

Проблема неалкогольной жировой болезни печени, метаболического синдрома и атеросклероза: от единства патогенеза к возможности коррекции урсодезоксихолевой кислотой

Н. Б. Губергриц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Беляева¹

¹Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

²Центр здорового сердца, Харьков, Украина

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь, метаболический синдром, атеросклероз, кардиоваскулярный риск, урсодезоксихолевая кислота

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой обширный континуум заболеваний печени, начинающихся со стеатоза, прогрессирующих через неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) в фиброз и цирроз печени, а затем и гепатоцеллюлярную карциному [1, 6, 13, 15, 30, 51, 62]. Во всем мире отмечается неуклонный рост распространенности НАЖБП [13, 30, 51, 62]; согласно последним статистическим данным, примерно 25,24% населения земного шара страдает этой патологией [62].

Течение НАЖБП ассоциировано с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), что объясняют наличием у этих патологий общих факторов риска, в частности метаболического синдрома (МС) [1, 6, 15, 30, 51, 62]. Представлено множество доказательных данных, подтверждающих развитие ССЗ и НАЖБП на фоне исходного МС, при этом и печень и сердечно-сосудистая система рассматриваются как органы-мишени МС [30, 50, 51]. Учитывая рост распространенности НАЖБП и ССЗ, общность патогенеза, значительное экономическое бремя, свойственное этим двум патологиям, внимание медиков направлено на разработку эффективных средств лечения указанных нозологических форм. В данном обзоре представлены сведения, раскрывающие сходство патогенеза НАЖБП, МС, атеросклероза и терапевтические возможности урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в их коррекции.

НАЖБП и ССЗ: общность патофизиологических механизмов

В настоящее время описаны различные патофизиологические механизмы, объясняющие взаимосвязь НАЖБП и ССЗ (рис. 1). В фундаментальном обзоре S. Francque et al. обобщается сущность многих

патогенетических процессов и подчеркивается клиническая значимость атеросклероза, первым шагом к развитию которого является эндотелиальная дисфункция [17]. Нарушение работы эндотелиальных клеток происходит под действием целого ряда факторов, в частности на фоне увеличения концентрации диметиларгинина, эндогенного антагониста синтазы оксида азота [17, 26, 41, 51], что также характерно для НАЖБП. Другим фактором, провоцирующим развитие эндотелиальной дисфункции, признана гипергомоцистеинемия, часто развивающаяся у больных НАЖБП вследствие изменения метаболизма метионина и последующего изменения синтеза/катаболизма гомоцистеина в печени [40, 41, 51]. Гипергомоцистеинемия предрасполагает к росту резистентности внутрипеченочных сосудов, что приводит к снижению образования окиси азота, инициации окислительного стресса и активации тромбоцитов. Немаловажную роль в возникновении НАЖБП отводят циркулирующим маркерам системного воспаления (интерлейкину-6, -1b, высокочувствительному С-реактивному белку, фактору некроза опухоли α , растворимой молекуле внутриклеточной адгезии-1, изменению индекса фенотипа макрофагов (M1/M2)) [13, 16, 30, 51, 62]. Системный вялотекущий воспалительный ответ усиливает эндотелиальную дисфункцию и образование атеросклеротических бляшек, предрасполагает к изменению сосудистого тонуса и уменьшению поток-опосредованной дилатации [51].

Печень играет важную роль в метаболизме липидов, в ней протекают несколько процессов: липогенез, расщепление липидов, синтез и секреция сывороточных липопротеинов. Течение НАЖБП ассоциировано с проатерогенными изменениями

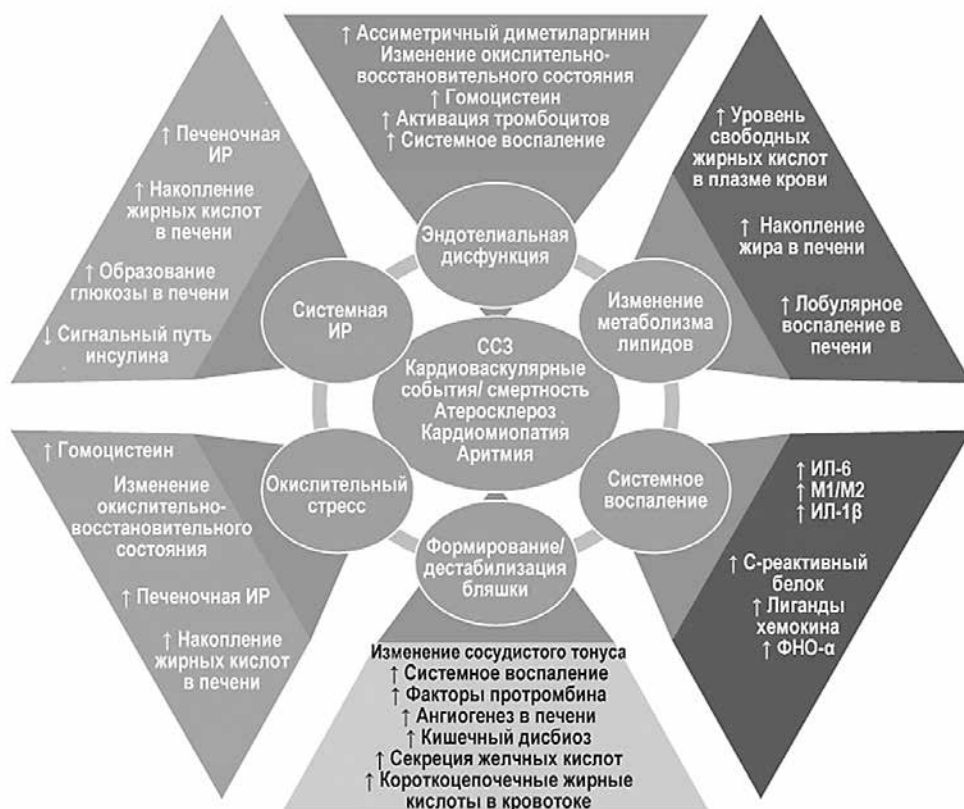


Рис. 1. НАЖБП увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний: патофизиологические механизмы (по E. Stahl et al., 2019 [51]).

ИР — инсулинорезистентность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФНО — фактор некроза опухоли, ИЛ — интерлейкин.

липидного спектра крови: повышением концентрации триглицеридов (ТГ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), снижением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [10, 12, 45, 48]. Подобные изменения характерны для пациентов с ожирением, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, МС: значимый рост концентрации ЛПОНП связывают с высоким содержанием в плазме крови свободных жирных кислот, жировой инфильтрацией печени. В свою очередь увеличение сывороточной концентрации ЛПОНП, ЛПНП приводит к активации воспаления в печеночной дольке, независимо от наличия/отсутствия стеатоза [35, 51]. При прогрессировании НАЖБП усиливается атерогенность изменений липидного спектра: у больных НАСГ уменьшается размер частиц и максимальный диаметр ЛПНП, повышается уровень фракции ЛПНП-IVb, снижается уровень ЛПВП-2b, что свидетельствует о высоком риске развития ССЗ [8].

Прогредентное течение НАЖБП тесно связано с возникновением и нарастанием инсулинорезистентности (ИР), которая также является фактором риска ССЗ [41, 51]. Ожирение и избыток жирных кислот не только приводят к развитию мышечной ИР, но и индуцируют невосприимчивость гепатоцитов к инсулину, уменьшая клиренс последнего [10, 51]. Механизм печеночной ИР при НАЖБП связывают с увеличением содержания в гепатоцитах диацилглицерола, который, активируя протеинкиназу С, способствует снижению инсулиновой сигнализации [3]. Накопление жира в печени сопровождается

супрессией/подавлением эндогенной выработки глюкозы, что также стимулирует ИР [51]. Избыток жирных кислот усиливает внутрипеченочный окислительный стресс, что еще больше ухудшает инсулиновую сигнализацию в печени [32, 51]. Зафиксирована зависимость между выраженностью ИР и гистологической степенью тяжести НАСГ [31]. Исследователи установили, что прогрессирование степени фиброза ассоциировано с усилением ИР (индекс НОМА2-ИР), снижением уровня остеокальцина, паратиреоидного гормона, витамина D. По мнению этой группы ученых, независимыми предикторами прогрессирования фиброза при НАСГ являются МС (отношение шансов (ОШ) 9,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,99–87,5; $p=0,052$), СД (ОШ 12,8; 95% ДИ 1,2–137,4; $p=0,035$) [31].

Определены дополнительные факторы, усиливающие атерогенез и нестабильность бляшек при НАЖБП. К ним относят формирование центральных артерий и микрососудов в печени, что является свидетельством активного ангиогенеза [19], увеличение сывороточной концентрации фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), возрастание печеночной экспрессии VEGF и рецепторов VEGF при НАЖБП, развитие эндотелиальной дисфункции [9, 16]. Считается, что повышение содержания VEGF ассоциировано с атерогенезом, нестабильностью бляшек, развитием ССЗ. Возрастание риска атеросклероза у больных НАЖБП связывают с увеличением активности протромботических факторов [54], кишечным дисбиозом, который способствует возникновению как НАЖБП, так и ССЗ посредством изменения секреции желчных кислот, триметиламина, короткоцепочечных жирных кислот [4].

Структурные изменения, происходящие на ранних стадиях НАЖБП, способны оказывать неблагоприятное влияние на сердце, провоцируя реорганизацию левого желудочка, увеличение его массы и развитие диастолической дисфункции. Повышение портального давления, развивающееся при НАЖБП, обусловлено изменением морфологии синусов, уменьшением синусоидального кровотока, повышением внутрипеченочной резистентности, особенно при прогрессировании болезни с развитием фиброза [16]. НАЖБП предрасполагает к увеличению площади поверхности тела, что также в свою очередь увеличивает давление в левом желудочке, сердечный выброс и перегрузку объемом [21, 51, 56].

Клиническая значимость взаимосвязи НАЖБП и ССЗ

Атеросклероз. В ряде исследований доказана взаимосвязь атеросклероза, одного из самых значимых факторов риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца, с НАЖБП. В клинической практике выраженность атеросклероза оценивают по толщине комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий и степени кальцификации коронарных артерий (ККА). В клинических исследованиях, метаанализах зафиксирована значимая связь между этими маркерами атеросклероза и НАЖБП [20, 25, 28, 46, 59]. В метаанализе 7 исследований (n=3497) не только подтверждена зависимость между НАЖБП и ТКИМ, но и отмечено увеличение ТКИМ у таких больных в среднем на 13% [49]. В другом метаанализе, сравнивавшем ККА у 16 433 больных НАЖБП и 41 717 представителей контрольной группы, подчеркнута зависимость между наличием НАЖБП и ККА [24]. Крупный метаанализ (n=85 395, из которых 29 493 страдали НАЖБП) подтвердил увеличение риска развития субклинического атеросклероза по сравнению с участниками, не имевшими НАЖБП (ОШ 1,60; 95% ДИ 1,45–1,78). В подгруппе больных НАЖБП зафиксировано увеличение ТКИМ (ОШ 1,74; 95% ДИ 1,47–2,06), артериальной жесткости (ОШ 1,56; 95% ДИ 1,24–1,96), ККА (ОШ 1,40; 95% ДИ 1,22–1,60) и эндотелиальной дисфункции, оцененной по поток-опосредованной дилатации (ОШ 3,73; 95% ДИ 0,99–14,09), по сравнению с контролем [63].

Помимо субклинического атеросклероза, больным НАЖБП свойственна высокая вероятность возникновения клинически значимого атеросклероза, требующего проведения чрескожной коронарной интервенции [58]. Примечательно, что бляшки высокого риска разрыва чаще обнаруживают у пациентов с НАЖБП по сравнению с лицами, не имеющими такой патологии (59,3% vs 19,0%, соответственно; $p<0,001$) [43]. Зафиксирована достоверная взаимосвязь между наличием НАЖБП и формированием бляшки высокого риска, которая оставалась значимой даже после введения поправки на степень тяжести и протяженность коронарного атеросклероза, традиционные факторы риска (ОШ 2,13; 95% ДИ 1,18–3,85) [43].

Кардиоваскулярный риск. В настоящее время не вызывает сомнений утверждение об увеличении кардиоваскулярного риска у больных НАЖБП. Дополнительный анализ данных известного Фремингемского исследования подтвердил, что накопление жира в печени ассоциировано с ростом систолического и диастолического артериального давления, гликемии натощак, уровня ТГ, т. е. с прогрессированием известных кардиоваскулярных факторов риска [5].

В еще одном недавно опубликованном исследовании, в котором приняли участие бессимптомные пациенты (n=1965), НАЖБП диагностировали почти у половины участников (n=975) [38]. У больных НАЖБП чаще диагностировали МС (33% vs 7%; $p<0,001$), фиксировали высокий кардиоваскулярный риск, оцененный по Фремингемской шкале ($8,7\% \pm 6,4\%$ vs $5,4\% \pm 5,2\%$; $p<0,001$), по сравнению

с пациентами без стеатоза. Исследователи подтвердили наличие значимой корреляционной взаимосвязи между значениями шкалы NAFLD Fibrosis Score и Фремингемской шкалы кардиоваскулярного риска ($r=0,29$; $p<0,001$), при этом наибольший кардиоваскулярный риск зафиксировали у пациентов с выраженным фиброзом печени (F3–4; $11,7 \pm 5,4$) по сравнению с умеренно выраженным фиброзом ($10,9 \pm 6,3$) [38]. Значения NAFLD Fibrosis Score признаны независимым предиктором высокого кардиоваскулярного риска (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,09–1,54; $p=0,003$). «Сопутствующая НАЖБП может использоваться для оценки сердечно-сосудистого риска и прогнозирования кардиоваскулярных исходов», — считают D. Niederseer et al. [38].

Уделяется большое внимание изучению взаимосвязи между НАЖБП, ИР, СД и ССЗ [42, 53]. В одном проспективном исследовании (n=1051) показано, что обнаружение КТ-признаков стеатоза печени ассоциировано с достоверным увеличением риска развития СД 2-го типа (ОШ 1,43; 95% ДИ 1,09–1,88) [33]. Эта зависимость подтверждена в метаанализе (n=296 439) A. Mantovani et al.: риск возникновения СД у больных НАЖБП в 2,2 раза превышал таковой в когорте пациентов без стеатоза (ОШ 2,22; 95% ДИ 1,84–2,60), причем в когорте пациентов с выраженным фиброзом печени вероятность развития СД возрастала более чем в 4 раза (ОШ 4,27; 95% ДИ 3,54–5,94) [36]. Высокие уровни аланинаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы признаны предикторами развития ИР и СД 2-го типа: увеличение значений этих показателей всего на 1 единицу ассоциировано с возрастанием риска СД соответственно в 1,83 (95% ДИ 1,57–2,14) и 1,92 (95% ДИ 1,66–2,21) раза [18]. Факт взаимосвязи НАЖБП и СД имеет большое клиническое значение, ведь распространенность ССЗ при комбинации этих патологий резко возрастает по сравнению с таковой у пациентов, больных только СД (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,2–1,8) [52].

НАЖБП и кардиоваскулярные события. Показано, что высокий риск ССЗ, свойственный больным НАЖБП, может еще больше возрастать, если пациент перенес острый коронарный синдром. M. Keskin et al. доказали, что госпитальная летальность больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента S–T (n=360) значительно увеличивается при наличии тяжелой НАЖБП; подобная зависимость зафиксирована в отношении смертности в течение 3 последующих лет [27]. Авторы другого исследования, наблюдая за пациентами, перенесшими чрескожное коронарное вмешательство по поводу инфаркта миокарда с повышением сегмента S–T, не имевшими сопутствующего СД (n=186), констатировали неблагоприятное влияние НАЖБП на течение кардиологической патологии [14]. У больных тяжелой НАЖБП (≥ 3 баллов) реже восстанавливалась перфузия миокарда (степень окрашивания миокарда контрастом соответственно 37% vs 12%; $p<0,0001$), отсутствовало разрешение сегмента S–T (27% vs 9%; $p=0,001$), чаще развивались серьезные коронарные события (major adverse cardiac events — MACE, 31% vs 8%; $p<0,0001$) по сравнению с пациентами без НАЖБП. Тяжелый

стеатоз печени (≥ 3 баллов) признан независимым предиктором невосстановления перфузии миокарда (ОШ 2,856; 95% ДИ 1,214–6,225; $p=0,033$), отсутствия разрешения сегмента S–T (ОШ 2,862; 95% ДИ 1,242–6,342; $p=0,031$), неблагоприятного внутригоспитального прогноза (риск развития МАСЕ: ОШ 2,454; 95% ДИ 1,072–4,872; $p=0,048$) [14].

В ряде исследований изучалось влияние НАЖБП на кардиоваскулярную смертность. G. Targher et al. опубликовали метаанализ 16 исследований ($n=34\,043$), в котором анализировали вероятность достижения таких первичных конечных точек, как летальный исход, инфаркт миокарда, инсульт, коронарная реваскуляризация [52]. Оказалось, что больным НАЖБП свойственен более высокий риск фатальных и/или нефатальных кардиоваскулярных событий по сравнению с пациентами без НАЖБП (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,26–2,13). Тяжелое течение НАЖБП (которое диагностировали при комбинации таких факторов, как инструментальные признаки стеатоза, повышение уровня γ -глутамилтранспептидазы, высокие значения шкалы фиброза NAFLD или выраженная гистологическая активность) ассоциировалось с фатальными/нефатальными кардиоваскулярными событиями (ОШ 2,58; 95% ДИ 1,78–3,75) [52].

Метаанализ 6 исследований ($n=25\,837$) также подтвердил, что кардиоваскулярные события (инфаркт миокарда, стенокардия, инсульт, транзиторная ишемическая атака, сердечно-сосудистая смерть, коронарная или периферическая реваскуляризация, стеноз $>50\%$ коронарных артерий по данным ангиографии) достоверно чаще развиваются у больных НАЖБП по сравнению с пациентами, не имеющими такой патологии (относительный риск (ОР) 1,77; 95% ДИ 1,26–2,48) [34].

По данным S. Wu et al., выполнивших метаанализ 34 исследований ($n=165\,000$), не только НАЖБП ассоциирована с высоким риском ССЗ (ОР 1,81; 95% ДИ 1,23–2,66), но и НАСГ (ОШ 2,97; 95% ДИ 1,03–8,52) [60]. Подтверждена взаимосвязь НАЖБП с другими факторами риска ССЗ, в том числе артериальной гипертензией (обобщенный ОР 1,24; 95% ДИ 1,14–1,36), атеросклерозом (обобщенный ОР 1,32; 95% ДИ 1,07–1,62) [51]. Приведенные исследования подтверждают увеличение кардиоваскулярного риска у больных НАЖБП, особенно при тяжелом течении стеатоза и НАСГ, однако взаимосвязь между общей и кардиоваскулярной смертностью менее очевидна.

УДХК: возможность коррекции НАЖБП, МС и атеросклероза

В настоящее время фармакотерапия НАЖБП еще продолжает разрабатываться; доминирующим постулатом медикаментозного лечения является воздействие на основные патогенетические механизмы ее развития: окислительный стресс, ИР [6, 11, 15]. Среди множества препаратов, эффективность которых в лечении НАЖБП тщательно анализируется, особое место занимает УДХК — третичная желчная кислота, обладающая доказанным цитопротекторным, холеретическим, антиапоптотическим, иммуномодулирующим, антихолестатическим, антифибротическим действием [2, 11, 13, 22]. С одной стороны,

гепатопротекторная активность УДХК доказана при разных заболеваниях печени аутоиммунного, холестатического, вирусного, метаболического (НАЖБП) генеза [22]. Установлено, что монотерапия УДХК из расчета 23–35 мг/кг в сутки на протяжении 3–24 месяцев улучшает функциональные показатели печени при НАСГ, снижает активность цитолитического и холестатического синдромов, уменьшает выраженность стеатоза и фиброза [55, 61].

С другой стороны, помимо выраженного гепатопротекторного действия, УДХК обладает дополнительными плейотропными свойствами (антиоксидантным, гиполипидемическим, антиатеросклеротическим, кардиопротекторным, вазодилатирующим, противовоспалительным), которые приобретают особое значение при НАЖБП, ассоциированной с высоким кардиоваскулярным риском.

В ряде клинических и экспериментальных работ доказана способность монотерапии УДХК улучшать липидный профиль, повышать уровень ЛПВП и apo A1 [39], а также усиливать гиполипидемическое действие других препаратов [29]. Так, комбинация УДХК с омега-3 жирными кислотами в эксперименте приводила к более значимому торможению накопления ТГ в печени у мышей, страдавших НАСГ, и выраженному снижению экспрессии белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP-1), по сравнению с таковым, достигнутым на фоне диеты и монотерапии омега-3 жирными кислотами [29]. Данный эффект объясняют способностью УДХК влиять на активность сигнального пути АКТ/mTOR/SREBP-1, являющегося основной системой регулирования метаболизма липидов в гепатоцитах [23]. В экспериментальной модели НАЖБП показано, что УДХК препятствует накоплению жиров в гепатоцитах и ослабляет стеатоз, вызванный введением олеиновой кислоты, а также подавляет активность АКТ, mTOR, CRTC2 и снижает экспрессию nSREBP-1 [23].

Аддитивное гипохолестеринемическое действие УДХК отмечено исследователями, назначавшими гепатопротектор в комбинации со статином [37, 47]. Сочетанное лечение НАСГ розувастатином и УДХК позволило не только добиться выраженного снижения уровня ТГ по сравнению с монотерапией розувастатином, но и снизить дозу последнего [47]. Назначение УДХК лицам с высоким кардиоваскулярным риском и сопутствующей патологией печени, желчевыводящих путей ($n=262$) сопровождалось относительно быстрой стабилизацией уровня общего холестерина и ЛПНП, причем пациенты, принимавшие УДХК на протяжении 6 месяцев, чаще достигали целевых значений общего холестерина и ЛПНП в отличие от больных, ранее завершивших прием гепатопротектора (37% vs 20% соответственно; $p=0,01$) [37]. Авторы исследования подчеркнули целесообразность комбинации УДХК со статинами, ведь помимо предотвращения повышения активности печеночных трансаминаз прием гепатопротектора позволял уменьшить проатерогенные изменения липидного спектра крови [37].

Интересный факт, зафиксированный G. Troisi et al. в виде нормализации уровня гликемии

УРСОНОСТ



УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВА КИСЛОТА

300 мг №20

**ПЕЧІНКА ВІД ХВОРОБ СТРАЖДАЄ,
З УРСОНОСТОМ — РОЗКВІТАЄ!**



РП УВ/12572/01/02



**РОЗЧИНЕННЯ РЕНТГЕН-НЕГАТИВНИХ
ХОЛЕСТЕРИНОВИХ ЖОВЧНИХ КАМЕНІВ¹**



**ДЛЯ ЗАПОБІГАННЯ УТВОРЕННЮ ЖОВЧНИХ КАМЕНІВ
У ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ,
ЯКІ ПЛАНУЮТЬ ШВИДКО СКИНУТИ ВАГУ¹**



СТАНИ, ПОВ'ЯЗАНІ З РЕФЛЮКСОМ ЖОВЧІ²



НЕАЛКОГОЛЬНА ТА АЛКОГОЛЬНА ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ²



БІЛІАРНИЙ СЛАДЖ^{2,3}

**ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ
ТА ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ.**

З повною інформацією про препарат Ви можете ознайомитися в інструкції для медичного застосування ЛЗ Урсоност.

Можлива побічна дія: Грипоподібні симптоми, алергія, біль у животі, диспепсія, закрел, діарея, нудота, блювання, холецистит, тощо.

1. Інструкція для медичного застосування ЛЗ Урсоност (Наказ МОЗ України №1426 від 17.11.2017)

2. Губергіц Н. Б. "Желчный рефлюкс. Современные теория и практика" Участковый врач №3 2016.

3. Губергіц Н. Б. "Билиарный сладж. Констатировать или лечить?" Участковый врач. 2016, Спецвыпуск №1

ТОВ "Органосін ЛТД" | м. Київ, 04112, Україна, вул. Сікорського, 8 | тел/факс +38(044) 456 99 33



и уменьшения явлений ИР у гериатрических больных НАЖБП и НАСГ (n=87) [55], был подтвержден в ряде других клинических исследований [2, 13], что позволило A. Sánchez-García детально проанализировать эту особенность в рамках систематического обзора и метаанализа [44]. Изучив результаты семи исследований, ученые подтвердили способность УДХК влиять на такие компоненты МС, как гипергликемия и ИР. Оказывается, прием УДХК сопровождается достоверным снижением уровня гликемии натощак (взвешенная разность средних (ВРС) $-3,30$ мг/дл; 95% ДИ от $-6,36$ до $-0,24$; $p=0,034$), гликозилированного гемоглобина (ВРС $-0,41$ мг/дл; 95% ДИ от $-0,81$ до $-0,01$; $p=0,042$) [44]. УДХК позволяет уменьшить выраженность ИР за счет достоверного снижения сыровоточной концентрации инсулина (ВРС $-1,50$ мг/дл; 95% ДИ от $-2,81$ до $-0,19$; $p=0,025$) и некоторого уменьшения индекса НОМА-IR (ВРС $-0,20$ мг/дл; 95% ДИ от $-0,42$ до $0,01$; $p=0,057$) [44].

Антиатеросклеротические свойства УДХК описаны в экспериментальной модели НАЖБП [7]. J. Chung et al. установили, что введение этого гепатопротектора в культуру клеток, а также лабораторным животным сопровождалось снижением активности стресса эндоплазматического ретикулаума [7]. Данный факт ассоциировался с уменьшением экспрессии X-box связывающего белка-1, СЕВР-гомологичного белка. Терапия УДХК сопровождалась снижением адгезии моноцитов и активности апоптоза в эндоплазматическом ретикулауме, что проявлялось торможением образования атеросклеротических бляшек [7].

Антиатерогенные и вазодилатирующие свойства УДХК подчеркиваются в работе B. Ozel Coskun et al., которые продемонстрировали способность УДХК влиять на ТКМ [39]. Назначая больным гистологически подтвержденным НАСГ (n=30) УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки на протяжении 6 месяцев, исследователи отметили не только достоверное снижение активности цитолитического синдрома, но и снижение значений индекса НОМА-IR (с $3,4 \pm 1,89$ до $2,06 \pm 1,68$;

$p<0,001$), рост концентрации ЛПВП (с $42,9 \pm 7,1$ до $45,5 \pm 9,8$; $p=0,037$) и аро А1 (с $127,6 \pm 17,7$ до $135,9 \pm 22,2$; $p=0,02$). Значимое улучшение липидного профиля сопровождалось уменьшением ТКМ сонных артерий ($0,56 \pm 0,15$ до $0,47 \pm 0,12$; $p=0,001$) [39]. Ученые полагают, что данный эффект обусловлен способностью УДХК уменьшать явления ИР и рекомендуют продолжить изучение благоприятных свойств этого гепатопротектора [39].

Таким образом, НАЖБП ассоциирована с высоким кардиоваскулярным риском, максимальное возрастание которого следует ожидать у пациентов с выраженным фиброзом (F3–F4 по шкале NAFLD Fibrosis Score). Данная особенность обусловлена сходством патогенетических механизмов, провоцирующих развитие ССЗ и НАЖБП: эти патологии возникают на фоне МС, системной ИР, окислительного стресса, изменения метаболизма липидов. Течение обоих нозологических форм предрасполагает к развитию эндотелиальной дисфункции и формированию/дестабилизации атеросклеротических бляшек. Прогрессирование НАЖБП ассоциируется с увеличением ТКМ, ККА, что сопровождается возрастанием риска развития субклинического и клинически значимого атеросклероза. УДХК (Урсоност, представляемый компанией Organosyn Life Sciences) уменьшает выраженность системного воспалительного ответа и окислительного стресса, улучшает метаболизм липидов, усиливает гипополипидемическое действие статинов, уменьшает степень гипергликемии и ИР, тормозит образование атеросклеротических бляшек, оказывает вазодилатирующее действие. Наличие значимых плеiotропных свойств в сочетании с выраженной цитопротекторной, холеретической, антиапоптотической, антихолестатической, иммуномодулирующей активностью позволяет включать УДХК (Урсоност) в схемы лечения НАЖБП, НАСГ с целью уменьшения клинических проявлений атеросклероза и профилактики прогрессирования ИР, ССЗ.

Литература:

- Adams L. A., Anstee Q. M., Tilg H., Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017. Vol. 66. P. 1138–1153.
- Ahmad T. R., Haeusler R. A. Bile acids in glucose metabolism and insulin signaling — mechanisms and research needs. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019. Vol. 15, No 12. P. 701–712.
- Birkenfeld A. L., Shulman G. I. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology*. 2014. Vol. 59. P. 713–723.
- Brown J. M., Hazen S. L. The gut microbial endocrine organ: bacterially derived signals driving cardiometabolic diseases. *Annu. Rev. Med.* 2015. Vol. 66. P. 343–359.
- Brunner K. T., Pedley A., Massaro J. M., Hoffmann U., Benjamin E. J., Long M. T. Increasing liver fat is associated with progression of cardiovascular risk factors. *Liver Int.* 2020. Vol. 10. P. 1111/liv.14472.
- Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018. Vol. 67. P. 328–357.
- Chung J., Kim K. H., Lee S. C., An S. H., Kwon K. Ursodeoxycholic acid (UDCA) exerts anti-atherogenic effects by inhibiting endoplasmic reticulum (ER) stress induced by disturbed flow. *Mol. Cells*. 2015. Vol. 38, No 10. P. 851–858.
- Corey K. E., Misraji J., Gelrud L., Zheng H., Chung R. T., Krauss R. M. Nonalcoholic steatohepatitis is associated with an atherogenic lipoprotein subfraction profile. *Lipids Health Dis.* 2014. Vol. 13. P. 100.
- Coulon S., Francque S., Colle I., et al. Evaluation of inflammatory and angiogenic factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine*. 2012. Vol. 59. P. 442–449.
- Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology

- and clinical implications. *Gastroenterology*. 2012. Vol. 142. P. 711–725.
11. Đanić M., Stanimirov B., Pavlović N., et al. Pharmacological applications of bile acids and their derivatives in the treatment of metabolic syndrome. *Front. Pharmacol.* 2018. Vol. 9. P. 1382.
12. DeFilippis A. P., Blaha M. J., Martin S. S., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and serum lipoproteins: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013. Vol. 227. P. 429–436.
13. El Hadi H., Di Vincenzo A., Vettor R., Rossato M. Relationship between heart disease and liver disease: a two-way street. *Cells*. 2020. Vol. 9, No 3. P. 567.
14. Emre A., Terzi S., Celiker E., et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on myocardial perfusion in nondiabetic patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2015. Vol. 116. P. 1810–1814.
15. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016. Vol. 64. P. 1388–1402.
16. Francque S., Laleman W., Verbeke L., et al. Increased intrahepatic resistance in severe steatosis: endothelial dysfunction, vasoconstrictor overproduction and altered microvascular architecture. *Lab. Invest.* 2012. Vol. 92. P. 1428–1439.
17. Francque S. M., van der Graaff D., Kwanten W. J. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: pathophysiological mechanisms and implications. *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. P. 425–443.
18. Fraser A., Harris R., Sattar N., Ebrahim S., Smith G. D., Lawlor D. A. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, and incident diabetes: the British Women's Heart and Health Study and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2009. Vol. 32. P. 741–750.
19. Gill R. M., Belt P., Wilson L., Bass N. M., Ferrell L. D. Centrilobular arteries and microvessels in nonalcoholic steatohepatitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 2011. Vol. 35. P. 1400–1404.
20. Guo K., Zhang L., Lu J., et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with late but not early atherosclerotic lesions in Chinese inpatients with type 2 diabetes. *J. Diabetes Complications*. 2017. Vol. 31. P. 80–85.
21. Hallsworth K., Hollingsworth K. G., Thoma C., et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2013. Vol. 58. P. 757–762.
22. Higuera-de la Tijera F., Servín-Caamaño A. I. Pathophysiological mechanisms involved in non-alcoholic steatohepatitis and novel potential therapeutic targets. *World J. Hepatol.* 2015. Vol. 7, No 10. P. 1297–1301.
23. Hu J., Hong W., Yao K. N., Zhu X. H., Chen Z. Y., Ye L. Ursodeoxycholic acid ameliorates hepatic lipid metabolism in LO2 cells by regulating the AKT/mTOR/SREBP-1 signaling pathway. *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25, No 12. P. 1492–1501.
24. Jaruvongvanich V., Wirunsawanya K., Sanguankeo A., Upala S. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification: a systematic review and meta-analysis. *Dig. Liver Dis.* 2016. Vol. 48. P. 1410–1417.
25. Kang J. H., Cho K. I., Kim S. M., et al. Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and carotid artery atherosclerosis beyond metabolic disorders in non-diabetic patients. *J. Cardiovasc. Ultrasound*. 2012. Vol. 20. P. 126–133.
26. Kasumov T., Edmison J. M., Dasarathy S., Bennett C., Lopez R., Kalhan S. C. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2011. Vol. 60. P. 776–781.
27. Keskin M., Hayiroglu M. I., Uzun A. O., Guvenç T. S., Sahin S., Kozan O. Effect of nonalcoholic fatty liver disease on in-hospital and long-term outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2017. Vol. 120. P. 1720–1726.
28. Kim J., Lee D. Y., Park S. E., et al. Increased risk for development of coronary artery calcification in subjects with non-alcoholic fatty liver disease and systemic inflammation. *PLoS One*. 2017. Vol. 12. P. e0180118.
29. Kim J. K., Lee K. S., Lee D. K., et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid and ursodeoxycholic acid have an additive effect in attenuating diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Exp. Mol. Med.* 2014. Vol. 46, No 12. P. e127.
30. Kumar R., Priyadarshi R. N., Anand U. Non-alcoholic fatty liver disease: growing burden, adverse outcomes and associations. *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020. Vol. 8, No 1. P. 76–86.
31. Lazar M. V., Eapen M., Nair H. R., Siyad I., Gopalakrishna R. Correlation between insulin resistance and liver histology in patients with nonalcoholic steatohepatitis with and without obesity. *Indian J Gastroenterol.* 2020. Vol. 10. P. 1007/s12664-020-01024-z.
32. Leamy A. K., Egnatchik R. A., Young J. D. Molecular mechanisms and the role of saturated fatty acids in the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Prog. Lipid. Res.* 2013. Vol. 52. P. 165–174.
33. Ma J., Hwang S. J., Pedley A., et al. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J. Hepatol.* 2017. Vol. 66. P. 390–397.
34. Mahfood Haddad T., Hamdeh S., Kanmanthareddy A., Alla V. M. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Syndr.* 2017. Vol. 11, Suppl. 1. P. S209–216.
35. Mannisto V. T., Simonen M., Soininen P., et al. Lipoprotein subclass metabolism in nonalcoholic steatohepatitis. *J. Lipid. Res.* 2014. Vol. 55. P. 2676–2684.
36. Mantovani A., Byrne C. D., Bonora E., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2018. Vol. 41. P. 372–382.
37. Martsevish S. Iu., Kutishenko N. P., Drozdova L. Iu., Lerman O. V., Nevzorova V. A., Reznik I. I., Shavkuta G. V., Iakhontov D. A., RACURS study group. Ursodeoxycholic acid-enhanced efficiency and safety of statin therapy in patients with liver, gallbladder, and/or

- biliary tract diseases: the RACURS study. *Ter. Arkh.* 2014. Vol. 86, No 12. P. 48–52.
38. Niederseer D., Wernly S., Bachmayer S., et al. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is independently associated with cardiovascular risk in a large austrian screening cohort. *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9, No 4. P. E1065.
39. Ozel Coskun B. D., Yucesoy 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. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 27, No 2. P. 142–149.
40. Pacana T., Cazanave S., Verdianelli A., et al. Dysregulated hepatic methionine metabolism drives homocysteine elevation in diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One.* 2015. Vol. 10. P. e0136822.
41. Pickhardt P. J., Hahn L., Munoz del Rio A., Park S. H., Reeder S. B., Said A. Natural history of hepatic steatosis: observed outcomes for subsequent liver and cardiovascular complications. *Am. J. Roentgenology.* 2014. Vol. 202. P. 752–758.
42. Pisto P., Santaniemi M., Bloigu R., Ukkola O., Kesaniemi Y. A. Fatty liver predicts the risk for cardiovascular events in middle-aged population: a population-based cohort study. *BMJ Open.* 2014. Vol. 4. P. e004973.
43. Puchner S. B., Lu M. T., Mayrhofer T., et al. High risk coronary plaque at coronary CT angiography is associated with nonalcoholic fatty liver disease, independent of coronary plaque and stenosis burden: results from the ROMICAT II trial. *Radiology.* 2015. Vol. 274. P. 693–701.
44. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L. E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol. Res.* 2018. Vol. 135. P. 144–149.
45. Siddiqui M. S., Fuchs M., Idowu M. O., et al. Severity of nonalcoholic fatty liver disease and progression to cirrhosis are associated with atherogenic lipoprotein profile. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015. Vol. 13. P. 1000–1008. e3.
46. Sinn D. H., Kang D., Chang Y., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. *Gut.* 2017. Vol. 66. P. 323–329.
47. Skrypnyk I. M., Dubrovins'ka T. V. Optimization of long-term treatment with rosuvastatin of patients with myocardial infarction in combination with non-alcoholic steatohepatitis. *Lik. Sprava.* 2014. Vol. 5-6. P. 113–121.
48. Sonmez A., Nikolic D., Dogru T., et al. Low- and high-density lipoprotein subclasses in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Clin. Lipidol.* 2015. Vol. 9. P. 576–582.
49. Sookoian S., Pirola C. J. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *J. Hepatol.* 2008. Vol. 49. P. 600–607.
50. Sperling L. S., Mechanick J. I., Neeland I. J., et al. The CardioMetabolic Health Alliance: working toward a new care model for the metabolic syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 66. P. 1050–1067.
51. Stahl E. P., Dhindsa D. S., Lee S. K., Sandesara P. B., Chalasani N. P., Sperling L. S. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. Vol. 73, No 8. P. 948–963.
52. Targher G., Byrne C. D., Lonardo A., Zoppini G., Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65. P. 589–600.
53. Treeprasertsuk S., Leverage S., Adams L. A., Lindor K. D., St Sauver J., Angulo P. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int.* 2012. Vol. 32. P. 945–950.
54. Tripodi A., Fracanzani A. L., Primignani M., et al. Procoagulant imbalance in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2014. Vol. 61. P. 148–154.
55. Troisi G., Crisciotti F., Gianturco V., et al. The treatment with ursodeoxycholic acid in elderly patients affected by NAFLD and metabolic syndrome: a case-control study. *Clin. Ter.* 2013. Vol. 164, No 3. P. 203–207.
56. VanWagner L. B., Wilcox J. E., Colangelo L. A., et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: a population-based study. *Hepatology.* 2015. Vol. 62. P. 773–783.
57. Wong R. J., Aguilar M., Cheung R., et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015. Vol. 148. P. 547–555.
58. Wong V. W., Wong G. L., Yeung J. C., et al. Longterm clinical outcomes after fatty liver screening in patients undergoing coronary angiogram: a prospective cohort study. *Hepatology.* 2016. Vol. 63. P. 754–763.
59. Wu R., Hou F., Wang X., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and coronary artery calcification in a northern Chinese population: a cross sectional study. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. P. 9933.
60. Wu S., Wu F., Ding Y., Hou J., Bi J., Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. P. 33386.
61. Xiang Z., Chen Y. P., Ma K. F., et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013. Vol. 13. P. 140.
62. Younossi Z., Anstee Q. M., Marietti M., et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol Hepatol.* 2018. Vol. 15. P. 11–20.
63. Zhou Y. Y., Zhou X. D., Wu S. J., et al. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: a systematic review and metaanalysis. *Hepatology. Communications* 2018. Vol. 2.

УДК: 616.36-003.826 + 616-008.9 + 616.13.002.2-004.6]-092-085.244УДХК
doi: 10.33149/vkr.2020.03.12

RU Проблема неалкогольной жировой болезни печени, метаболического синдрома и атеросклероза: от единства патогенеза к возможности коррекции урсодезоксихолевой кислотой

Н. Б. Губергриц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Беляева¹

¹Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

²Центр здорового сердца, Харьков, Украина

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь, метаболический синдром, атеросклероз, кардиоваскулярный риск, урсодезоксихолевая кислота

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из самых известных патологий печени, распространенность которой неуклонно возрастает во всем мире. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой другую группу широко распространенных заболеваний, которые имеют сходные патофизиологические механизмы с НАЖБП. ССЗ и НАЖБП возникают на фоне метаболического синдрома, системной инсулинорезистентности, окислительного стресса, изменения метаболизма липидов. Течение обоих нозологических форм предрасполагает к развитию эндотелиальной дисфункции и формированию/дестабилизации атеросклеротических бляшек. Прогрессирование НАЖБП ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима-медиа, кальцификацией коронарных артерий, что сопровождается возрастанием риска развития субклинического и клинически значимого атеросклероза. Больным НАЖБП свойственен высокий кардиоваскулярный риск, максимальное возрастание которого следует ожидать у пациентов с выраженным фиброзом (F3–F4 по шкале NAFLD Fibrosis Score). Урсодезоксихолевая кислота уменьшает выраженность системного воспалительного ответа и окислительного стресса, улучшает метаболизм липидов, усиливает гиполипидемическое действие статинов, уменьшает степень гипергликемии и инсулинорезистентности, тормозит образование атеросклеротических бляшек, оказывает вазодилатирующее действие. Наличие значимых плейотропных свойств в сочетании с выраженной цитопротекторной, холеретической, антиапоптической, антихолестатической, иммуномодулирующей активностью позволяет включать урсодезоксихолевую кислоту в схемы лечения НАЖБП, неалкогольного стеатогепатита с целью уменьшения клинических проявлений атеросклероза и профилактики прогрессирования ССЗ.

УДК: 616.36-003.826 + 616-008.9 + 616.13.002.2-004.6]-092-085.244УДХК
doi: 10.33149/vkr.2020.03.12

UA Проблема неалкогольної жирової хвороби печінки, метаболічного синдрому та атеросклерозу: від єдності патогенезу до можливості корекції урсодезоксихолевою кислотою

Н. Б. Губергриц¹, Т. Л. Можина², Н. В. Беляєва¹

¹Медичний центр «Медікап», Одеса, Україна

²Центр здорового серця, Харків, Україна

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба, метаболічний синдром, атеросклероз, кардіоваскулярний ризик, урсодезоксихолева кислота

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є однією з найвідоміших патологій печінки, поширеність якої неухильно зростає в усьому світі. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є іншою групою широко поширених захворювань, які мають подібні патофізіологічні механізми з НАЖХП. ССЗ і НАЖХП виникають на тлі метаболічного синдрому, системної інсулінорезистентності, окисного стресу, зміни метаболізму ліпідів. Перебіг обох нозологічних форм призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції та формування/дестабілізації атеросклеротичних бляшок. Прогресування НАЖХП асоціюється зі збільшенням товщини комплексу інтими-медіа, кальцифікацією коронарних артерій, що супроводжується зростанням ризику розвитку субклінічного і клінічно значимого атеросклерозу. Хворим на НАЖХП властивий високий кардіоваскулярний ризик, максимальне зростання якого слід очікувати у пацієнтів з вираженим фіброзом (F3–F4 за шкалою NAFLD Fibrosis Score). Урсодезоксихолева кислота зменшує виразність системної запальної відповіді і окисного стресу, покращує метаболізм ліпідів, посилює гіполіпідемічну дію статинів, зменшує ступінь гіперглікемії та інсулінорезистентності, гальмує утворення атеросклеротичних бляшок, сприяє вазодилатації. Наявність значних плейотропних властивостей в поєднанні з виразною цитопротекторною, холеретичною, антиапоптичною, антихолестатичною, імунотропною активністю дозволяє включати урсодезоксихолеву кислоту в схеми лікування НАЖХП, неалкогольного стеатогепатиту з метою зменшення клінічних проявів атеросклерозу і профілактики прогресування ССЗ.

EN The problem of non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and atherosclerosis: from the unity of pathogenesis to the possibility of ursodeoxycholic acid correction

N. B. Gubergits¹, T. L. Mozhyna², N. V. Byelyayeva¹

¹Medical Center “Medikap”, Odessa, Ukraine

²Healthy Heart Center, Kharkiv, Ukraine

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, atherosclerosis, cardiovascular risk, ursodeoxycholic acid

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common liver pathologies, the prevalence of which is steadily increasing worldwide. Cardiovascular disease (CVD) is another group of common diseases that have similar pathophysiological mechanisms with NAFLD. CVD and NAFLD occur against the background of metabolic syndrome, systemic insulin resistance, oxidative stress, altered lipid metabolism. The course of both dis-

eases predisposes to the development of endothelial dysfunction and formation/instability of atherosclerotic plaques. The progression of NAFLD is associated with an increase of the thickness of intima-media complex and calcification of coronary arteries, which is accompanied by an increased risk of subclinical and clinically significant atherosclerosis development. Patients with NAFLD have a high cardiovascular risk, the maximum increase of which should be expected in patients with severe fibrosis (F3–F4 on the NAFLD Fibrosis Score scale). Ursodeoxycholic acid reduces the severity of systemic inflammatory response and oxidative stress, improves lipid metabolism, increases the hypolipidemic effect of statins, reduces the degree of hyperglycemia and insulin resistance, inhibits the formation of atherosclerotic plaques, has vasodilating effect. The presence of significant pleiotropic properties in combination with apparent cytoprotective, choleretic, antiapoptotic, anticholestatic, immunomodulatory activity allows to include ursodeoxycholic acid in NAFLD treatment, non-alcoholic steatohepatitis in order to reduce the clinical manifestations of atherosclerosis and prevent CVD progression.