раза. Напротив, включение в схему терапии лактулозы не дало никакого дополнительного эффекта, несмотря на ее пребиотическое действие [25].

Учитывая то, что псиллиум связывает до 150 мл воды с каждым приемом пищи и закрывает 1/3 суточной потребности в ПВ, можно утверждать, что он вносит двойной вклад в соблюдение диеты, а полноценная диета переносится гораздо лучше. Факт снижения индекса МТ объясняется тем, что Мукофальк, являясь природным источником ПВ, увеличивает время пребывания пищи в желудке, уменьшает объем потребляемой пищи и, следовательно, калорийность. К другому механизму действия псиллиума при ожирении, описанному в литературе, относится адсорбция части жиров и ХС из пищи [26].

Мукофальк является лекарственным препаратом нерастворимых ПВ с доказанными плеiotропными эффектами и выгодно отличается от пищевых добавок из-за отсутствия у них доказательной базы эффективности и безопасности длительного применения [27].

Преимуществами Мукофалька над биологически активными добавками, содержащими псиллиум, являются:

- 1) *особенно высокая способность к набуханию и, соответственно, более высокая эффективность*. Так, псиллиум характеризуется высокой способностью связывать воду: 1 г связывает 40 мл воды (в 40 раз больше своего веса!), однако 1 пакетик Мукофалька связывает 150–200 мл воды;
- 2) *тщательный контроль на производстве*: каждая партия сырья для производства, как конечный продукт, подвергается строгому контролю качества (проверке на микробиологическую чистоту, наличие примесей и других загрязнителей) в соответствии с Европейской фармакопеей.

В результате получается препарат, который отвечает высоким требованиям для мягкого и естественного долгосрочного лечения, например даже во время беременности.

В составе лекарственного препарата Мукофальк используется только фармацевтический псиллиум, в частности качественное сырье, отвечающее строгим требованиям фармацевтического контроля. Обязательно проводится контроль растительного сырья псиллиума в плане зараженности вредителями, микробиологической чистоты, содержания тяжелых металлов и радионуклидов.

Большинство ПВ способствуют снижению общего холестерина (ОХ) в сыворотке крови. Максимально данный эффект выражен у псиллиума [28]. Подтверждение гипотетического действия псиллиума (Мукофалька) мы получили и в нашей работе [29]: снижение ОХ – на 9,1%,

ХС липопротеидов низкой плотности – на 12,6% (рис. 1). Уровень ТГ и ХС липопротеидов высокой плотности статистически достоверно не изменялся. Гиполипидемическое действие псиллиума выражено в большей степени при приеме во время еды, чем при употреблении в перерыве между приемами пищи.

Препарат может быть эффективно использован для длительной терапии, особенно у пациентов с легкой и умеренной гиперхолестеринемией. В 1998 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств США (Food and Drug Administration – FDA) подтвердило, что ПВ, такие как псиллиум (оболочка семян подорожника *Plantago ovata*), могут достоверно снижать риск развития ССЗ, и совместно с Американской кардиологической ассоциацией рекомендовало назначение псиллиума в качестве компонента лечебно-диетических мероприятий при легкой и умеренной гиперхолестеринемии. В 2003 г. данная рекомендация подтверждена и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency – EMEA). В апреле 2017 г. в инструкцию препарата Мукофальк внесено новое показание к применению – как вспомогательное средство к диете при гиперхолестеринемии (табл. 1).

Учитывая высокий риск развития сердечно-сосудистой патологии и смертности, коррекция ЛО у пациентов с НАЖБП является важным звеном терапии. Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO и AASLD, статины могут быть использованы в рамках терапии НАЖБП для коррекции ассоциированной дислипидемии и снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Гиполипидемическую терапию следует проводить с учетом стадии НАЖБП, при необходимости – в комбинации с гепатопротекторами. У больных НАЖБП статины могут быть рекомендованы для коррекции дислипидемии, но с учетом повышенного гепатотоксического риска. Однако для специфического лечения НАСГ статины не рекомендуются [22].

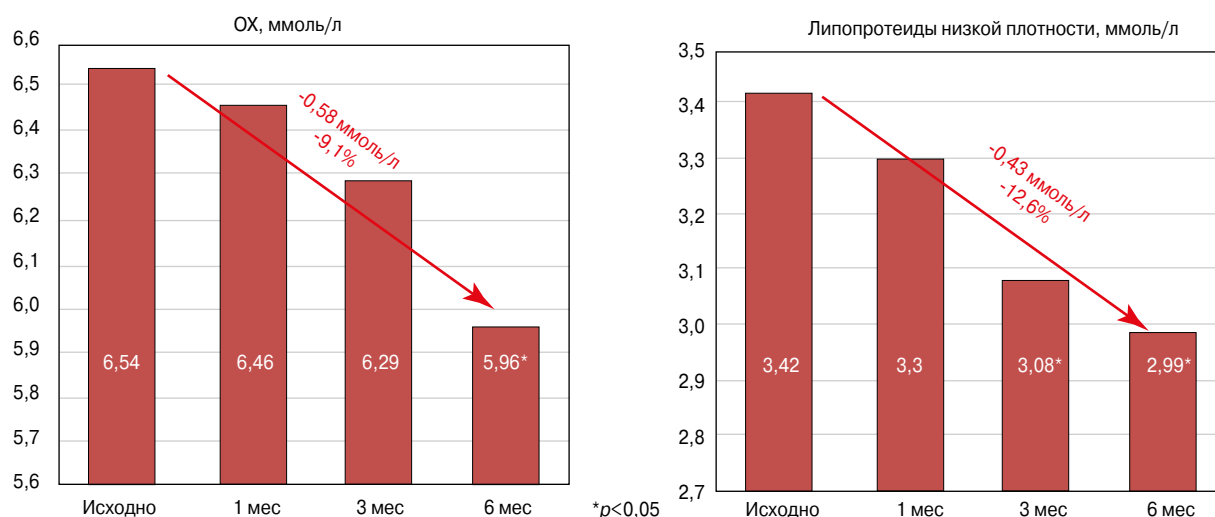
Препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в комбинации со статинами рекомендованы пациентам с НАЖБП и сопутствующей патологией органов кровообращения. Комбинация статинов с УДХК потенцирует гиполипидемическое действие статинов, предупреждает развитие цитолиза и способствует снижению повышенного уровня трансаминаз [30]. Применение комбинации Урсофалька и статинов позволяет нормализовать липидный профиль при использовании более низких доз статинов. Основные механизмы влияния УДХК на ЛО обусловлены подавлением синтеза ХС в печени путем торможения активности редуктазы гидроксиметил-глутарового кофермента А, уменьшением абсорбции ХС в кишечнике и экскреции ХС в желчь.

Энтерогепатическая циркуляция ЖК регулирует кишечную среду и всасывание пищевых липидов, влияя на метаболизм глюкозы и липидов [31].

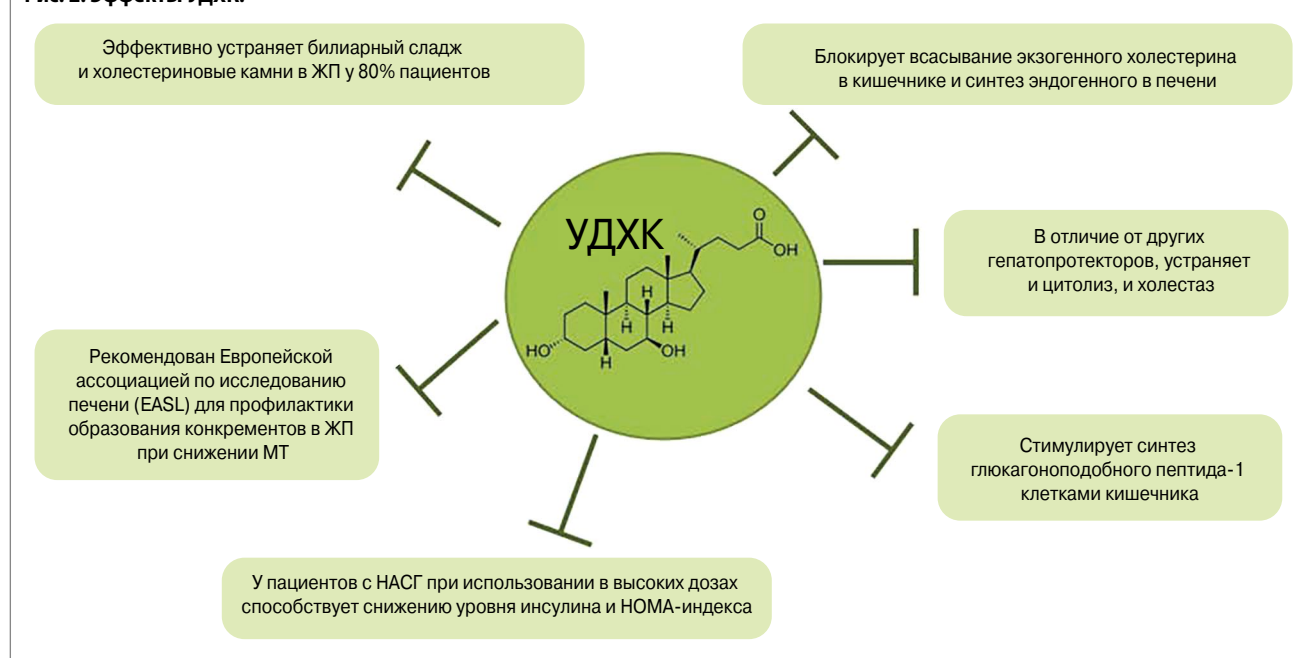
Положительное влияние УДХК на гликемические маркеры и контроль уровня глюкозы, чувствительность к инсулину представлено в метаанализе нескольких клинических исследований [32], в которых этот факт объясняется такими свойствами УДХК, как иммуномодуляция, ингибирование апоптоза, стимуляция секреции желчи, защита от цитотоксичности и окислительного стресса. Назначение УДХК целесообразно с целью не только уменьшения степени повреждения печени и регресса иммуновоспалительного компонента в рамках терапии НАЖБП, но и нормализации уровня липидов и глюкозы.

УДХК представляет собой гидрофильную нецитотоксичную ЖК, которая присутствует в норме в составе желчи и занимает 3–5% пула ЖК.

УДХК (Урсофальк) обладает цитопротективным (способность УДХК встраиваться в фосфолипидный слой плазмолеммы), антиапоптотическим (эффект связан с угнетением митохондриального пути апоптоза за счет бло-

Рис. 1. Динамика ОХ и ХС липопротеидов низкой плотности у больных с умеренным риском на фоне монотерапии Мукофальком.**Таблица 1. Применение псиллиума**

Эффекты	Показания	Метаанализы
Снижение веса	Избыточный вес/ожирение	R.Gibb и соавт. (2023 г.)
Улучшение гликемического контроля	МС, СД 2-го типа, предиабет	R. Gibb и соавт. (2015 г.)
Снижение уровня ХС	Гиперхолестеринемия	E. Jovanovski и соавт. (2018 г.)
Снижение артериального давления	АГ	K. Khan и соавт. (2018 г.)
Увеличение объема и размягчение стула	Хронический идиопатический запор	J. McRorie и соавт. (2020 г.)
Нормализация формы стула и уменьшение выраженности симптомов	Синдром раздраженного кишечника	A. Ford и соавт. (2008 г.) P. Moayyedi и соавт. (2014 г.)

Рис. 2. Эффекты УДХК.

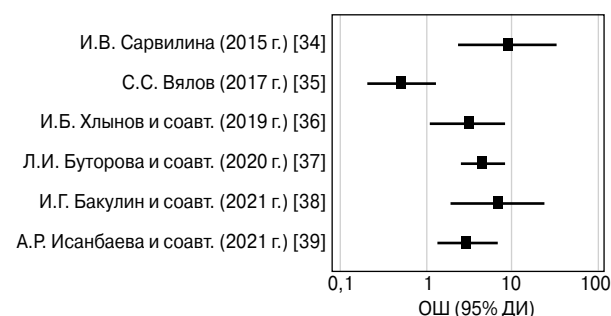
кировки высвобождения митохондриального цитохрома С в цитозоль клетки), иммуномодулирующим (снижение синтеза ряда провоспалительных цитокинов) и антифибротическим эффектами.

Имеются доказательства влияния на синдром холестаза и цитолиза. Есть большая доказательная база в отношении антифибротического действия по сравнению с эссенциальными фосфолипидами и адеметионином, получены достоверные данные о влиянии на УО и ЛО, а также пока-

зано профилактическое действие в отношении гепатоцеллюлярной карциномы (рис. 2).

Оптимальным препаратом УДХК, представленным в России, является референтный для Европейского союза и Российской Федерации препарат Урсофальк. Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. По данным исследований, применение Урсофалька обеспечивает более высокую кон-

Рис. 3. Форест-диаграмма, демонстрирующая ОШ и 95% ДИ эффективности Урсофалька в сравнении с другими препаратами УДХК в растворении билиарного сладжа (3 мес).



центрацию УДХК в желчи и печени, чем некоторые аналоги, произведенные в Европейском союзе и Японии.

Подтверждением более высокой терапевтической эффективности референтного препарата Урсофальк в сравнении с иными препаратами УДХК других производителей являются данные недавнего метаанализа, в котором показано, что Урсофальк оказался значимо эффективнее других препаратов УДХК в растворении билиарного сладжа как при оценке через 3 мес терапии (отношение шансов – ОШ 3,183; 95% ДИ 1,495–6,777), так и при 6-месячном курсе (ОШ 4,614; 95% ДИ 2,881–7,388) [33] (рис. 3).

На основании клинических эффектов УДХК (Урсофалька) можно выделить краткосрочные (уменьшение клинических синдромов наблюдается уже через 2–3 нед) и долгосрочные (при длительном применении: от 6–12 мес) [33].

Краткосрочные эффекты имеют следующие механизмы:

- 1) холеретический, литолитический и гипохолестеринемический: снижение уровня щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы, билирубина, сывороточного ХС, ТГ, уменьшение кожного зуда;
- 2) цитопротективный и антиапоптотический: снижение маркеров цитолиза – аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, некрозов по данным гистологического исследования;
- 3) иммуномодулирующий: снижение уровня маркеров мезенхимально-воспалительного синдрома – γ -глобулинов, С-реактивного белка, активности воспаления по данным гистологического исследования.

Перечисленные эффекты в долгосрочном плане приводят к замедлению прогрессирования НАЖБ, ФП, снижению риска сердечно-сосудистых осложнений [40].

В настоящее время УДХК вошла в клинические рекомендации по лечению НАЖБП у взрослых. Ее назначение обосновано уменьшением СП, воспаления и предотвращением прогрессирования НАЖБП, а также УДХК уменьшает проявления атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы и снижает 10-летний риск развития осложнений ССЗ [41].

Заключение

Говоря о сочетании НАЖБП и кардиоваскулярной патологии, следует отметить, что ишемическая болезнь сердца, ишемическая болезнь головного мозга (в том числе ишемический инсульт), АГ, нарушение сердечного ритма (преимущественно фибрилляция предсердий), дислипидемия сопутствуют НАЖБП и являются наиболее частыми причинами смерти. Вместе с тем наличие ССЗ – независимый фактор риска прогрессирования СП до ФП и цирроза печени [42].

Широкая распространенность в популяции сочетания ССЗ и НАЖБП, их взаимоотягощающее влияние и общность этиопатогенетических механизмов требуют поисков комплексного подхода и диктуют необходимость назначения доступных фармпрепаратов с плеiotропными

эффектами. Основными целями профилактики прогрессирования уже имеющихся коморбидных состояний и снижения риска сердечно-сосудистых событий являются нормализация ЛО и УО, энтерогепатической циркуляции ЖК, микробиоты толстой кишки, уменьшение количества висцерального жира. Наиболее перспективным в соотношении эффективность/безопасность считаем применение комбинации препаратов псиллиума (Мукофалька) и УДХК (Урсофалька) для лечения и профилактики прогрессирования НАЖБП и ожирения у пациентов с ССЗ с целью уменьшения суммарного фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Здравоохранение в России. 2023. Режим доступа: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooxran_2023.htm. Ссылка активна на 22.10.2024 [Zdravooxranenie v Rossii. 2023. Available at: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooxran_2023.htm. Accessed: 22.10.2024 (in Russian)].
2. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(4):32-8 [Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;34(4):32-8 (in Russian)].
3. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313-9 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2023.5.202155
4. Caleyachetty R, Thomas GN, Toulis KA, et al. Metabolically Healthy Obese and Incident Cardiovascular Disease Events Among 3.5 Million Men and Women. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(12):1429-47. DOI:10.1016/j.jacc.2017.07.763
5. Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Черкащенко Н.А., и др. Стратификация сердечно-сосудистого риска у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и желчнокаменной болезнью. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(6):377-84 [Krolevets TS, Livzan MA, Cherkashchenko NA, et al. Cardiac risk stratification in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(6):377-84 (in Russian)]. DOI:10.32364/2587-6821-2021-5-6-377-384
6. Leite NC, Salles GF, Araujo ALE, et al. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int*. 2009;29:113-9. DOI:10.1111/j.1478-3231.2008.01718
7. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis*. 2008;28(4):339-50. DOI:10.1055/s-0028-1091978
8. Misra VL, Khashab M, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk. *Curr Gastroenterol Rep*. 2009;11(1):50-5. DOI:10.1007/s11894-009-0008-4
9. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):948-63. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.050

10. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatol Commun*. 2020;4(4):478-92. DOI:10.1002/hep4.1479
11. Haas JT, Francque S, Staels B. Pathophysiology and Mechanisms of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:181-205. DOI:10.1146/annurev-physiol-021115-105331
12. Malhi H, Gores GJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2008;28(4):360-9. DOI:10.1055/s-0028-1091980
13. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Bioactive Lipid Species and Metabolic Pathways in Progression and Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2018;155(2):282-302.e8. DOI:10.1053/j.gastro.2018.06.031
14. Parry SA, Rosqvist F, Mozes FE, et al. Intrahepatic Fat and Postprandial Glycemia Increase After Consumption of a Diet Enriched in Saturated Fat Compared With Free Sugars. *Diabetes Care*. 2020;43(5):1134-11. DOI:10.2337/dc19-2331
15. Lambert JE, Ramos-Roman MA, Browning JD, Parks EJ. Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2014;146(3):726-35. DOI:10.1053/j.gastro.2013.11.049
16. Ter Horst KW, Serlie MJ. Fructose Consumption, Lipogenesis, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. 2017;9(9). DOI:10.3390/nu9090981
17. Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, et al. Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2018;68(5):1063-05. DOI:10.1016/j.jhep.2018.01.019
18. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology*. 2014;59(2):713-23. DOI:10.1002/hep.26672
19. Ghorpade DS, Ozcan L, Zheng Z, et al. Hepatocyte-secreted DPP4 in obesity promotes adipose inflammation and insulin resistance. *Nature*. 2018;555(7698):673-7. DOI:10.1038/nature26138
20. Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: From "two hit theory" to "multiple hit model". *World J Gastroenterol*. 2018;24(27):2974-93. DOI:10.3748/wjg.v24.i27.2974
21. Xian YX, Weng JP, Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J (Engl)*. 2020;134(1):8-19. DOI:10.1097/CM9.0000000000001263
22. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;185(1):4-52 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;185(1):4-52 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
23. Лазебник Л.Б., Туркина С.В. НАЖБП-ассоциированная коморбидность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;194(10):5-13 [Lazebnik LB, Turkina SV. NAFLD Associated Comorbidity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;194(10): 5-13 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-194-10-5-13
24. Полякова О.А., Остроумова О.Д., Ковалева Г.П., Павлеева Е.Е. Коморбидность неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на адеметионин и урсодезоксихолевую кислоту. *Медицинский алфавит*. 2021;1(29):13-20 [Polyakova OA, Ostroumova OD, Kovaleva GP, Pavleeva EE. Comorbidity of non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: focus on ademetionine and ursodeoxycholic acid. *Medical Alphabet*. 2021;1(29):13-20 (in Russian)]. DOI:10.333667/2078-5631-2021-29-13-20
25. Маевская Е.А., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В., и др. Эффективность псилиума и лактулозы в лечении функционального запора при его сочетании с неалкогольным стеатогепатитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;3(3):38-47 [Maevskaya EA, Kucheryavyy YA, Cheremushkin SV, et al. The effectiveness of psyllium and lactulose in treatment of functional constipation when combined with nonalcoholic steatohepatitis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;3(3):38-47 (in Russian)].
26. Wang ZQ, Zuberi AR, Zhang XH, et al. Effects of dietary fibers on weight gain, carbohydrate metabolism, and gastric ghrelin gene expression in mice fed a high-fat diet. *Metabolism*. 2007;56(12):1635-42. DOI:10.1016/j.metabol.2007.07.004
27. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):954-62 [Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021;93(8):954-62 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200983
28. Bays H, Stein EA. Pharmacotherapy for dyslipidaemia – current therapies and future agents. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4(11):1901-38. DOI:10.1517/14656566.4.11.1901
29. Левченко С.В., Комиссаренко И.А. Псиллиум в качестве гиполлипидемического средства: результаты многоцентрового исследования. *Врач*. 2018;29(1):16-24 [Levchenko SV, Komissarenko IA. Psyllium as a lipid-lowering agent: results of a multicenter study. *Vrach*. 2018;29(1):16-24 (in Russian)]. DOI:10.29296/25877305-2018-01-05
30. Martsevich SYU, Kutishenko NP, Drozdova LYU, et al. Study of ursodeoxycholic acid influence on efficacy and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gall bladder and/or biliary tract (the RAKURS study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):147-52 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2014-10-2-147-152
31. Wu P, Zhao J, Guo Y, et al. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;529(3):834-3. DOI:10.1016/j.bbrc.2020.05.128
32. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendia M, Simental-Mendia LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018;135:144-4. DOI:10.1016/j.phrs.2018.08.008
33. Лялюкова Е.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: гетерогенный фенотип. Плейотропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты. *Лечащий Врач*. 2023;7-8(26):19-25 [Lyalukova EA. Non-alcoholic fatty liver disease: a heterogeneous phenotype. Pleiotropic effects of ursodeoxycholic acid. *Lechashchii Vrach*. 2023;7-8(26):19-25 (in Russian)]. DOI:10.51793/OS.2023.26.8.003
34. Сарвилина И.В. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью I стадии. *Лечащий врач*. 2015;2:64-8 [Sarvilina IV. Comparative clinical and economic analysis of the use of ursodeoxycholic acid preparations in patients with stage I cholelithiasis. *Lechaschi Vrach*. 2015;2:64-8 (in Russian)].
35. Вялов С.С. Различия в эффективности лечения желчнокаменной болезни и билиарного сладжа разными препаратами урсодезоксихолевой кислоты. *Consilium Medicum*. 2017;19(8-2):64-8 [Vyalov SS. Differences in the effectiveness of treatment of cholelithiasis and biliary sludge with various drugs of ursodeoxycholic acid. *Consilium Medicum*. 2017;19(8-2):64-8 (in Russian)]. DOI:10.26442/2075-1753_19.8.2.64-68
36. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А., и др. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. *Лечащий врач*. 2019;4:80-3 [Khlynov IB, Akimenko RI, Gurikova IA, et al. Biliary sludge: experience of therapy in real clinical practice. *Lechaschi Vrach*. 2019;4:80-3 (in Russian)].
37. Буторова Л.И., Ардатовская М.Д., Осадчук М.А., и др. Сравнительная эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):60-5 [Butorova LI, Ardatskaya MD, Osadchuk MA, et al. Comparative effectiveness of ursodeoxycholic acid preparations in the treatment of biliary sludge. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2020;92(8):60-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.08.000700
38. Бакулин И.Г., Авалуева Е.Б., Серкова М.Ю., и др. Билиарный сладж: патогенез, этиология и лекарственная терапия. *Терапевтический архив*. 2021;93(2):179-86 [Bakulin IG, Avalueva EB, Serkova MU, et al. Biliary sludge: pathogenesis, etiology and drug therapy. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021;93(2):179-86 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.02.200638
39. Исанбаева А.Р., Сахаутдинова Г.М. Оценка терапевтической эффективности различных препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении билиарного сладжа. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1477-81 [Isanbaeva AR, Sakhautdinova GM. Evaluation of therapeutic efficiency of various drugs of ursodeoxycholic acid in the treatment of biliary sludge. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021;93(12):1477-81 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.12.201250
40. Кучерявый Ю.А., Черёмушкин С.В. Оценка терапевтической эффективности референтного препарата урсодезоксихолевой кислоты и его аналогов в растворении билиарного сладжа: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):860-4 [Kucheryavyy YA, Cheremushkin SV. Therapeutic efficacy evaluation of the reference drug ursodeoxycholic acid and its analogues in the biliary sludge dissolution: a meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2022;24(12):860-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.12.201429
41. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., и др. Клинические рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации и российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56-102 [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56-102 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102
42. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Коморбидность пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями в практике врача-терапевта. *Евразийское руководство. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(3):3996 [Drapkina OM, Kontseva AV, Kalinina AM, et al. Comorbidity of patients with noncommunicable diseases in general practice. Eurasian guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(3):3996. DOI:10.15829/1728-8800-2024-3996

Статья поступила в редакцию /
The article received:
29.11.2024
Статья принята к печати /
The article approved for publication:
25.12.2024



OMNIDOCTOR.RU