

# Современные аспекты лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Д.Т.Дичева<sup>✉</sup>, Е.И.Кузнецова

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

<sup>✉</sup>Di.di4eva@yandex.ru

В обзорной статье раскрываются принципы терапии пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Подчеркивается, что основой лечения данного заболевания является модификация образа жизни и диеты. Анализируются современные методы фармакотерапии НАЖБП.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, лечение.

**Для цитирования:** Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Современные аспекты лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Consilium Medicum. 2018; 20 (8): 20–23. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.8.20-23

## Review

### Modern aspects of nonalcoholic fatty liver disease patients treatment

D.T.Dicheva<sup>✉</sup>, E.I.Kuznetsova

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

<sup>✉</sup>Di.di4eva@yandex.ru

#### Abstract

The review article presents the principles of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) treatment. It is outlined that lifestyle and diet modification are the basis for the disease treatment. Modern methods of NAFLD pharmacotherapy are analysed.

**Key words:** nonalcoholic fatty liver disease, treatment.

**For citation:** Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. Modern aspects of nonalcoholic fatty liver disease patients treatment. Consilium Medicum. 2018; 20 (8): 20–23. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.8.20-23

Н а сегодняшний день диагноз «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) является достаточно распространенным в мировой популяции. Стоит отметить, что под НАЖБП подразумевается ряд последовательных сменяющих друг друга состояний: жировой стеатоз (гепатоз) – первая ступень, не сопровождающаяся клиническими проявлениями, характеризующаяся доброкачественным течением; при отсутствии изменения образа жизни и модификации диеты развивается неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), характеризующийся потенциалом к прогрессированию в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [1].

По данным статистических исследований, мировая распространенность НАЖБП составляет 25,24% [2]. Аналогичная ситуация наблюдается и в Российской Федерации. Интересно, что наибольшая заболеваемость стеатозом печени отмечена у лиц пожилого возраста (70–80 лет) – 34,26%, а НАСГ – у пациентов 50–59 лет (10,95%) [3]. Согласно исследованию S.Day и соавт. примерно 12–14% случаев стеатогепатоза трансформируется в стеатогепатит, 13% НАСГ переходит в цирроз, 5–10% – в выраженный фиброз [4].

С учетом того, что НАЖБП сопряжена с целым рядом метаболических нарушений, современная терапия должна быть комплексной, направленной на коррекцию всех звеньев, вовлеченных в патологический процесс. Тем не менее на настоящий момент оптимальная терапия НАЖБП продолжает разрабатываться. Доступные анализу результаты клинических исследований, как правило, выполнены на относительно небольшой когорте пациентов, имеют разную методологическую структуру, что затрудняет их систематизацию и проведение сравнительного анализа [5, 6]. Однако большинство авторов едины во мнении, что основой лечения НАЖБП является модификация образа жизни и диеты.

Под модификацией образа жизни понимают снижение массы тела и увеличение физической активности [1].

Для получения клинически значимого изменения состояния паренхимы печени рекомендуется похудение пациента на 7–10%. Для достижения этой цели необходимо как снижение калорийности употребляемой пищи до 500–1000 ккал, так и увеличение физической активности согласно национальным рекомендациям [7]. Актуальность разговора о пищевом поведении и снижении индекса массы тела обусловлена тем, что, по данным G.Tarantino и соавт., из всех 10–25% граждан, страдающих стеатозом, 30–100% имеют морбидное ожирение и 10–75% страдают сахарным диабетом 2-го типа [4].

Однако каждый практикующий врач знает, что рекомендации по модификации образа жизни крайне непопулярны у людей, которые занимают позицию самооправдания, утверждая, что они не передают и стараются вести здоровый образ жизни. В силу того, что именно сформировавшийся образ жизни, характер питания привели к формированию этого заболевания, для мотивации пациента к снижению массы тела помимо рекомендаций к диетотерапии чрезвычайно важным является выявление типа нарушения пищевого поведения, доминирующего у данного больного. Однако небольшой процент врачей знаком с этой проблемой. Направление к психотерапевту воспринимается пациентами крайне негативно. С другой стороны, пациенты, придерживающиеся диеты и изменения массы тела в первые месяцы после начала лечения, часто прекращают начатую коррекцию и возвращаются к исходной массе тела, порой с отрицательной динамикой. Это нередко объясняется повышающимся уровнем реактивной тревожности, что активизирует у данных пациентов гиперфагическую реакцию на стресс. Все перечисленное не умаляет значимость модификации образа жизни, что сталкивается с крайне малой возможностью реализовать эти

рекомендации на практике. Мы должны признать, что на первый план выходит медикаментозная коррекция стеатогепатита как состояния, отражающего функциональную активность печени и являющегося риском трансформации в фиброз и цирроз.

На сегодняшний день вопрос о целесообразности назначения омега-3-полиненасыщенных жирных кислот остается открытым. Согласно метаанализу 9 ретроспективных исследований (335 пациентов) употребление омега-3-полиненасыщенных жирных кислот способствует уменьшению стеатоза печени, но гистологически никаких подтверждающих данных к настоящему моменту получено не было [8]. Интересным фактом является открытие положительного воздействия кофе на предотвращение развития фиброза [9, 10]. Важно отметить, что при употреблении других кофеинсодержащих продуктов и декофеинизированного кофе таких закономерностей обнаружено не было.

В настоящее время лекарственные средства, применяемые для лечения НАЖБП, направлены на снижение массы тела, редукцию инсулинорезистентности (ИР) и уменьшение степени повреждения печени. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по изучению ожирения, добавление в схему лечения к диете и модификации образа жизни фармпрепаратов показано пациентам с НАСГ, особенно лицам с выраженным фиброзом печени ( $\geq F2$ ), а также с менее выраженной формой НАЖБП, но наличием сахарного диабета, метаболического синдрома, устойчивым повышением аланинаминотрансферазы (АЛТ) [11].

Учитывая известную взаимосвязь между гиперинсулинемией и развитием НАЖБП, данной группе пациентов необходимо включить в план лечения гипогликемические средства, влияющие на ИР: бигуаниды (метформин) и тиазолидинионы (пиоглитазон). Несмотря на доказанное снижение ИР, выраженности стеатоза печени и гепатомегалии при приеме метформина у пациентов с НАЖБП, по данным J.Naukeland и соавт., оказалась неудовлетворительной, согласно отдаленным результатам, в отношении воспалительных и фибротических изменений в печени, в связи с чем этот препарат в рамках лечения НАЖБП не рассматривается [13]. Тем не менее применение этого препарата оправдано у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, который в 50% случаев выявляется у пациентов с НАЖБП. Другие авторы считают целесообразным применение метформина.

Касательно тиазолидинионов отмечены их положительное влияние на повышение чувствительности жировой, мышечной и печеночной тканей к инсулину, уменьшение уровня триглицеридов, повышение экспрессии транспортеров глюкозы. Согласно ряду рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), использование пиоглитазона целесообразно у пациентов с НАЖБП в дозе 30–45 мг/сут [14, 15]. Недавно завершённое РКИ с периодом проспективного наблюдения 18 мес подтвердило стабильные отдаленные результаты терапии пиоглитазоном в дозе 45 мг/сут у пациентов с НАСГ, выражающиеся в нормализации гистологических маркеров заболевания [16].

С целью уменьшения степени повреждения печени и регресса иммуновоспалительного компонента в рамках терапии НАЖБП используются цитопротекторы. Одним из наиболее исследованных препаратов является урсодезоксихолиевая кислота (УДХК).

УДХК является эффективным цито- и гепатопротектором, учитывая свое плейотропное действие (цитопротективное, антиапоптотическое, иммуномодулирующее, гиполипидемическое, антифибротическое) [17–19]. В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению болезней печени установлена доказательная эффективность по назначению УДХК при разных формах НАЖБП.

Способность УДХК встраиваться в фосфолипидный слой плазмолеммы, делая ее устойчивее по отношению к повреждающим факторам (гидрофобные желчные кислоты, токсические продукты метаболизма этанола), определяет ее цитопротективные свойства. Многими авторами описан антиапоптотический эффект, который заключается в угнетении митохондриального пути апоптоза за счет блокировки высвобождения митохондриального цитохрома С в цитозоль клетки и последующего образования апоптосомы [20]. Благодаря воздействию на ряд провоспалительных цитокинов (интерлейкины 1, 2, 4, 6, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерферон  $\gamma$ ) УДХК реализует свое иммуномодулирующее действие. На настоящий момент продолжают исследоваться антиоксидантное и антифибротическое действие УДХК [17, 21].

По данным Z.Xiang и соавт. и при систематическом обзоре 12 РКИ (7 исследований – монотерапия УДХК, 5 – комбинация с другими препаратами; всего 1160 пациентов) было отмечено, что монотерапия УДХК приводит к улучшению функции печени в 5 исследованиях и уменьшению выраженности стеатоза и фиброза – в 2. Немаловажно подчеркнуть, что все 5 исследований, в которых оценивалась эффективность комбинации УДХК с другими препаратами, выявили значимое улучшение функциональных печеночных показателей, при этом в двух из них было зафиксировано уменьшение стеатоза и некровоспаления согласно гистологическим данным [22].

Хорошо известен тот факт, что ИР является одним из ведущих патогенетических механизмов формирования метаболического синдрома и НАЖБП. В последние годы активно изучается потенциал УДХК в снижении ИР.

В экспериментальных исследованиях было показано, что УДХК оказывает активирующее действие на рецептор плазмолеммы для желчных кислот TGR5, который стимулирует выработку инкретинов, а также на фарнезоидный X-рецептор [23]. Недавно установлено, что желчные кислоты, включая УДХК, служат сигнальными молекулами с системными эндокринными функциями. Они активируют протеинкиназные пути, представляют собой лиганды для TGR5 и таким образом регулируют собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, триглицеридов и энергетические процессы. В силу физиологического единства функционирования печени и желчного пузыря у пациентов с НАЖБП чаще выявляется повышение литогенности желчи, что приводит к формированию билиарного сладжа и увеличивает риск развития желчнокаменной болезни (ЖКБ). Согласно нашим данным, около 1/3 пациентов с НАЖБП на момент обследования имеют ЖКБ. Гипокалорийная диета повышает риск развития билиарного сладжа и ЖКБ; отмечается ослабление стимулирующей сократительной активности моторики желчевыводящих путей, увеличение липолиза в периферической жировой ткани и, как следствие, пресыщение желчи холестерином, активное выведение желчных кислот с каловыми массами. У пациентов, подвергшихся бариатрической хирургии, отмечен риск развития конкрементов. Учитывая перечисленные факты, целесообразно назначение УДХК как литолитического препарата: при приеме УДХК уменьшается снижение холестерина в желчи, что приводит к снижению ее литогенности. Назначение УДХК у пациентов с НАЖБП в случае выявления билиарного сладжа, в том числе холестериновых сгустков, будет обуславливать растворение включений. У остального пула пациентов применение УДХК снижает риск формирования билиарного сладжа и, как следствие, развития ЖКБ.

В связи с тем, что НАЖБП является компонентом метаболического синдрома, пациенты вынуждены принимать целый спектр разных групп препаратов: гипотензивные, гипогликемические, гиполипидемические. Наиболее часто в рутинной клинической практике в качестве гиполипиде-

мических препаратов используются статины. Нередкое повышение трансаминаз стало причиной проведения российского клинического многоцентрового исследования РАКУРС – «Изучение влияния УДХК на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата Урсосан». По результатам исследования было продемонстрировано, что применение УДХК в сочетании со статинами приводит к более выраженному снижению показателей общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), чем монотерапия статинами [24]. Вторичный анализ результатов исследования РАКУРС продемонстрировал, что достоверное снижение этих показателей отмечалось у пациентов с НАЖБП как на стадии стеатоза, так и на стадии стеатогепатита [24].

Исследование РАКУРС также продемонстрировало, что прием УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки и статинов обуславливает статистически значимое снижение активности АЛТ, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилтрансферазы у пациентов, нуждающихся в терапии статинами, у которых исходно были выявлены отклонения функциональных печеночных тестов ( $p < 0,005$ ). Вторичный анализ результатов этого исследования позволил прийти к выводу о том, что в группе пациентов с НАСГ комбинированная терапия УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки и статинами приводила к достоверному снижению активности печеночных ферментов, в частности АЛТ [24]. Таким образом, опубликованные данные позволяют сделать вывод о том, что при совместном назначении статинов и УДХК возможно снижение дозы статина при сохранении выраженного гипوليлипемического эффекта у пациентов с дислипидемией на фоне стеатогепатита. Комбинация УДХК со статинами оказывает благоприятный эффект на течение ЖКБ при НАЖБП в случае холестериновой природы камней.

Рекомендуемая терапевтическая доза составляет 10–15 мг/кг.

НАЖБП является широко распространенным в российской популяции заболеванием. Приведенные факты позволяют сделать выводы о низкой приверженности большинства пациентов модификации образа жизни, что делает крайне актуальным медикаментозное лечение НАЖБП. К наиболее изученным в исследовательских работах и хорошо зарекомендовавшим себя в рутинной клинической практике препаратам относится УДХК (Урсосан, «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.»). Теперь появление дозировки УДХК (Урсосан) 500 мг в 1 таблетке позволяет в 2 раза снизить кратность приема препарата и значительно повышает комплаентность пациентов. В качестве иллюстрации представляем собственное клиническое наблюдение.

Пациентка 45 лет, длительно страдающая гипертонической болезнью II стадии, 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 3. В рамках гипотензивной терапии утром принимает индапамид 1,5 мг, телмисартан 80 мг, фозиноприл 10 мг. Обратилась к терапевту поликлиники для профилактического осмотра. В биохимическом анализе крови выявлено повышение АЛТ до 2 норм, аспартатаминотрансферазы до 2,5 норм,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза (ГГТП) повышена до 2 норм, щелочная фосфатаза, общий билирубин – в пределах нормы. Холестерин повышен до 6,3 ммоль/л (при норме до 3,6–5,2), триглицериды – до 3 ммоль/л (при норме 0,5–2,83), липопротеины высокой плотности снижены до 1,0 ммоль/л, ЛПНП повышены до 4,4 ммоль/л (при норме 2,6–3,3). Глюкоза 6,1 ммоль/л (при норме 4,1–5,9). Общий анализ крови – без патологии. В связи с выявленным повышением трансаминаз пациентка была направлена на консультацию к гастроэнтерологу.

При осмотре гастроэнтерологом выявлено повышение индекса массы тела до 33, малых печеночных признаков

(телеангиоэктазий, пальмарной эритемы) отмечено не было, селезенка не пальпировалась, печень выступала из-под реберной дуги на 1 см. Край безболезненный, плотной эластичной консистенции, заострен. Вредные привычки: прием алкоголя, курение отрицает.

Согласно доступной медицинской документации в биохимическом анализе крови, проводившемся 2 года назад, повышения показателей функциональной активности печени отмечено не было.

С целью уточнения генеза выявленного цитолитического синдрома проведено дополнительное исследование. Для исключения болезней накопления было проведено исследование на уровень церулоплазмينا в сыворотке крови, экскреции меди с мочой – норма. Консультирована офтальмологом – кольцо Кайзера-Флейшера не было выявлено, что позволило исключить болезнь Вильсона-Коновалова. Показатели обмена железа – норма, что позволило исключить гемохроматоз.

Маркеры вирусных гепатитов В и С не определялись (HBsAg, анти-HCV – отрицательно).

При электрофорезе белков крови фракция  $\gamma$ -глобулина в пределах нормы, антинуклеарные факторы также не превышали референсных значений, что позволило исключить аутоиммунный генез гепатита.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлено увеличение печени за счет обеих долей, печень с ровными контурами, левая доля 13 см, правая доля 17 см, эхогенность повышенная, экоструктура диффузно неоднородная. Отмечается обеднение сосудистого рисунка. Желчный пузырь не увеличен в размерах, содержимое – мелкодисперсная взвесь. Поджелудочная железа и селезенка в размерах не увеличены.

При эластометрии плотность паренхимы 5,7–6,0 кПа – степени F0–F1 по шкале METAVIR.

В связи с повышением уровня глюкозы крови консультирована эндокринологом. При проведении глюкозотолерантного теста показатели в пределах нормы, гликированный гемоглобин 5,5% при норме до 6%. Однако уровень инсулина превышал 2 нормы. Выставлен диагноз: экзогенно-конституциональное ожирение 1-й степени, нарушение толерантности к углеводам.

Учитывая анамнез и результаты проведенного обследования, в круге дифференциальной диагностики рассматривалось развитие цитолитического синдрома в рамках НАСГ и лекарственного гепатита. Чрезвычайно важную роль в данном случае играет подробный сбор анамнеза, включающий тщательный анализ принимаемых пациентом лекарственных препаратов и сроков их назначения, в том числе биологически активных добавок, витаминов, фитопрепаратов, народных средств, гепатотоксическое действие которых часто не осознается пациентом. В нашем случае пациентка принимала индапамид 1,5 мг, телмисартан 80 мг, фозиноприл 10 мг утром в течение 1,5 года. В случае лекарственного гепатита продолжение приема каузативного препарата, как правило, приводит к неуклонному нарастанию показателей функциональной активности печени. Достаточно низкий уровень повышения трансаминаз, ГГТП в рассматриваемом случае скорее является аргументом против диагноза лекарственного гепатита. Учитывая повышение индекса массы тела, наличие дислипидемии, эпизодическое повышение уровня глюкозы крови, артериальную гипертензию, отсутствие данных за вирусную, аутоиммунную, алкогольную природу заболевания, а также за болезни накопления, пациентке был выставлен диагноз: НАСГ минимальной лабораторной активности, фиброз печени F0–F1 (METAVIR). В связи с изложенным пациентке был назначен Урсосан по 500 мг 2 раза в сутки.

При контрольном биохимическом анализе крови через 10 дней уровень трансаминаз, ГГТП нормализовался. При

контроле биохимических показателей через 1,5 мес от начала приема уровень трансаминаз, ГГТП оставался в пределах нормы, отмечалась тенденция к снижению ЛПНП до 4,0 ммоль/л, повышению липопротеинов высокой плотности до 1,5 ммоль/л. Согласно результатам проведенного в эти сроки ультразвукового исследования полость желчного пузыря анэхогенна, что обусловлено литолитическим эффектом Урсосана. Затем пациентка самостоятельно отменила прием Урсосана. Спустя 6 мес с момента отмены препарата пациентка отметила повышение массы тела, при повторном биохимическом анализе крови вновь повысился уровень трансаминаз до 1 нормы. Гастроэнтерологом было рекомендовано возобновить прием УДХК, придерживаться низкокалорийной диеты. В результате этого через 14 дней достигнута нормализация трансаминаз. На фоне терапии Урсосаном побочных эффектов отмечено не было.

Данный клинический случай наглядно демонстрирует важность тщательного сбора анамнеза, в частности лекарственного, детальных лабораторной и инструментальной диагностики для уточнения стадии процесса и динамического наблюдения пациентов с НАЖБП в силу склонности к рецидивированию НАСГ на фоне отмены УДХК; необходимость назначения повторных курсов, учитывая низкую приверженность модификации образа жизни. Высокий риск формирования ЖКБ у пациентов с НАЖБП требует обнаружения ранних проявлений этого заболевания (взвеси в желчном пузыре). Согласно клиническим рекомендациям по НАЖБП Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени пациентам требуется длительный курс (3–6 мес) приема УДХК, что позволяет уменьшить выраженность стеатоза и, согласно некоторым данным, фиброза печени. Назначение Урсосана также оказывает метаболический эффект, способствуя нормализации липидного спектра и уменьшению ИР [25, 26].

#### Литература/References

- Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Ed. M.Feldman, L.S.Friedman, L.J.Brandt. 10th ed. 2015.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016; 64 (1): 73–84.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. РЖГГК. 2015; 6: 31–41. / Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni u patientsov ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty issledovaniia DIREG 2. RZhGGK. 2015; 6: 31–41. [in Russian]
- Щекина М.И. Неалкогольная жировая болезнь печени. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (8): 37–9. / Shchekina M.I. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (8): 37–9. [in Russian]
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: пособие для врачей, 2017. / Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: posobie dlia vrachei, 2017. [in Russian]
- Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач*. 2017; 2. / Andreev D.N., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I., Maev I.V. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: lechenie s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. *Lechashchii vrach*. 2017; 2. [in Russian]
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. РЖГГК. 2016; 2. / Ivashkin V.T., Maevskaia M.V., Pavlov Ch.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni Rossiiskogo obshchestva po izucheniiu pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii. RZhGGK. 2016; 2. [in Russian]
- Marik PE, Varon J. Omega-3 supplements and the risk of cardiovascular events: A systematic review. *Clin Card* 2009; 32: 365–72.
- Zelber-Sagi S, Salomone F, Webb M et al. Coffee consumption and nonalcoholic fatty liver onset: a prospective study in the general population. *Transl Res* 2015; 165 (3): 428–36.
- Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Ungprasert P. Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016. [Epub ahead of print]
- Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y et al. Fructose consumption as a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008; 48: 993–9.
- Nair S, Diehl AM, Wiseman M et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23–8.
- Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB et al. Metformin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 853–60.
- Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV et al. Randomized, placebo controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1176–84.
- Cusi K, Orsak B, Bril F et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2016; 165 (5): 305–15.
- Belfort R, Harrison SA, Brown K et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297–307.
- Mas N, Tasci I, Comert B et al. Ursodeoxycholic acid treatment improves hepatocyte ultrastructure in rat liver fibrosis. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (7): 1108–11.
- Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт, 2011. / Morozov S.V., Kucheraviy Yu.A. Gepatoprotektory v klinicheskoi praktike: ratsional'nye aspekty ispol'zovaniia. Posobie dlia vrachei. M.: 4TE Art, 2011. [in Russian]
- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. и др. Эффективность и переносимость урсodeзоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой у больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012; 2: 3–12. / Maev I.V., Kucheraviy Yu.A., Morozov S.V. i dr. Effektivnost' i perenosimost' ursodezoksikholevoi kisloty v kachestve monoterapii i v kombinatcii s laktulozoi u bol'nykh nealkogol'nym steatogepatitom. *Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2012; 2: 3–12. [in Russian]
- Amaral JD, Viana RJ, Ramalho RM et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *J Lipid Res* 2009; 50 (9): 1721–34.
- Lukivskaya O, Zavodnik L, Knas M, Buko V. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis. *Adv Med Sci* 2006; 51: 54–9.
- Xiang Z, Chen YP, Ma KF et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 140.
- Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385 (9972): 956–65.
- Марцевич С.Ю. Комбинированная гиполлипидемическая терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и патологией печени. Исследование РАКУРС. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология*. 2015; 4 (51). / Martsevich S.Yu. Kombinirovannaa gipolipidemicheskaja terapiia u patientsov s serdечно-sosudistymi zabolevaniiami i patologiei pecheni. Issledovanie RAKURS. Effektivnaia farmakoterapiia. *Gastroenterologija*. 2015; 4 (51). [in Russian]
- Ozel Coskin BD, Yucesov M, Gursoy S et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27 (2): 142–9.
- Ratziv V. Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: pro. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36 (Suppl. 1): S41–5.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дичева Диана Тодоровна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: Di.di4eva@yandex.ru  
Кузнецова Елена Ивановна – ординатор каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»