



Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые риски

Ю.В. Котовская✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – наиболее распространенное хроническое заболевание печени. НАЖБП часто ассоциируется с сопутствующими метаболическими нарушениями (ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия) и нередко рассматривается как печеночное проявление метаболического синдрома. Кроме печеночной заболеваемости и смертности НАЖБП тесно ассоциирована с субклиническими и явными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), что приводит к повышению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, и чем более выражен печеночный процесс, тем выше риск. В этом обзоре описываются основные патофизиологические механизмы, связывающие НАЖБП и ССЗ, обсуждается роль НАЖБП как фактора риска ССЗ, а также немедикаментозные и медикаментозные методы лечения НАЖБП в контексте снижения сердечно-сосудистых рисков. Наличие НАЖБП позволяет рассматривать таких пациентов как кандидатов для более интенсивного терапевтического вмешательства для снижения печеночных и сердечно-сосудистых рисков. Модификация образа жизни, включая снижение массы тела, увеличение физической активности и коррекцию питания, составляет основу лечения НАЖБП. Коррекция сердечно-сосудистых факторов риска подразумевает использование статинов, антигипертензивных препаратов, предпочтительно блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. Урсодезоксихолевая кислота обладает терапевтическим потенциалом для благоприятного воздействия на печеночный процесс и снижения сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистый риск, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, урсодезоксихолевая кислота

Для цитирования: Котовская Ю.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые риски. Consilium Medicum. 2023;25(4):253–258. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202275

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risks: A review

Yulia V. Kotovskaya✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common chronic liver disease. NAFLD may be associated with concomitant metabolic disorders (obesity, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia) and is often considered a hepatic manifestation of metabolic syndrome. In addition to hepatic morbidity and mortality, NAFLD is closely associated with asymptomatic and overt cardiovascular disease (CVD), leading to increased cardiovascular morbidity and mortality, and the more severe the hepatic disorder, the higher the risk. This review describes the main pathophysiological mechanisms linking NAFLD and CVD, discusses the role of NAFLD as a CVD risk factor, and addresses non-drug and drug therapies for NAFLD in the context of cardiovascular risk reduction. NAFLD makes patients candidates for more intensive therapeutic intervention to reduce hepatic and cardiovascular risks. Lifestyle modifications, including weight loss, increased physical activity, and nutritional adjustment, form the basis of NAFLD treatment. Correction of cardiovascular risk factors includes statins, antihypertensive agents, preferably renin-angiotensin system blockers. Ursodeoxycholic acid has therapeutic potential for beneficial effects on hepatic disorders and reducing cardiovascular risk.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular risk, arterial hypertension, heart failure, ursodeoxycholic acid

For citation: Kotovskaya YuV. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risks: A review. Consilium Medicum. 2023;25(4):253–258. DOI: 10.26442/20751753.2023.4.202275

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала наиболее распространенным хроническим заболеванием печени [1, 2]. НАЖБП тесно связана с метаболическими нарушениями, такими как ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД 2) или дислипидемия, и нередко рассматривается как печеночное проявление метаболического синдрома. Диагноз НАЖБП требует подтверждения стеатоза печени с помощью визуализации, а также исключения вторичных причин накопления жира в печени, таких как использование некоторых лекарственных препаратов (например, кортикостероиды, амиодарон, метотрексат), наследственные заболевания (например, болезнь Вильсона–Коновалова,

α-1-дефицит антитрипсина) или вирусные заболевания (например, гепатит С). Гистологически НАЖБП можно разделить на неалкогольный стеатоз (НАС) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). НАС определяется как наличие ≥5% стеатоза печени без признаков повреждения гепатоцитов, НАСГ – как наличие стеатоза печени и сопутствующего лобулярного воспаления с повреждением гепатоцитов (например, баллонирование гепатоцитов), с фиброзом или без него [1]. Смертность пациентов с НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции. Пациенты с НАЖБП с выраженным фиброзом или циррозом (≥ стадия фиброза F3) имеют самый высокий риск смерти, связанной с поражением печени, в то время как сердечно-сосудистые

Информация об авторе / Information about the author

✉ **Котовская Юлия Викторовна** – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kotovskaya_yv@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-1628-5093

✉ **Yulia V. Kotovskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kotovskaya_yv@rgnkc.ru; ORCID: 0000-0002-1628-5093

события и непеченочные злокачественные новообразования являются наиболее частыми осложнениями у пациентов с НАЖБП на ранней стадии [3, 4].

Большинство пациентов с НАЖБП имеют кардиометаболические факторы риска [5]. У таких пациентов высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и они являются кандидатами на терапевтические вмешательства, направленные на профилактику прогрессирования как НАЖБП, так и атеросклеротических ССЗ.

В этом обзоре анализируется взаимосвязь между НАЖБП и ССЗ, описываются основные патофизиологические механизмы, которые могут связать НАЖБП с ССЗ, и возможные вмешательства, направленные на предупреждение прогрессирования как НАЖБП, так и ССЗ.

Патофизиологические механизмы взаимосвязи НАЖБП и ССЗ

Сформировалось представление, что НАЖБП и ССЗ являются проявлениями поражения органов-мишеней при метаболическом синдроме. НАЖБП вносит вклад в повышение риска ССЗ как кластер взаимодействующих метаболических факторов риска [1]. Механизмы, связывающие НАЖБП с ССЗ, очень сложны и включают ряд различных путей [1, 6, 7]. Дисфункциональная висцеральная жировая ткань, а также повышенное накопление дисфункционального эктопического жира в печени и других органах (перикард, поджелудочная железа, скелетные мышцы) тесно связаны с неблагоприятными кардиометаболическими исходами. Накопление висцерального и эктопического жира и последующее высвобождение токсических метаболитов вместе с активацией воспалительных путей провоцирует кластер местных и системных патофизиологических изменений, которые в конечном итоге приводят к развитию как НАЖБП, так и ССЗ, в том числе через механизмы, не связанные с избыточной массой тела и ожирением. При НАЖБП накопление жира в печени является результатом дисбаланса между накоплением и удалением липидов вследствие неадекватного поглощения циркулирующих липидов, повышенного липогенеза в печени, недостаточного компенсаторного окисления жирных кислот и изменения их выведения. В частности, повышенное поглощение липидов и повышенная скорость липогенеза в печени при НАЖБП приводят к повышенному накоплению триглицеридов в печени с сопутствующим перепроизводством и секрецией крупных, обогащенных триглицеридами частиц липопротеидов очень низкой плотности, которые служат для мобилизации печеночного жира. При НАЖБП это перепроизводство частиц липопротеидов очень низкой плотности инициирует кластер нарушений состава липопротеинов плазмы и атерогенную дислипидемию, которая характеризуется высоким уровнем триглицеридов в сыворотке и низким уровнем холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности, а также преобладанием липопротеинов низкой плотности и липопротеинов, богатых триглицеридами. В этом контексте особую роль играют богатые триглицеридами липопротеины, содержащие аполипопротеин С3, которые способны активировать инфламмосомы. Инфламмосома NLRP3 регулирует активность фермента каспазы-1, что приводит к активации провоспалительных цитокинов семейства интерлейкина (ИЛ)-1 β , повышению уровня ИЛ-1, ИЛ-6 и С-реактивного белка, т.е. активируется воспалительный путь, который вовлечен в развитие атеросклеротических ССЗ [7].

Аномальный метаболизм глюкозы и инсулинорезистентность печени также являются основными признаками НАЖБП и имеют решающее значение в патогенезе как НАЖБП, так и ССЗ [1, 7, 8]. Нарушения метаболизма глюкозы у пациентов с НАЖБП могут быть связаны с системным воспалением, висцеральным ожирением в сочетании с обычно повышенной массой тела, а также с повы-

шенным накоплением дисфункциональной эктопической жировой ткани, в том числе в поджелудочной железе, что приводит к дисфункции β -клеток. Резистентность к инсулину сопровождается компенсаторной стойкой гиперинсулинемией, которая имеет центральное значение для индукции и поддержания неблагоприятной метаболической среды (например, повышения уровня свободных жирных кислот и глюкозы), в результате чего преобладающая резистентность к инсулину нарастает и способствует развитию кардиометаболических нарушений. Высокий уровень инсулина в свою очередь активирует механизмы, способствующие дальнейшему накоплению печеночного жира и выработке насыщенных жирных кислот. Стойкая гипергликемия и пики глюкозы после приема пищи способствуют окислительному стрессу с сопутствующей активацией воспалительных сигнальных путей.

Инсулинорезистентность связана с нарушением регуляции нейрогуморальной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, фибринолитической дисфункцией за счет повышения уровня ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1), развитием сердечной автономной нейропатии, которая может способствовать развитию систолической и диастолической дисфункции миокарда или нарушений сердечного ритма, а также эндотелиальной дисфункции [8]. Эндотелиальная дисфункция является ранней стадией патогенеза атеросклероза и имеет решающее значение в развитии ССЗ [9, 10]. Эндотелиальная дисфункция связана с окислительным стрессом и характеризуется снижением биодоступности защитной сосудорасширяющей молекулы оксида азота (NO) [8]. Повышение уровня асимметричного диметиларгинина, который представляет собой эндогенный антагонист синтазы NO, приводит к снижению доступности NO, что может привести к нарушению вазомоторной регуляции или проницаемости сосудов и дисфункции тромбоцитов [1, 8].

НАЖБП также ассоциирована с дисбалансом прокоагулянтов, который характеризуется повышением сывороточных факторов свертывания VIII, IX, XI и XII, концентрации фибриногена, фактора Виллебранда и РАI-1, снижением уровней антитромбина III и протеина С [1, 7, 8].

Помимо накопления жира в печени накопление эктопической жировой ткани в сердце является ключевым фактором патогенетической взаимосвязи между НАЖБП и ССЗ [11, 12]. Эпикардальная жировая ткань играет критическую роль в активации нервной системы сердца, ее толщина связана с тяжестью синдрома обструктивного апноэ во сне, а также с поражением сердечно-сосудистой системы и печени у пациентов с НАЖБП [12]. В состоянии системного воспаления высвобождение адипонектина эпикардальной жировой тканью снижается, повышается синтез провоспалительных цитокинов (например, лептина, фактора некроза опухоли α , ИЛ-1 β и ИЛ-6, резистина), которые способствуют инфильтрации макрофагов и активируют процессы фиброза [7]. Возникают патологические изменения коронарных артерий, структурные изменения миокарда и фиброз желудочков, что в конечном итоге может привести к развитию и прогрессированию ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Генетические факторы также играют важную роль во взаимосвязи НАЖБП и ССЗ [1, 6, 7].

Кроме того, развитию кардиометаболических заболеваний (артериальная гипертензия – АГ, СД 2) и НАЖБП способствуют изменения микробиоты кишечника [1, 7]. Среди этих заболеваний существует значительное совпадение таксонов кишечных бактерий, считающихся полезными или вредными, и, несмотря на неоднократно воспроизводимые образцы численности определенных бактерий, результаты исследований не выявили последовательной специфической сигнатуры кишечной микро-

биоты НАЖБП. С нарушением микробиоты кишечника тесно связано нарушение барьерной функции кишечника и повышение проницаемости его слизистой оболочки, вследствие чего происходит транслокация микробиоты, а вещества, продуцируемые кишечными бактериями (липополисахариды, пептидогликаны, короткоцепочечные жирные кислоты, первичные и вторичные желчные кислоты, N-оксид триметиламина и др.), попадают в кровоток и активируют различные клеточные сигнальные пути, вызывая системный воспалительный ответ, связанный с дисбиозом кишечника [1, 13].

НАЖБП, сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность

Ряд когортных исследований указывает на повышение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с НАЖБП, при этом в большинстве исследований связь между НАЖБП и ССЗ не зависела от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска (возраст, пол, индекс массы тела, окружность талии, статус курения, АГ или дислипидемия). Метаанализ 16 обсервационных исследований (9 проспективных когортных исследований, 7 ретроспективных когортных исследований), включая 34 043 пациента с медианой наблюдения 7 лет, показал, что у пациентов с НАЖБП риск развития фатальных или нефатальных сердечно-сосудистых событий оказался на 64% выше по сравнению с пациентами без НАЖБП (отношение шансов – ОШ 1,64, 95% доверительный интервал – ДИ 1,26–2,13) [14], при этом пациенты с тяжелой НАЖБП имели еще более высокий риск сердечно-сосудистых событий (ОШ 1,94, 95% ДИ 1,17–3,21) и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с пациентами без НАЖБП (ОШ 3,28, 95% ДИ 2,26–4,77). В другом метаанализе НАЖБП связана с повышенным риском ССЗ (относительный риск – ОР 1,37, 95% ДИ 1,10–1,72), у пациентов с НАЖБП чаще развивалась ишемическая болезнь сердца (ОР 2,31, 95% ДИ 1,46–3,65) и АГ (ОР 1,16, 95% ДИ 1,06–1,27), а наличие НАСГ увеличивало риск ССЗ (ОР 2,97, 95% ДИ 1,03–8,52) [15].

Артериальная гипертензия. АГ является наиболее распространенным модифицируемым фактором риска всех ССЗ. При НАЖБП распространенность АГ колеблется от 40 до 70%. НАЖБП тесно связана с повышенным риском возникновения пред-АГ (систолическое артериальное давление – АД 120–139 мм рт. ст. и/или диастолическое АД 80–89 мм рт. ст.) и АГ. В проспективных эпидемиологических исследованиях во Франции и Германии при сроках наблюдения 9 и 5 лет соответственно показано увеличение частоты АГ в 2–3 раза, при этом типичен вариант суточного профиля АД с недостаточным ночным снижением или ночной АГ и высокой вариабельностью АД [1, 3].

НАЖБП и атеросклеротические заболевания. Периваскулярная жировая ткань и накопление эпикардальной жировой ткани тесно связаны с наличием, тяжестью и прогрессированием ишемической болезни сердца независимо от висцерального ожирения [16, 17]. НАЖБП связана с различными маркерами субклинического атеросклероза [1]. В метаанализе шести исследований с участием 25 837 пациентов пациенты с НАЖБП имели значительно более высокий риск клинически значимого поражения коронарных артерий по сравнению с лицами без НАЖБП (ОР 2,26, 95% ДИ 1,04–4,92; $p < 0,001$) [18]. НАС печени является независимым предиктором бляшек коронарных артерий высокого риска, что может по крайней мере частично объяснить повышенный риск коронарных событий.

НАЖБП и нарушения сердечного ритма. НАЖБП связана с повышенным риском фибрилляции предсердий и желудочковых аритмий [1, 19–21]. При НАЖБП вялотекущее воспаление модулирует специфические ионные каналы, что приводит к увеличению продолжительности потенциала действия и продолжительности интервала

QTc. Резистентность к инсулину может приводить к снижению калия и пролонгации реполяризации желудочков. В проспективном когортном исследовании с включением 400 пациентов с СД 2 в течение 10-летнего периода наблюдения отмечена значительно более высокая частота фибрилляции предсердий у пациентов с НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП (ОШ 4,49, 95% ДИ 1,6–12,9; $p < 0,005$) [20]. В ретроспективном анализе 238 пациентов с НАЖБП с 24-часовым холтеровским мониторингом показано, что НАЖБП связана с повышенным риском желудочковых аритмий, включая эпизоды неустойчивой желудочковой тахикардии, независимо от факторов риска и сопутствующих ССЗ [21].

НАЖБП и сердечная недостаточность. У пациентов с НАЖБП часто выявляется ремоделирование левого желудочка с его систолической и/или диастолической дисфункцией. У пациентов с НАЖБП часто отмечаются нарушения напряжения и наполнения левого желудочка вследствие отложения эпикардального жира, приблизительно у 1/3 пациентов с НАЖБП выявляется диастолическая дисфункция левого желудочка при эхокардиографии [1]. Пациенты с НАЖБП характеризуются повышением риска сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Понимание гетерогенности этого типа сердечной недостаточности и общих факторов риска и путей развития сформировало представление о кардио-метаболической сердечной недостаточности [22]. Метаанализ 11 проспективных исследований с включением 11 242 231 лица среднего возраста с зарегистрированными 97 716 случаями развития сердечной недостаточности в течение 10 лет показал, что НАЖБП ассоциирована с более высоким риском сердечной недостаточности (ОР 1,50, 95% ДИ 1,34–1,67; $p < 0,0001$) [23].

Таким образом, накопленные данные свидетельствуют о том, что метаболическая дисрегуляция является общим знаменателем, который может объяснить связь НАЖБП с АГ, ишемической болезнью сердца, нарушениями сердечного ритма и сердечной недостаточностью. Сильная связь между ССЗ и НАЖБП подчеркивает необходимость раннего выявления и адекватного лечения кардиометаболических факторов риска в этой популяции. Оптимальное управление метаболическими факторами риска имеет важное значение для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с НАЖБП.

Нефармакологические методы лечения НАЖБП

Модификация образа жизни, включая изменение диеты, физическую активность и меры по снижению массы тела, являются лечением 1-й линии при НАЖБП. В этом контексте предпочтительны прагматичные подходы, сочетающие диетические ограничения и постепенное увеличение аэробных или силовых тренировок [1]. Следует учитывать, что различные модификации образа жизни по-разному влияют на конкретные отложения жира в организме. Снижение избыточной массы тела и лечение ожирения может быть достигнуто путем ограничения калорийности рациона, бариатрической хирургии или физических упражнений. При ожирении уменьшение массы тела примерно на 5% уже связано со значительным снижением содержания жира в печени примерно на 30% и улучшением метаболического профиля, но для существенного уменьшения воспаления в гепатоцитах может потребоваться потеря массы тела не менее 7–10%, а для прогностически значимого регресса фиброза необходимо снижение массы тела не менее 10% [24]. Но только снижения массы тела недостаточно для уменьшения сердечно-сосудистого риска у пациентов с НАЖБП, и оно всегда должно сочетаться с другими изменениями диеты и физическими упражнениями.

Любая физическая активность или ее увеличение по сравнению с предыдущими уровнями лучше, чем про-

должение малоподвижного образа жизни. У пациентов с НАЖБП имеется отчетливая зависимость «доза-эффект» для физической активности. Аэробные упражнения и силовые тренировки эффективно уменьшают накопление жира в печени. С точки зрения улучшения общего кардиометаболического здоровья физические тренировки способствуют общему противовоспалительному и антиатерогенному эффекту. Помимо положительного влияния на содержание жира в печени умеренная физическая активность, особенно в сочетании с диетическим вмешательством, уменьшает накопление висцеральной жировой ткани, что важно независимо от потери массы тела, что также способствует улучшению кардиометаболического профиля [1].

Пациенты с НАЖБП должны ограничивать потребление продуктов с высоким содержанием фруктозы, насыщенных жиров, простых углеводов и сахаросодержащих напитков в дополнение к увеличению потребления фруктов и овощей. Соблюдение средиземноморской диеты значительно уменьшает стеатоз печени, а в сочетании с низким потреблением углеводов способно мобилизовать дополнительные атерогенные и диабетогенные эктопические жировые отложения – внутривисцеральный, панкреатический или подкожный жир.

Фармакологические вмешательства

Антидиабетические препараты. Рассматривая фармакологическую терапию для группы риска пациентов с НАЖБП и сопутствующим СД 2, необходимо учитывать, что некоторые сахароснижающие препараты способствуют адипогенезу и накоплению эпикардального жира (например, препараты сульфонилмочевины, инсулин/аналоги инсулина), в то время как другие противодиабетические препараты (например, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 – GLP-1, ингибиторы дипептидилпептидазы-4) уменьшают накопление эктопического жира, но не уменьшают воспаление. Метформин и ингибиторы натрий-глюкозо-связанного транспортера-2 (SGLT2) уменьшают количество эктопического жира и снижают воспаление, а также секрецию адипокинов. Агонисты GLP-1 и ингибиторы SGLT2 – многообещающие препараты в контексте их доказанной способности снижать риски неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в различных популяциях [1].

Липидснижающие препараты. Основной терапевтической целью лечения дислипидемии является снижение уровня ХС липопротеинов низкой плотности, предпочтительно с помощью статинов, безопасность которых доказана у пациентов с НАЖБП. Статины характеризуются противовоспалительным, антиоксидантным, антифибротическим и стабилизирующим бляшки действием, благодаря чему они могут улучшать функцию сосудов и печени у пациентов с НАЖБП и снижать сердечно-сосудистый риск [1].

Антигипертензивные препараты. У больных НАЖБП с АГ ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы АТ1-рецепторов ангиотензина являются перспективными препаратами, поскольку ренин-ангиотензин-альдостероновая система участвует и в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, и в патогенезе НАЖБП. Имеются данные о благоприятном влиянии блокаторов ренин-ангиотензиновой системы на прогрессирование гистологического фиброза при НАЖБП, но текущих данных недостаточно, чтобы рекомендовать эти препараты только для лечения фиброза у пациентов с НАЖБП [1].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) привлекает все большее внимание как мультитаргетная молекула, позволяющая управлять печеночным процессом и сердечно-сосудистыми рисками. В лечении НАЖБП терапевтическим эффектом обладают препараты, усиливающие аутофагию

печени. В эксперименте УДХК активировала АМР-активированную протеинкиназу, апоптоз и индуцировала аутофагию, влияя на взаимодействие комплекса Bcl-2/Bcl-1 и Bcl-2/Bax [25].

Антиоксидантное цитопротективное и антифибротическое действие УДХК на гепатоциты со снижением гистологической активности и сывороточных маркеров фиброза показано для монотерапии и комбинации с витамином E [1, 26, 27]. В систематическом обзоре рандомизированных клинических исследований с участием более 15 тыс. пациентов отмечено, что в 85% случаев использование УДХК приводит к улучшению биохимических и гистологических показателей печени при НАСГ [28].

Метаанализ рандомизированных клинических исследований показал, что УДХК оказывает благоприятные эффекты на маркеры углеводного обмена, приводя к снижению гликемии натощак, гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) и уровня инсулина в крови [9]. В японском исследовании 16 пациентов с СД 2 (HbA_{1c} ≥ 7,0%, средний – 7,2% ± 0,6%) и НАЖБП рандомизированы для получения УДХК 900 мг/сут в течение 12 нед с последующей дополнительной терапией ситаглиптином 50 мг/сут в течение 12 нед или ситаглиптином 50 мг/сут в течение 12 нед с последующей дополнительной терапией УДХК 900 мг/сут в течение 12 нед. Все пациенты проходили тест на жидкую обезжиренную пищу до и после 12 или 24 нед лечения. В группе начавших лечение с УДХК наблюдалось снижение массы тела (с 72,5 ± 8,4 до 70,6 ± 8,6 кг; $p=0,04$) и уровня HbA_{1c} (с 7,0 ± 0,3% до 6,4 ± 0,5%; $p=0,01$). Уровень HbA_{1c} еще больше снизился после добавления к лечению ситаглиптина (с 6,4 ± 0,5% до 6,0 ± 0,4%; $p<0,01$). У пациентов, начавших лечение с ситаглиптина, первоначальных изменений массы тела и уровня HbA_{1c} не наблюдалось, уровень HbA_{1c} начал снижаться после добавления УДХК (7,1 ± 1,1% до 6,6 ± 0,9%; $p=0,04$). УДХК увеличивала площадь под кривой ответа GLP-1 (115,4 ± 47,2 до 221,9 ± 48,9 пмоль × мин/л; $p<0,01$), но не ответ глюкозозависимого инсулинотропного полипептида. Таким образом, старт терапии с УДХК привел к большему снижению уровня HbA_{1c} и увеличению секреции GLP-1 в ранней фазе заболевания СД 2, чем терапия ситаглиптином [10]. Эти данные указывают на то, что назначение УДХК у пациентов с СД 2 модулирует показатели углеводного обмена в направлении, ассоциированном со снижением кардиометаболического риска.

УДХК также обладает собственным гиполипидемическим эффектом, снижая уровень общего ХС и липопротеинов низкой плотности [29], при этом предполагается, что УДХК может снижать синтез ХС по механизму, сходному со статинами. В исследовании РАКУРС показано преимущество сочетания УДХК и статинов в отношении усиления гиполипидемического эффекта [30].

Одновременное влияние УДХК на печеночный процесс и сердечно-сосудистый риск показано в международном несравнительном многоцентровом исследовании в реальной клинической практике УСПЕХ [31]. Пациенты получали рекомендации по модификации образа жизни и диеты, в качестве медикаментозной терапии назначалась УДХК (Урсосан®) в дозе 15 мг/кг в день. Через 24 нед в общей группе пациентов достигнуто значимое снижение аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы, индекса FLI, общего ХС, триглицеридов, толщины комплекса интима-медиа, а также 10-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений по калькулятору ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk calculator – калькулятор для расчета риска ССЗ, ассоциированных с атеросклерозом). Прогрессирования фиброза по NAFLD Fibrosis Score (индекс фиброза НАЖБП) не отмечено. Наиболее заметным снижением печеночных функциональных тестов оказалось в течение первых 12 нед лечения. В исследовании отмечено значи-

мое снижение массы тела, но целевого снижения массы тела >5% к концу исследования достигли только 31% пациентов. При анализе динамики печеночных функциональных тестов и показателей липидного обмена в зависимости от достижения целевого снижения массы тела не выявлено достоверных различий, что позволило трактовать полученные данные как собственный эффект УДХК.

Другое исследование – СФЕРА – показало, что УДХК может способствовать более высокой эффективности программ по снижению массы тела и более значимому улучшению кардиометаболического и воспалительного профиля, а также более выраженной положительной динамике лабораторных и визуализационных характеристик печеночного процесса [32].

Во всех исследованиях УДХК показала хороший профиль безопасности.

Заключение

НАЖБП ассоциирована с повышением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, и чем более выражен печеночный процесс, тем выше риск. Наличие НАЖБП позволяет рассматривать таких пациентов как кандидатов для более интенсивного терапевтического вмешательства для снижения печеночных и сердечно-сосудистых рисков. Модификация образа жизни, включая снижение массы тела, увеличение физической активности и коррекцию питания, составляет основу лечения НАЖБП. Коррекция сердечно-сосудистых факторов риска подразумевает использование статинов, антигипертензивных препаратов, предпочтительно блокаторов ренин-ангиотензиновой системы. УДХК обладает терапевтическим потен-

циалом для благоприятного воздействия на печеночный процесс и снижения сердечно-сосудистого риска.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that she has no competing interests.

Вклад авторов. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Authors' contribution. The author declares the compliance of her authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

Литература/References

1. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т., и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):216-53 [Maevskaya MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2):216-53 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.02.201363
2. Younossi Z, Koenig A, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73-84. DOI:10.1002/hep.28431
3. Dulai P, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65:1557-65. DOI:10.1002/hep.29085

4. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, et al. Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: a multi-national cohort study. *Gastroenterology*. 2018;155:443-57. DOI:10.1053/j.gastro.2018.04.034
5. Janssen A, Grobbee D, Dendale P. Non-alcoholic fatty liver disease, a new and growing risk indicator for cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:1059-63. DOI:10.1177/2047487319891783
6. Stahl E, Dhindsa D, Lee S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state of the art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:948-63. DOI:10.1016/j.jacc.2018.11.050
7. Kasper P, Martin A, Lang S, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol*. 2021;110(7):921-37. DOI:10.1007/s00392-020-01709-7
8. Shulman G. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med*. 2014;371:1131-41. DOI:10.1056/NEJMr1011035
9. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendía M, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018;135:144-9. DOI:10.1016/j.phrs.2018.08.008
10. Shima KR, Ota T, Kato K, et al. 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 Research and Care*. 2018;6:e000469. DOI:10.1136/bmjdr-2017-000469
11. Després J. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012;126:1301-13. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264
12. Packer M. Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium. *Cardiol J Am Coll*. 2018;71:2360-72. DOI:10.1016/j.jacc.2018.03.509
13. Tang W, Bäckhed F, Landmesser U, Hazen S. Intestinal microbiota in cardiovascular health and disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2089-105.
14. Targher G, Byrne C, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2016;65:589-600.
15. Wu S, Wu F, Ding Y, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:1-14. DOI:10.1038/srep33386
16. Hirata Y, Kurobe H, Akaiki M, et al. Enhanced inflammation in epicardial fat in patients with coronary artery disease. *Int Heart J*. 2011;52:139-42. DOI:10.1536/ihj.52.139
17. Sinha S, Thakur R, Jha M, et al. Epicardial adipose tissue thickness and its association with the presence and severity of coronary artery disease in clinical setting: a cross-sectional observational study. *J Clin Med Res*. 2016;8:410-9. DOI:10.14740/jocmr2468w
18. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla V. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11:S209-16. DOI:10.1016/j.dsx.2016.12.033
19. Mantovani A. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and risk of cardiac arrhythmias: a new aspect of the liver-heart axis. *J Clin Transl Hepatol*. 2017;5:134-41. DOI:10.14218/JCTH.2017.00005
20. Mantovani A, Rigamonti A, Bonapace S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-hour holter monitoring. *Diabetes Care*. 2016;39:1416-23. DOI:10.2337/dc16-0091
21. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS ONE*. 2013;8:e57183. DOI:10.1371/journal.pone.0057183
22. Capone F, Vettor R, Schiattarella GG. Cardiometabolic HFpEF: NASH of the Heart. *Circulation*. 2023;147:451-3. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062874
23. Mantovani A, Petracca G, Csermely A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset heart failure: an updated meta-analysis of about 11 million individuals. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327672. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327672
24. Stefan N, Häring H, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:313-24. DOI:10.1016/S2213-8587(18)30154-2
25. 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):834-8.
26. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, et al. Swiss Association for the Study of the Liver. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin e in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1537-43. DOI:10.1016/j.cgh.2006.09.025
27. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. FREGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011;54(5):1011-9. DOI:10.1016/j.jhep.2010.08.030
28. Mappala H. The efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A 15-year systematic review. *Gut*. 2019;68(Suppl. 1):A1-166.
29. Simental-Mendía LE, Simental-Mendía M, Sánchez-García A, et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):88. DOI:10.1186/s12944-019-1041-4
30. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):147-52 [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):147-152 (in Russian)].
31. Nadinskaia M, Maevskaya M, Ivashkin V, et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2021;27(10):959-75. DOI:10.3748/wjg.v27.i10.959
32. Пирогова И.Ю., Яковлева С.В., Нейумина Т.В., и др. Влияние препарата Урсосан на стеатоз и фиброз печени, а также показатели метаболического синдрома у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: сравнительное исследование «СФЕРА». *Гастроэнтерология. Consilium Medicum*. 2018;1:7-14 [Pirogova IYu, Yakovleva SV, Neujmina TV, et al. Pleiotropic effects of Ursosan in non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018;1:7-14 (in Russian)]. DOI:10.26442/2414-3529_2018.1.7-14

Статья поступила в редакцию / The article received: 10.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.07.2023



OMNIDOCTOR.RU