

# Обоснование применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении неалкогольного стеатогепатита

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко, А. В. Юрьева

Донецкий национальный медицинский университет, Украина

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, лечение, урсодезоксихолевая кислота, физиологические эффекты, доказательная база

Фактическая распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) точно неизвестна в связи с отсутствием высоконадежных диагностических анализов крови и неинвазивных визуализирующих методов. НАЖБП поражает около одной трети взрослого населения [10]. Так, в исследованиях с использованием магнитнорезонансной томографии и спектроскопии заболеваемость НАЖБП среди населения в целом составила 34%, хотя при обследовании пациентов с ожирением она оказалась гораздо выше [17]. Даже при нормальных значениях печеночных трансаминаз наличие сахарного диабета (СД) 2-го типа дополнительно увеличивает риск развития неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) у пациентов с ожирением, хотя достоверных данных о его истинной распространенности нет. В сравнительно небольшом исследовании 103 пациентов с СД 2-го типа и нормальными значениями трансаминаз частота НАЖБП составила 50%, причем более чем у половины из них был выявлен НАСГ [13, 14]. В большом популяционном исследовании с участием более трех тысяч человек среднего возраста из Роттердама, которым проводили ультразвуковой скрининг и транзиторную эластографию, было показано, что 17,2% пациентов с СД 2-го типа имели выраженный фиброз печени [12]. Это очень тревожный факт, поскольку повышенная заболеваемость и смертность при НАСГ от цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы и кардиоваскулярных заболеваний тесно связаны с тяжестью фиброза печени [6].

Основой и обязательным первым этапом профилактики и лечения НАСГ является модификация образа жизни и питания.

Многие пациенты испытывают затруднения в снижении массы тела, поэтому нередко возникает необходимость в использовании целенаправленной фармакотерапии. В настоящее время нет ни одного препарата для лечения НАСГ,

утвержденного и рекомендованного Администрацией по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA). Тем не менее большое число фармакологических агентов сейчас находятся в стадии углубленных клинических исследований [6].

В целом ряде рандомизированных клинических исследований при использовании урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) получено уменьшение стеатоза печени, а также положительная биохимическая динамика при НАСГ.

Эффективность УДХК при НАСГ основана на ее свойствах (рис. 1).

Обоснованием применения УДХК для лечения НАСГ служат и те физиологические функции, которые она выполняет в организме человека: обеспечение тока желчи; улучшение абсорбции, транспорта и выведения жирорастворимых витаминов, стероидов, токсических метаболитов и ксенобиотиков; активация ядерных рецепторов, то есть функция сигнальных молекул; регуляция метаболизма глюкозы и липидов; индукция метаболизма лекарственных средств в печени; активация сопряженного с G-белком рецептора TGR5 и стимуляция энергетического метаболизма бурых адипоцитов. Недавно был обнаружен мембранный рецептор для желчных кислот TGR5, который стимулирует выработку инкретинов (пептидных гормонов, которые секретируются L-клетками кишечника в ответ на прием пищи и стимулируют выработку инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы еще до повышения уровня глюкозы крови). Желчные кислоты, как недавно было показано, выступают в качестве сигнальных молекул с системными эндокринными функциями. Они активируют протеин-киназные пути, представляют собой лиганды для TGR5 и таким образом регулируют собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, триглицеридов и энергии. Эта их функция может

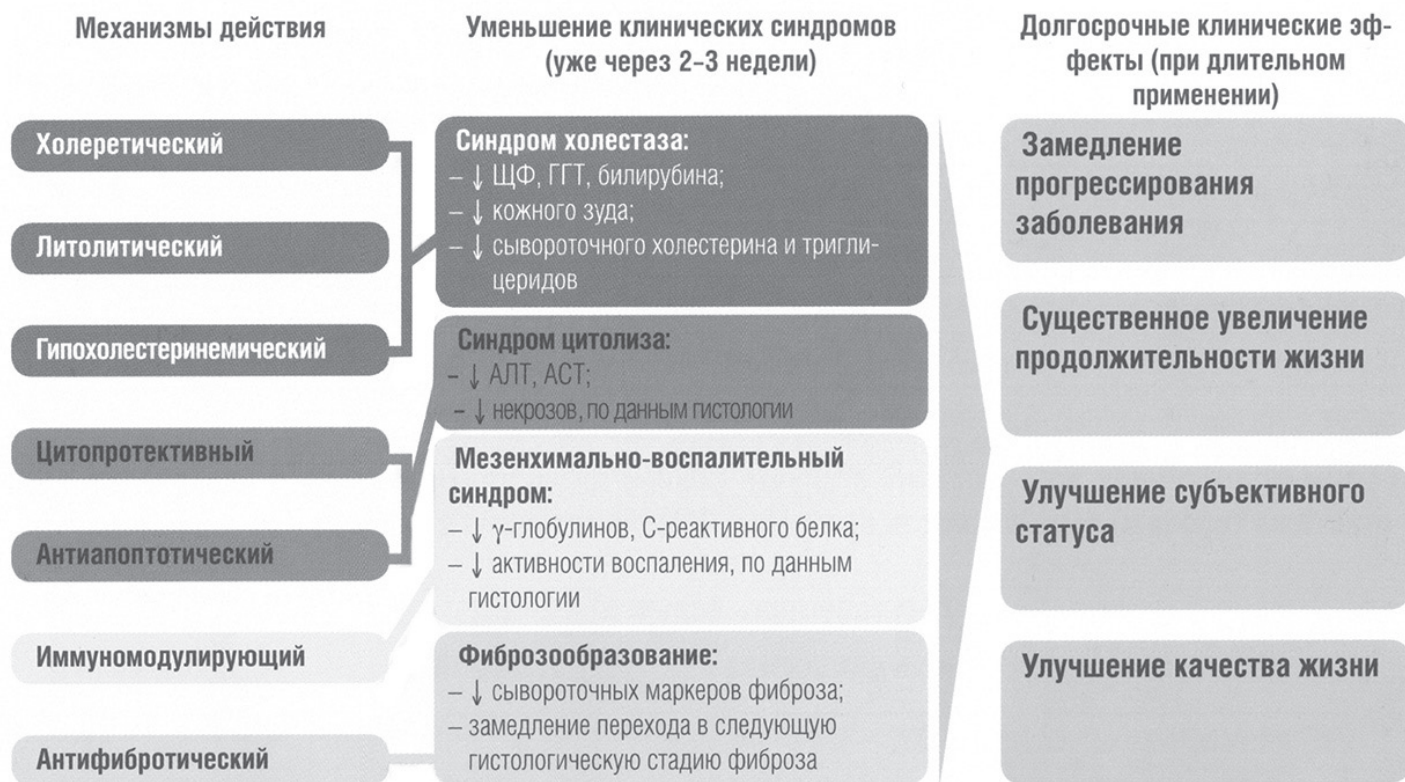


Рис. 1. Краткосрочные и долгосрочные клинические эффекты УДХК (по С. В. Морозову с соавт., 2011 [4]).

служить многообещающей моделью для разработки лекарственных средств направленного действия для лечения метаболических заболеваний, таких как ожирение, СД 2-го типа, гиперлипидемия и атеросклероз [2].

При сравнении эффективности УДХК и клофибрата в лечении НАСГ доказано, что только УДХК в дозе 13–15 мг/кг/сут в течение года приводит к снижению показателей ферментов цитолиза и холестаза, к уменьшению выраженности стеатоза печени по результатам гистологического исследования [3, 5]. Результаты некоторых из последних исследований по эффективности УДХК при НАСГ представлены на рис. 2.

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

При НАСГ целесообразно применять УДХК в комбинации с токоферолом (400 МЕ 2 раза в сутки), обладающим антиоксидантным действием. Подобная комбинированная терапия достоверно снижает выраженность стеатоза, активность воспаления и фиброобразования, по данным гистологических исследований (рис. 2–4) [8, 9]. Через 12 месяцев лечения у больных отмечалось достоверное снижение уровня трансаминаз

и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы, тогда как в группе плацебо эти значения даже выросли. Кроме того, на фоне терапии высокими дозами УДХК регистрировалась достоверная нормализация параметров углеводного обмена: индекса НОМА, уровня глюкозы, гликозилированного гемоглобина и инсулина в крови. Также при использовании высоких доз УДХК отмечалось уменьшение прогрессирования фиброобразования в печени, по данным Fibrotest, по сравнению с группой плацебо.

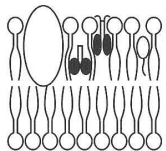
В последнее время получены данные о необходимости увеличения дозы УДХК при НАСГ до 25–30 мг/кг. Высокие дозы УДХК обеспечивают достоверное снижение маркеров цитолиза и холестаза без увеличения риска побочных эффектов [16].

В случае дислипидемии УДХК можно комбинировать со статинами. Показано, что такая комбинация хорошо переносится и позволяет достичь более выраженного снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности при меньшей дозе симвастатина или аторвастатина. При первоначально повышенном уровне трансаминаз в сыворотке крови присоединение к терапии статинами УДХК в дозе 15 мг/кг/сут нередко позволяет достичь нормализации уровня АЛТ и АсАТ. Опубликованы данные о том, что при совместном назначении статинов и УДХК возможно снижение дозы статина при сохранении выраженного гиполлипидемического эффекта у пациентов с дислипидемией на фоне НАСГ. Комбинация УДХК со



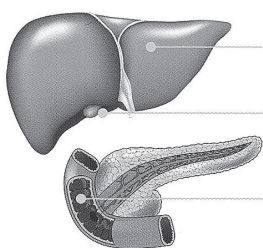
статины также оказывает благоприятный эффект на течение желчнокаменной болезни при НАЖБП [2, 11].

### 1. Цитопротективный эффект



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

### 2. Гипохолестеринемический эффект



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

### 3. Антифибротический эффект

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

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

### 4. Литолитический эффект

### 5. Холеретический эффект

### 6. Антихолестатический эффект

### 7. Метаболический эффект<sup>4</sup>

Параметры	ВД-УДХК, %	Плацебо, %	P
Уровень глюкозы сыворотки	-2,2	+3,9	0,002
НвА1с уровень	-2,3	+5,2	<0,001
Уровень инсулина	-19	-0,2	0,038
НОМА индекс	-20	+6	<0,009

НОМА-индекс (показатель инсулинорезистентности) — это произведение значений уровней глюкозы (ммоль/л) и инсулина натощак (мЕ/мл), деленное на коэффициент 22,5.

Норма НОМА-индекса < 2,77 относ. ед.

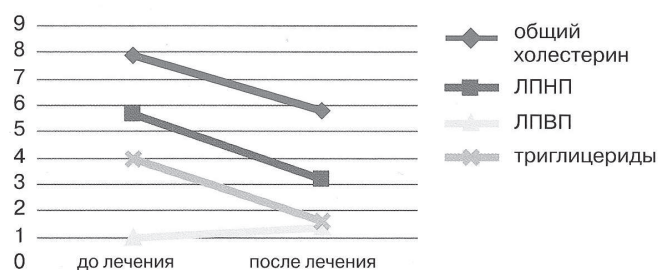
**Рис. 2.** Клинические эффекты УДХК в дозе 25–30 мг/кг/сут при НАЖБП. 1 [15]; 2 [7]; 3 [15]; 4 [15]. ВД-УДХК — высокие дозы УДХК.

Таким образом, УДХК является одним из патогенетически обоснованных и эффективных средств лечения НАЖБП.

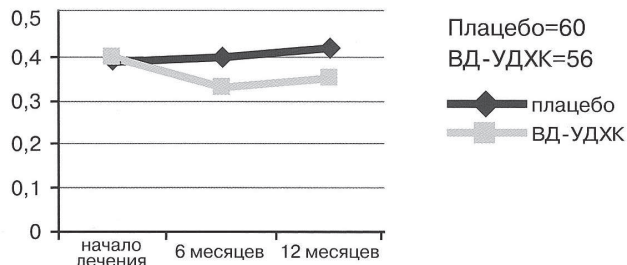
### Улучшение лабораторных показателей<sup>1</sup>

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

### Нормализация липидограммы<sup>2</sup>



### Подтверждается данными фибротеста<sup>3</sup>



### Уменьшение синдрома холестаза:

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

### 8. Иммуномодулирующий эффект

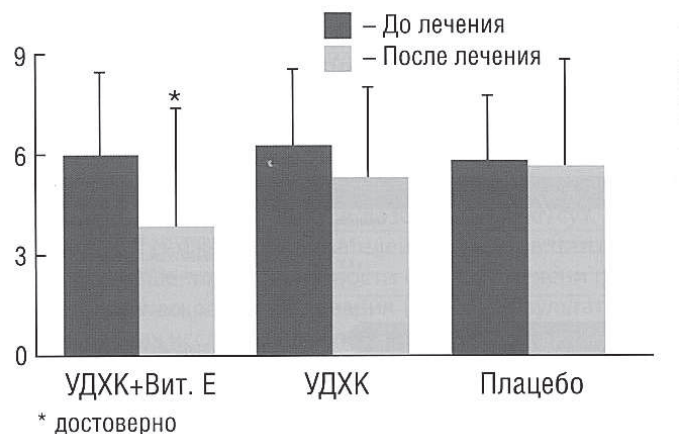
Уменьшение образования сенсibilизированных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов, снижение «атаки» иммунокомпетентными Ig (в первую очередь IgM) клеток печени. Взаимодействие с глюкокортикоидными рецепторами. Снижение синтеза аутоантител, провоспалительных интерлейкинов 1, 2, 4, 6 и ФНО. Уменьшение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

### Уменьшение выраженности мезенхимально-воспалительного синдрома:

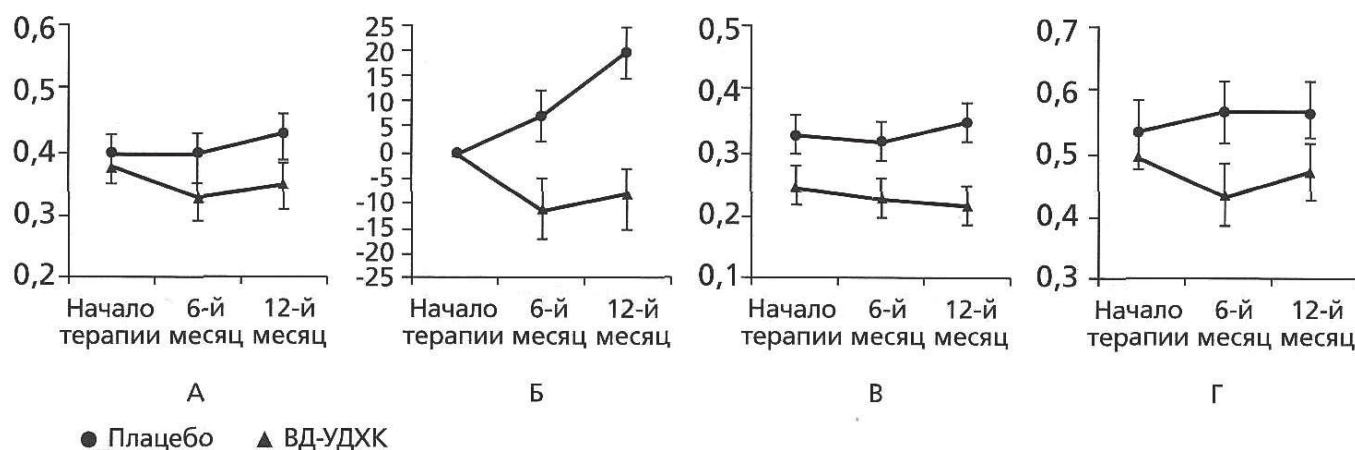
- ↓γ-глобулинов, С-реактивного белка;
- ↓активности воспаления (по данным гистологии)

### 9. Антиапоптотический эффект

**Рис. 2.** Клинические эффекты УДХК в дозе 25–30 мг/кг/сут при НАСГ. 1 [15]; 2 [7]; 3 [15]; 4 [15]. ВД-УДХК — высокие дозы УДХК.



**Рис. 3.** Динамика индекса гистологической активности в процессе лечения НАСГ (по J. F. Dufour et al., 2006 [9]).



**Рис. 4.** Динамика выраженности фиброза печени у пациентов с НАСГ на фоне терапии высокими дозами УДХК по сравнению с плацебо (по V. Ratziu et al., 2011 [15]):

- А — абсолютное среднее изменение;
  - Б — относительное среднее изменение;
  - В — абсолютное среднее изменение у пациентов с фиброзом на этапе отбора;
  - Г — абсолютное среднее изменение у пациентов без фиброза на этапе отбора.
- ВД-УДХК — высокие дозы УДХК.

## Литература

1. Буеверов А. О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты. *Consilium Medicum*. 2005. Т. 7, № 6. С. 460–463.
2. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени : метод. рекомендации для врачей / Под. ред. В. Т. Ивашкина. Москва, 2012. 32 с.
3. Лазебник Л. Б., Ильченко Л. Ю., Голованова Е. В. Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения. *Consilium Medicum*. 2002. Вып. 2 (Прилож.). С. 10–14.
4. Морозов С. В., Кучерявый Ю. А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования : пособие для врачей. Москва, 2011. 28 с.
5. Надинская М. Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах. *Consilium Medicum*. 2003. Т. 5, № 6. С. 318–322.
6. Ткач С. М., Юзвенко Т. Ю., Чеверда Т. Л. Современная фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени. *Здоров'я України*. 2017. № 18. С. 68–71.
7. Харченко Н. В., Анохина С. В., Бойко С. В. Нові підходи до корекції порушень ліпідного обміну у хворих з метаболічним синдромом. *Сучасна гастроентерологія*. 2006. № 1. С. 36–39.
8. Balmer M. L., Siegrist K., Zimmermann A., Dufour J. F. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2009. Vol. 29, No 8. P. 1184–1188.
9. Dufour J. F., Oneta C. M., Gonvers J. J., Bihl F., Cerny A., Cereda J. M., Zala J. F., Helbling B., Steuerwald M., Zimmermann A. A randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2006. Vol. 4, No 12. P. 1537–1543.
10. Keating S. E., Adams L. A. Exercise in NAFLD: just do it. *J. Hepatol*. 2016. Vol. 65. P. 671–673.
11. Kiyici M., Gulten M., Gurel S., Nak S. G., Dolar E., Savci G., Adim S. B., Yerci O., Memik F. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can. J. Gastroenterol*. 2003. Vol. 17, No 12. P. 713–718.
12. Koehler E. M., Plompen E. P., Schouten J. N., Hansen B. E., Darwish Murad S., Taimr P., Leebeek F. W., Hofman A., Stricker B. H., Castera L., Jansen H. L. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: the Rotterdam study. *Hepatology*. 2016. Vol. 63, No 1. P. 138–147.
13. Portillo P. Y., Yavuz S., Bril F., Cusi K. Role of insulin resistance and diabetes in the pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Curr. Hepatol. Rep*. 2014. Vol. 13. P. 159–170.
14. Portillo-Sanchez P., Bril F. M., Maximos M., Lomonaco R., Biernacki D., Orsak B., Subbarayan S., Webb A., Hecht J., Cusi K. High prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and normal plasma aminotransferase levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2015. Vol. 100. P. 2231–2238.
15. Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P., Wartelle-Bladou C., Renou C., Sogni P., Maynard M., Larrey D., Serfaty L., Bonnefont-Rousselot D., Bastard J. P., Riviere M., Spenard J. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J. Hepatol*. 2011. Vol. 54, No 5. P. 1011–1019.
16. Ratziu V., Martin L., Fedchuk L., Poynard T. A proposal for current and future therapeutic strategies in NASH // EASL Special Conference “NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease”. 2009. P. 29.
17. Watanabe S., Hashimoto E., Ikejima K., Uto H., Ono M., Sumida Y., Seike M., Takei Y., Takehara T., Tokushige K., Nakajima A., Yoneda M., Saibara T., Shiota G., Sakaida I., Nakamura M., Mizuta T., Tsubouchi H., Sugano K., Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *J. Gastroenterol*. 2015. Vol. 50, No 4. P. 364–377.



УДК: 616.36-002 /-003.826-085.244  
doi: 10.33149/vkp.2019.01.11

**RU** **Обоснование применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении неалкогольного стеатогепатита**

**Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко, А. В. Юрьева**  
Донецкий национальный медицинский университет, Украина

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, лечение, урсодезоксихолевая кислота, физиологические эффекты, доказательная база

В статье приведены краткие эпидемиологические данные о неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольном стеатогепатите, подчеркнута опасность стеатогепатита, при прогрессировании которого возможно развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Подробно проанализированы свойства урсодезоксихолевой кислоты, которые являются основанием для ее применения при лечении неалкогольного стеатогепатита: цитопротекторные, антиоксидантные, антифибротические, влияние на апоптоз и др. Авторы изложили результаты основных доказательных исследований, демонстрирующих эффективность урсодезоксихолевой кислоты и ее комбинаций с другими препаратами в лечении неалкогольного стеатогепатита.

**EN** **Substantiation of using the ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis**

**N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, G. M. Lukashevich, P. G. Fomenko, A. V. Yuryeva**  
Donetsk National Medical University, Ukraine

**Key words:** non-alcoholic steatohepatitis, treatment, ursodeoxycholic acid, physiological effects, evidence base

УДК: 616.36-002 /-003.826-085.244  
doi: 10.33149/vkp.2019.01.11

**UA** **Обґрунтування застосування урсодезоксихолевої кислоти у лікуванні неалкогольного стеатогепатиту**

**Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляєва, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко, А. В. Юр'єва**  
Донецький національний медичний університет, Україна

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, лікування, урсодезоксихолева кислота, фізіологічні ефекти, доказова база

У статті наведено короткі епідеміологічні дані щодо неалкогольної жирової хвороби печінки і неалкогольного стеатогепатиту, підкреслена небезпека стеатогепатиту, при прогресуванні якого можливий розвиток гепатоцелюлярної карциноми. Детально проаналізовані властивості урсодезоксихолевої кислоти, які є підставою для її застосування при лікуванні неалкогольного стеатогепатиту: цитопротекторні, антиоксидантні, антифібротичні, вплив на апоптоз тощо. Автори виклали результати основних доказових досліджень, що демонструють ефективність урсодезоксихолевої кислоти та її комбінацій з іншими препаратами у лікуванні неалкогольного стеатогепатиту.

The article provides brief epidemiological data on non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis, emphasizing the danger of steatohepatitis, progression of which may cause the development of hepatocellular carcinoma. The properties of ursodeoxycholic acid, which are the basis for its use in a treatment of non-alcoholic steatohepatitis, are analyzed in detail, such as cytoprotective, antioxidant, antifibrotic ones, effects on apoptosis, etc. The authors presented the results of the main evidence-based studies demonstrating the effectiveness of ursodeoxycholic acid and its combinations with other drugs in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis.