



# Взаимосвязь метаболически ассоциированной жировой болезни печени и нарушений углеводного обмена: современные представления о патогенезе и лечении

Мурашева А.В., Михайлова А.А., Погосян К.А., Головатюк К.А., Фукс О.С., Каронова Т.Л.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) представляет собой хроническое неинфекционное заболевание, ассоциированное с метаболическими нарушениями, в том числе сахарным диабетом 2 типа. В статье рассматриваются современные представления о патогенезе МАЗБП и связи этой патологии с нарушениями углеводного обмена, в частности, роль инсулинорезистентности, дисрегуляции аутофагии и другие факторы, способствующие развитию заболевания. Кроме того, анализируются современные терапевтические подходы к лечению МАЗБП, в том числе использование урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан) как модулятора процесса аутофагии, а также ряда сахароснижающих препаратов, таких как агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и тиазолидиндионы. Дополнительно описаны патогенетическая роль фактора роста фибробластов-21 в развитии МАЗБП и перспективы клинического применения препаратов на его основе. Таким образом, настоящий обзор отражает актуальные данные о патогенезе и лечении МАЗБП, подчеркивая необходимость комплексного подхода к управлению этим заболеванием в контексте тесной связи с нарушениями углеводного обмена.

**Ключевые слова:** метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, урсодезоксихолевая кислота, FGF21, инсулинорезистентность.

**Для цитирования:** Мурашева А.В., Михайлова А.А., Погосян К.А., Головатюк К.А., Фукс О.С., Каронова Т.Л. Взаимосвязь метаболически ассоциированной жировой болезни печени и нарушений углеводного обмена: современные представления о патогенезе и лечении. FOCUS Эндокринология. 2024; 5(3): 64–71. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-08



## The interplay of metabolically associated fatty liver disease and carbohydrate metabolism disorders: Current understanding of pathogenesis and treatment

Murasheva A.V., Mikhailova A.A., Pogosian K.A., Golovatyuk K.A., Fuks O.S., Karonova T.L.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) is a chronic, non-infectious condition associated with metabolic disorders, including type 2 diabetes mellitus. This review describes current understanding of the MAFLD pathogenesis and its relationship to impaired carbohydrate metabolism, particularly the role of insulin resistance, dysregulated autophagy, and other factors contributing to disease development. Furthermore, it analyzes existing therapeutic approaches to MAFLD management, including the use of ursodeoxycholic acid as an autophagy modulator, as well as various glucose-lowering medications, such as glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, and thiazolidinediones. Additionally, the pathogenetic role of fibroblast growth factor-21 in MAFLD development and the potential clinical application of FGF-21-based therapies are described. Thus, this overview reflects current knowledge regarding the pathogenesis and treatment of MAFLD, highlighting the necessity of a comprehensive approach to managing this condition in the context of its strong association with impaired carbohydrate metabolism.

**Keywords:** nonalcoholic fatty liver disease, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, ursodeoxycholic acid, FGF21, insulin resistance.

**For citation:** Murasheva A.V., Mikhailova A.A., Pogosian K.A., Golovatyuk K.A., Fuks O.S., Karonova T.L. The interplay of metabolically associated fatty liver disease and carbohydrate metabolism disorders: Current understanding of pathogenesis and treatment. FOCUS Endocrinology. 2024; 5(3): 64–71. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-3-08

## Введение

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), ранее известная как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), – распространенное хроническое заболевание печени [1, 2]. В настоящее время около 25% взрослого населения имеют патологию печени в рамках МАЗБП, из них у 10% через 10–20 лет после верификации диагноза развиваются осложнения, включая гепатоцеллюлярную карциному и печеночную недостаточность, в том числе терминальную, требующую выполнения трансплантации печени [1].

В 2023 г., учитывая тесные взаимосвязи между НАЖБП и метаболическими нарушениями (ожирение, сахарный диабет 2 типа (СД2)), внесены коррективы в номенклатуру, а именно предложена замена названия НАЖБП на МАЗБП [3]. МАЗБП характерна для 80% больных с ожирением, а у пациентов с СД2, по данным различных источников, встречается в 47,3–63,7% случаев [4]. В то же время у больных СД2 наличие МАЗБП выступает дополнительным фактором риска развития печеночных осложнений [2, 4].

В настоящем обзоре суммированы современные представления о двусторонней ассоциации между МАЗБП и нарушениями углеводного обмена (НУО) в контексте их патогенеза и лечения.

## Классические представления о патогенезе МАЗБП

Хорошо известно, что первичным звеном патогенеза МАЗБП является висцеральное ожирение с формированием стеатоза печени [2]. Стеатоз, в свою очередь, способствует макрофагальной инфильтрации печеночной ткани, а возникшее хроническое воспаление приводит к инсулинорезистентности. Значимую роль в этом процессе играет активация воспалительного пути ИКК $\beta$ /NF $\kappa$ B, в результате которого фенотип печеночных макрофагов меняется на провоспалительный. Появление пула M1-поляризованных макрофагов и активация Toll-подобных рецепторов усиливают синтез провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкинов 6 и 12) [1]. Дополнительно активируется печеночный липонеогенез, а на фоне существующей инсулинорезистентности интенсифицируются процессы внепеченочного липолиза и доставки свободных жирных кислот (СЖК) в гепатоциты [2]. На фоне избыточного накопления СЖК в печени в условиях хронического воспаления происходит образование липотоксичных липидов, вызывающих оксидативный стресс и стресс эндоплазматического ретикулума, вследствие чего интенсифицируются процессы апоптоза, воспаления и фиброза, которые вызывают развитие неалкогольного стеатогепатита [1]. Таким образом, доминирующие патологические процессы в печени при МАЗБП – хроническое воспаление и фиброз. Необходимо отметить, что именно

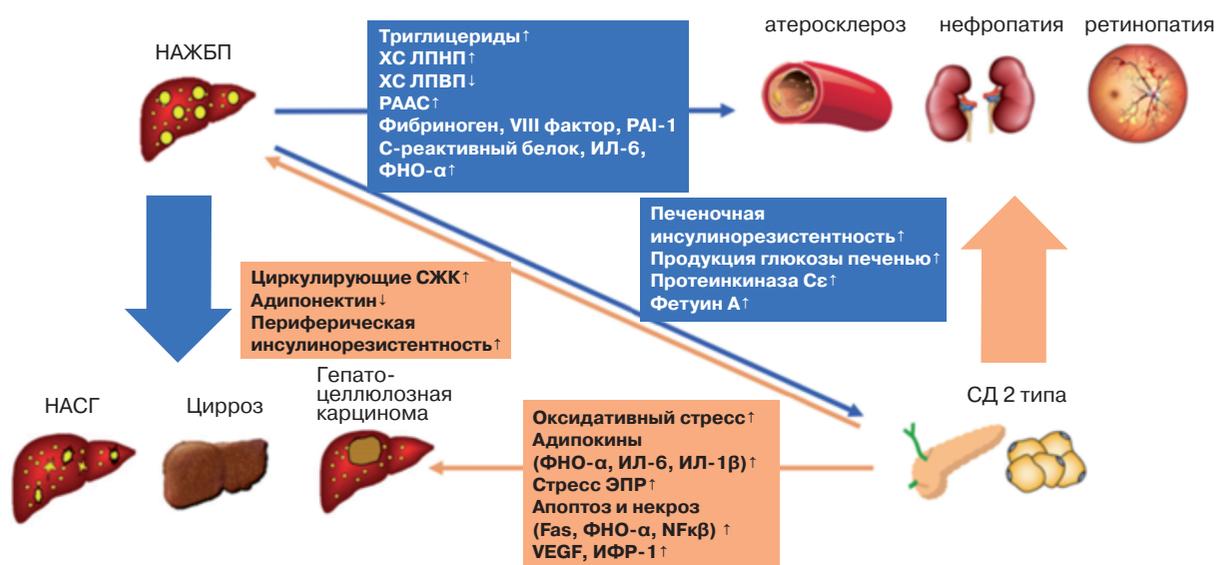
наличие хронического воспаления при МАЗБП, ассоциированного с наличием инсулинорезистентности, часто предшествует развитию СД2 [4].

## МАЗБП и нарушения углеводного обмена: есть ли патогенетическая связь?

Длительное время считалось, что МАЗБП и НУО являются двумя патологиями, которые сосуществуют в рамках метаболического синдрома, но при этом патогенетически не связаны друг с другом. Однако в последние годы эта парадигма изменилась. Накапливается все больше данных о том, что МАЗБП может выступать своеобразным «первым» звеном формирования НУО посредством вовлечения системы протеинкиназы С, развития «печеночной» инсулинорезистентности и усиления продукции глюкозы печенью. Так, активно изучаются молекулярные механизмы, которые лежат в основе формирования НУО, ассоциированных с МАЗБП [4]. В настоящее время известно о накоплении диацилглицерина в гепатоцитах на фоне развития стеатоза, что активизирует протеинкиназу эпсилон и способствует снижению функциональной активности инсулинового рецептора 1 типа [4]. Вместе с тем существуют и другие, менее изученные механизмы формирования инсулинорезистентности при МАЗБП [4]. В частности, развитие гипертриглицеридемии, повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также накопление провоспалительных факторов (С-реактивного белка, интерлейкина 6, фактора некроза опухоли-альфа), характерных для МАЗБП, могут представлять собой самостоятельные факторы риска поражения крупных и мелких сосудов с дальнейшим развитием хронических осложнений, характерных для СД2 (рис. 1).

Наконец, в последние годы появляются исследования, свидетельствующие в пользу того, что и СД2 может провоцировать развитие МАЗБП через увеличение концентрации циркулирующих СЖК, снижение уровня адипонектина и периферическую инсулинорезистентность [5]. Возможность взаимного влияния МАЗБП и СД2 приобретает особую актуальность в связи с данными, обобщенными в метаанализе 2022 г., где было показано, что сочетание этих двух патологий повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, хронической болезни почек, а также общей и сердечно-сосудистой смертности [6].

Необходимо отметить, что МАЗБП не только может рассматриваться как фактор риска и звено патогенеза СД2, но и представлять собой независимый фактор риска развития предиабета. Так, было показано, что наличие МАЗБП повышает вероятность развития предиабета в течение 7 лет даже при нормальных параметрах углеводного обмена [7], а сочетание



**Рисунок 1.** Взаимосвязь патогенеза метаболически ассоциированной жировой болезни печени и СД2. НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ – неалкогольный стеатогепатит; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; PAI-1 – ингибитор активатор плазминогена 1 типа; ИЛ – интерлейкин; ФНО – фактор некроза опухоли-альфа; NFκβ – нейротрофический фактор κβ; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1.

предиабета с МАЖБП увеличивает риск развития СД2 в 1,8 раза [8].

Как говорилось выше, инсулинорезистентность – одно из ключевых звеньев патогенеза МАЖБП. При этом накопление жира внутри адипоцитов не всегда наблюдается на фоне избыточной массы тела или ожирения. Отдельную категорию представляют собой пациенты с МАЖБП с нормальной массой тела. У них выраженность инсулинорезистентности незначительно уступает таковой у людей с ожирением и МАЖБП. Как следствие, у худых пациентов с МАЖБП активно представлена компенсаторная гиперинсулинемия, коррелирующая со степенью снижения чувствительности тканей к инсулину, которая по классическому сценарию в исходе может приводить к снижению инсулин-секреторной функции бета-клеток. Необходимо подчеркнуть, что данный сценарий может развиваться даже у лиц без НУО [9].

Все это свидетельствует в пользу того, что МАЖБП и НУО следует рассматривать как две тесно патогенетически связанные патологии, взаимно провоцирующие и утяжеляющие течение друг друга.

### Роль нарушения процесса аутофагии в патогенезе МАЖБП

Подчеркивая двусторонние взаимосвязи между МАЖБП и НУО, нельзя не отметить такой типовой регуляторный процесс, как аутофагия, при котором избыточные для клетки вещества и структуры доставляются внутрь ее лизосом и подвергаются в них деградации. Этот процесс протекает в норме в различных органах и тканях, в том числе в гепатоцитах, где аутофагия СЖК, носящая название липофагии, препятствует их избыточному внутриклеточному накоплению [10]. При МАЖБП физиологический процесс аутофагии нару-

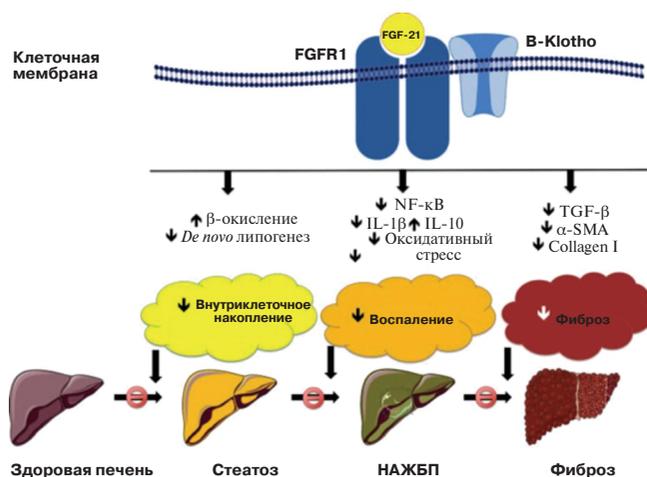
шается. Накапливающиеся внутри гепатоцитов СЖК вызывают активацию цитокинов и хемокинов, то есть провоцируют развитие и поддержание асептического воспаления, приводя к накоплению свободных радикалов и усиливая перекисное окисление липидов, а также оксидативный стресс. Дополнительно к негативным последствиям избыточного отложения СЖК в гепатоцитах можно отнести и усиление фиброгенеза [11].

Следует добавить, что нарушение аутофагии имеет место при других патологиях, сопровождающихся синдромом инсулинорезистентности, в частности, при ожирении и СД2 [12], и даже может играть определенную роль в развитии осложнений СД [13]. В частности, получены данные о том, что нарушение аутофагии в ткани поджелудочной железы может быть звеном патогенеза СД2 [14]. Следовательно, в настоящее время нарушение аутофагии, вероятно, целесообразно рассматривать как патологический процесс, принимающий участие в патогенезе как МАЖБП, так и НУО.

### Нарушение сигналинга FGF-21 – новое патогенетическое звено МАЖБП

Говоря о патогенезе МАЖБП, нельзя не обратить внимание на такой новый метаболический регулятор, как фактор роста фибробластов-21 (FGF-21). На сегодняшний день абсолютный или относительный дефицит FGF-21 в сочетании с резистентностью его рецепторного аппарата считается ключевым патогенетическим звеном формирования и прогрессирования МАЖБП. Хорошо известно, что открытый в 2000 г. FGF-21 является представителем эндокринного подсемейства факторов роста фибробластов – группы сигнальных молекул, играющих важную роль в процессах развития, восстановления и метаболизма клеток. Учи-

тывая, что синтез FGF21 наиболее активно происходит в печени, этот белок рассматривается в качестве гепатокина, обладающего многочисленными плейотропными эффектами. [15] Взаимодействие FGF21 с трансмембранным кофактором  $\beta$ -klotho активирует тирозинкиназные рецепторы FGFR, что, в свою очередь, влечет за собой индукцию канонических молекулярных путей (RAS-MAPK, PI3K-AKT, PLC $\gamma$ , а также STAT) [16]. Эффекты сигналинга FGF-21 ассоциированы не только с улучшением чувствительности тканей к инсулину за счет увеличения поглощения глюкозы в скелетных мышцах и бурой жировой ткани, но и с влиянием на классические звенья вышеуказанных аспектов патогенеза МАЖБП: уменьшения  $\beta$ -окисления СЖК, а также снижения *de novo* липогенеза в печени. Вдобавок к этому FGF-21 также способен снижать печеночное воспаление, подавляя сигнальный путь NF- $\kappa$ B, что может вызывать уменьшение уровня провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина 1 $\beta$ ) и повышение уровней противовоспалительных цитокинов (например, интерлейкина 10). Ранее опубликованные данные также указывают на то, что FGF-21 может уменьшать уровень окислительного стресса и стресса эндоплазматического ретикула в печени, а также потенциально снижать процессы образования фиброзной ткани за счет подавления экспрессии TGF- $\beta$ ,  $\alpha$ -SMA и коллагена I типа в печени [17]. Предполагаемый механизм действия FGF-21 в отношении развития МАЖБП представлен на рисунке 2.



**Рисунок 2.** Механизм действия FGF-21 в печени. FGFR1 – рецептор фактора роста фибробластов 1; FGF-21 – фактор роста фибробластов-21;  $\beta$ -Klotho – трансмембранный кофактор  $\beta$ -Klotho; NF- $\kappa$ B – транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B; IL-1 $\beta$  – интерлейкин-1бета; IL-10 – интерлейкин-10; TGF- $\beta$  – трансформирующий фактор роста бета;  $\alpha$ -SMA – альфа-SMA; Collagen I – коллаген I тип. Адаптировано из [15]

Дополнительно результаты немногочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют, что при МАЖБП наблюдается повышение экспрессии FGF21 в гепатоцитах как на различных животных моделях, так и у людей. Как отмечалось выше, вероятно, это происходит в качестве компенсаторного механизма для противодействия

накоплению липидов в печени. В случае постепенного прогрессирования стеатогепатоза в стеатогепатит возможно возникновение резистентности рецепторного аппарата к воздействию FGF21 или относительный дефицит последнего, что, в свою очередь, может приводить к дальнейшему усугублению течения МАЖБП вплоть до развития фиброза [16].

### Роль дефицита витамина D в патогенезе МАЖБП

Новой областью исследований является изучение связи развития и тяжести течения МАЖБП с уровнем обеспеченности витамином D, недостаточность и дефицит которого, несмотря на проводимые профилактические мероприятия, встречаются примерно у 70–80% жителей России [18]. Как известно, основная функция витамина D заключается в регуляции фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма костей. При этом результаты исследований последних лет подтвердили его участие в модуляции ряда метаболических и иммунно-воспалительных процессов. Хорошо известно, что недостаточность витамина D тесно связана с развитием заболеваний, ассоциированных с инсулинорезистентностью, – предиабета, СД2, метаболического синдрома, а также служит фактором риска различных сердечно-сосудистых событий. У больных МАЖБП установлено преобладание дефицита витамина D с прогрессирующим снижением уровня 25(OH)D в сыворотке крови среди пациентов с выраженным фиброзом, стеатогепатитом и циррозом печени. Наряду с этим продемонстрирована обратная корреляционная связь экспрессии рецептора витамина D (VDR) в печени с тяжестью стеатоза и лобулярным воспалением при гистологическом исследовании печени. Частично высокую встречаемость дефицита витамина D можно объяснить его депонированием в жировой ткани, особенностями образа жизни и питания с низким содержанием нутриента. Однако только наличие ожирения не объясняет факт распространенности дефицита витамина D и у больных МАЖБП с нормальным индексом массы тела, в связи с чем продолжается изучение причинно-следственных связей низкой обеспеченности этим витамином у больных с МАЖБП. Потенциальное участие оси витамин D/VDR в патогенезе и прогрессии МАЖБП было изучено в ряде экспериментальных исследований при сопоставлении опосредованных витамином D эффектов с ключевыми процессами, вызывающими стеатоз печени, воспаление и фиброз. Было доказано, что витамин D снижает инсулинорезистентность периферических тканей и гепатоцитов, в том числе за счет VDR-опосредованной активации ядерного фактора гепатоцитов 4 $\alpha$ , а также влияет на продукцию адипонектина и воспалительную реакцию в адипоцитах. Кроме того, витамин D ингибирует пролиферацию звездчатых клеток печени, экспрессию профибротических факторов (например, трансформирующего фактора роста- $\beta$ ), подавляет синтез провоспалительных цитокинов, тканевых ингибиторов металлопротеиназы-1,

резистина и  $\alpha$ -актина гладких мышц, а также вовлечен в модуляцию кишечной микробиоты. Результаты исследований указывают на увеличение риска возникновения МАЖБП на 20–30% при дефиците витамина D, в то же время данные интервенционных исследований с использованием препаратов витамина D в разных схемах, дозах (включая насыщающую терапию) и формах остаются неоднозначными. По данным метаанализов, преимущественно отмечен положительный эффект такой терапии в отношении метаболизма глюкозы -инсулина, ферментов печени и уровня триглицеридов без влияния на процент печеночного жира, инструментальные и гистологические маркеры повреждения печени и/или фиброза [19]. Таким образом, наряду с рекомендациями по модификации образа жизни и специфической терапии МАЖБП, текущие данные во многом свидетельствуют о потенциальной роли витамина D в регуляции метаболизма, уменьшении воспаления и протекции от цирроза печени. При этом необходимы дополнительные исследования для уточнения эффективности препаратов витамина D.

### Эффективность сахароснижающей терапии в отношении МАЖБП

Как известно, здоровое и сбалансированное питание, коррекция массы тела и достаточная физическая активность служат главными и общепринятыми методами профилактики и лечения МАЖБП. Однако только лишь путь модификации образа жизни редко используется в реальной клинической практике. Поскольку наличие ожирения, инсулинорезистентности, СД2 неотделимы от патогенеза МАЖБП, растущий интерес представляет применение препаратов, повышающих чувствительность клеток к инсулину, – инсулиносенситайзеров, а именно бигуанидов (метформина) и тиазолидиндионов (пиоглитазона). Результаты ранее проведенных исследований *in vitro* и *in vivo* показали вклад метформина в уменьшении накопления триглицеридов и синтеза СЖК *de novo* в печени, а также в снижение хронического воспаления. Так, данные метаанализа 2021 г. показали положительное влияние этого лекарственного средства на уровень трансминаз, общего холестерина, триглицеридов и индексы инсулинорезистентности независимо от гликемического контроля [20]. Однако на сегодняшний день также получены данные о неэффективности метформина у больных МАЖБП, в связи с чем остается спорным вопрос его использования в комплексной терапии, в первую очередь у больных без НУО [2].

Другим представителем инсулиносенситайзеров и, вероятно, более перспективным средством в отношении МАЖБП является пиоглитазон, плейотропные эффекты которого заключаются в снижении уровня СЖК, уменьшении резистентности к инсулину в печени, жировой ткани и мышцах, а также супрессии глюконеогенеза. Несмотря на то что пиоглитазон вызывает дифференцировку преадипоцитов в адипоциты, тем са-

мым потенциально способствуя увеличению массы тела, на фоне его применения наблюдается перераспределение липидов из висцерального депо в подкожное. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о способности пиоглитазона снижать концентрацию аспартаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), а также улучшать гистологическую картину, в том числе с замедлением фиброгенеза. Необходимо подчеркнуть, что известный спектр возможных побочных эффектов, сопряженных с длительной терапией тиазолидиндионами, нередко ограничивает их использование в клинической практике, несмотря на результаты метаанализов, демонстрирующих безопасность и эффективность пиоглитазона при лечении пациентов с фиброзом печени [21].

Результаты исследований последних лет говорят о том, что наиболее выраженными и комплексными плейотропными эффектами среди сахароснижающих препаратов обладают ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). Так, для этих двух классов лекарственных средств доказан кардио- и нефропротективный эффект, и все больше накапливается сведений об их нейротропном влиянии в виде снижения риска инсульта [22]. Дополнительно появились исследования, свидетельствующие о позитивном эффекте иНГЛТ-2 и арГПП-1 в отношении течения МАЖБП. Так, Mantovani А. и соавт. установили способность иНГЛТ-2 оказывать влияние на такие суррогатные маркеры, как концентрация АЛТ и ГГТП в сыворотке крови. Также появились доказательства того, что иНГЛТ-2 прямо и опосредованно, через снижение массы тела, способны уменьшать выраженность стеатоза печени [23]. Наконец, имеются данные о способности этого класса препаратов улучшать гистологическую структуру гепатоцитов и супрессировать фиброгенез, что сейчас рассматривается, скорее, как класс-эффект, нежели как препарат-эффект [24].

Действие другого современного класса сахароснижающих препаратов, арГПП-1, в отношении МАЖБП, опосредованное их способностью эффективно снижать массу тела, реализуется в уменьшении уровня триглицеридов и улучшении ультрасонографических характеристик печени [25]. Появляются и данные о способности арГПП-1 подавлять внутрипеченочное накопление жира. Все вышеперечисленные свойства описаны для различных представителей этой группы лекарственных средств и, вероятно, также являются класс-эффектом, однако наиболее часто положительное влияние на печень в виде улучшения гистологической структуры и снижения фиброза ассоциировано с применением инъекционной формы семаглутида [26, 27].

### Патогенетическая терапия МАЖБП

В соответствии с принятыми на сегодняшний день клиническими рекомендациями в качестве одного из основных вариантов патогенетической терапии

МАЗБП может рассматриваться применение урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) [28]. Известно, что УДХК стимулирует 5'-аденозинмонофосфат-активированную протеинкиназу – фермент, участвующий в поглощении и окислении СЖК и глюкозы [29, 30]. Таким образом активируются процессы аутофагии в гепатоците, которые играют ключевую роль в патогенезе МАЗБП. Данные проведенных рандомизированных клинических исследований показали высокую эффективность УДХК (Урсосан) в уменьшении стеатоза печени, что проявлялось в снижении такого показателя, как Fatty liver index (FLI). Терапия УДХК в течение 6 мес. вызвала достоверное снижение FLI с 87,7 до 74,4 балла [31]. Результаты открытого сравнительного исследования СФЕРА, оценивавшего эффективность модификации образа жизни (в виде диеты и аэробных физических нагрузок) в комбинации с приемом Урсосана, продемонстрировала уменьшение проявлений инсулинорезистентности, дислипидемии, а также фиброза печени у больных с МАЗБП [32].

В 2022 г. были опубликованы результаты прямого сравнительного исследования эффективности УДХК и иНГЛТ-2 (эмпаглифлозина) у пациентов с МАЗБП и СД2. Авторами был сделан вывод, что оба препарата сопоставимо снижают уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов. При этом только терапия

УДХК, но не эмпаглифлозином, приводила к нарастанию холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПВП). Кроме того, оба препарата показали позитивный эффект в отношении улучшения показателя FIB-4, который в настоящее время признан основным расчетным методом оценки риска наличия фиброза печени у пациента. Таким образом, установлено, что УДХК сопоставима с эмпаглифлозином в способности уменьшать проявления фиброза в печени [33].

Важно также отметить, что терапия УДХК, улучшая процессы аутофагии на уровне гепатоцитов, оказывает значимое влияние на экстрагепатические метаболические параметры, в частности, параметры углеводного и липидного обмена. Так, совместное применение Урсосана и статинов повышает эффективность гиполлипидемической терапии в 1,5 раза в отношении снижения уровня общего холестерина и в 2 раза – в плане уменьшения ХС ЛПНП. При этом УДХК обеспечивает высокую безопасность терапии статинами, уменьшая концентрацию АЛТ, АСТ, маркеров холестаза ГГТП и щелочной фосфатазы [34]. Более того, УДХК положительно влияет на углеводный обмен, уменьшая уровень глюкозы плазмы натощак и гликированного гемоглобина, а также выраженность гиперинсулиемии. [35].

Таким образом, УДХК может рассматриваться в качестве патогенетической терапии МАЗБП, улуч-



## ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАЖБП И АССОЦИИРОВАННЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Подобно диете\* способствует извлечению печени от лишнего жира<sup>1-3</sup>

- ✓ Активирует аутофагию<sup>4</sup>
- ✓ Способствует уменьшению воспаления, профилактике фиброза и рака печени<sup>1,2</sup>
- ✓ Способствует нормализации липидного и углеводного обмена, снижению кардиометаболических рисков НАЖБП<sup>1-3</sup>



\* Эффективной признана средиземноморская диета, а также гипокалорийная диета (дефицит 500 ккал/день от физиологического)<sup>5</sup> \*\* Пример приема. 1. Полная информация по лекарственному препарату содержится в инструкциях по медицинскому применению № П-№(0030333)-(P)-RU от 17.08.2023 (Урсосан®), ЛП-№(003655)-(P)-RU от 10.11.2023 (Урсосан® Форте). 2. Маевская М.В., Надинская М.Ю. и др. Влияние урсодезоксихолиевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2019; 29 (6): 22–9. 3. Sánchez-García A et al. Effect of ursodeoxycholic acid on glycaemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Pharmacol Res. 2018 Sep;135:144–149. 4. Wu, Pengbo, и др. «Ursodeoxycholic Acid Alleviates Nonalcoholic Fatty Liver Disease by Inhibiting Apoptosis and Improving Autophagy via Activating AMPK». Biochemical and Biophysical Research Communications, т. 529, вып. 3, август 2020 г., сс. 834–38. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.128>. 5. Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. М.В. Маевская, Ю.В. Котовская, В.Т. Ивашкин, О.Н. Ткачева, Е.А. Трошина, М.В. Шестакова, В.В. Бредер, Н.И. Гейландова, В.Л. Доцицин, Е.Н. Дудинская, Е.Е. Ершова, Х.Б. Кодзоева, К.А. Кошилова, Н.В. Корочанская, А.Ю. Майоров, Е.Е. Мишина, М.Ю. Надинская, И.Г. Никитин, Н.В. Погосова, А.И. Тарзиманова, М.Ш. Шамхалова. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ. 2022; 94 (2).



вес пациента  
80–100 кг\*\*



2 таблетки  
Урсосан® Форте



в 2-3 приема,  
запивать водой



курс приема  
10–15 мг/кг веса

Уполномоченный представитель держателя РУ в РФ: АО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д. 15, стр. 1, эт. 4, пом. 4.  
Тел.: +7 (495) 664-44-11, +7 (929) 546-90-29; info@promedcs.ru

[www.ursosan.ru](http://www.ursosan.ru)  
**PRO.MED.CS**  
Praha a.s.

Реклама

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

шающей процесс аутофагии. При этом обладает как «печеночными» эффектами, положительно влияя на суррогатные маркеры цитолиза и холестаза, а также на гистологическую структуру гепатоцитов, так и «внепеченочным» действием, улучшая параметры углеводного и липидного обмена.

Для оптимизации лечения метаболических нарушений в настоящее время активно проводятся поиск и разработка новых терапевтических подходов и стратегий. Ранее описанные эффекты FGF21 в отношении МАЖБП вызвали активный интерес со стороны исследователей, что в итоге привело к созданию лекарственных средств на основе FGF21. Принимая во внимание тот факт, что нативный FGF21 непригоден для клинического использования из-за его фармакокинетических и биофизических особенностей, в настоящее время разработаны некоторые аналоги FGF21 длительного действия, а также моноклональные антитела к комплексам рецепторов FGFR1- $\beta$ -klotho. Ряд препаратов FGF21 прошел ранние фазы клинических исследований у пациентов с ожирением, СД2 и МАЖБП [36]. В настоящее время продолжаются клинические исследования II и III фаз, изучающие влияние такого препарата, как Пегозафермин (аналога FGF21), в различных дозировках на течение МАЖБП и тяжелой гипертриглицеридемии Так, Bhatt DL. и соавт. было выявлено значимое снижение жировой фракции в печени по данным МРТ по сравнению с плацебо (-42,2% пегозафермин, -8,3% плацебо; 95% ДИ: -60,9%, -8,7%;  $p = 0,012$ ) на фоне введения аналога Пегозафермина [37]. Помимо этого, зарегистрировано исследование, посвященное оцен-

ке эффективности и безопасности комбинированной терапии МАЖБП с использованием аналога FGF21 (NNC0194-499) и семаглутида [38]. Необходимо заметить, что, несмотря на положительные предварительные результаты и позитивное влияние этих препаратов на показатели жесткости и биомаркеры фиброза печени, их долгосрочное влияние на морфологию и клинические исходы МАЖБП диктует необходимость проведения дополнительных исследований.

## Заключение

Таким образом, МАЖБП представляет собой хроническое неинфекционное заболевание, тесно ассоциированное с другими метаболическими нарушениями, включая нарушения углеводного обмена, которые имеют общие звенья патогенеза и взаимно утяжеляют друг друга. К ключевым патогенетическим аспектам развития МАЖБП относятся инсулинорезистентность и нарушение аутофагии, однако обсуждаются и другие факторы, принимающие активное участие в формировании стеатоза и фиброза печени. В настоящее время показано, что препараты УДХК (Урсосан) как модуляторы процесса аутофагии, а также некоторые классы сахароснижающих препаратов обладают патогенетическим и плейотропным эффектом в отношении печени, профилируя и замедляя развитие МАЖБП. В качестве таких препаратов могут рассматриваться аргПП-1, иНГЛТ-2 и тиазолидиндионы, а к перспективным терапевтическим стратегиям можно отнести применение агонистов FGF-21 в рамках моно- или комбинированной терапии.

## Литература/References

- Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021; 397(10290): 2212–24. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.
- Киселева Е.В., Демидова Т.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа: проблема сопряженности и этапности развития. *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(3): 313–319. doi: 10.14341/omet12758.
- Kanwal F, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Rinella ME. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Update and impact of new nomenclature on the American Association for the Study of Liver Diseases practice guidance on nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2024; 79(5): 1212–19. doi: 10.1097/HEP.0000000000000670.
- Lonardo A, Lugari S, Ballestri S et al. A round trip from nonalcoholic fatty liver disease to diabetes: Molecular targets to the rescue? *Acta Diabetol*. 2019; 56(4): 385–96. doi: 10.1007/s00592-018-1266-0 5.
- Xia MF, Bian H, Gao X. NAFLD and diabetes: Two sides of the same coin? Rationale for gene-based personalized NAFLD treatment. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 877. doi: 10.3389/fphar.2019.00877.
- Ng CH, Chan KE, Chin YH et al. The effect of diabetes and prediabetes on the prevalence, complications and mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2022; 28(3): 565–74. doi: 10.3350/cmh.2022.0096.
- Zelber-Sagi S, Lotan R, Shibolet O et al. Non-alcoholic fatty liver disease independently predicts prediabetes during a 7-year prospective follow-up. *Liver Int*. 2013; 33(9): 1406–12. doi: 10.1111/liv.12200 8.
- Lee J, Cho YK, Kang YM et al. The Impact of NAFLD and Waist Circumference Changes on Diabetes Development in Prediabetes Subjects. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 17258. doi: 10.1038/s41598-019-53947-z 9.
- Gastaldelli A, Cusi K. From NASH to diabetes and from diabetes to NASH: Mechanisms and treatment options. *JHEP Rep*. 2019; 1(4): 312–28. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.07.002 10.
- Mei S, Ni HM, Manley S et al. Differential roles of unsaturated and saturated fatty acids on autophagy and apoptosis in hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011; 339(2): 487–98. doi: 10.1124/jpet.111.184341.
- Parry SA, Rosqvist F, Mozes FE et al. Intrahepatic fat and postprandial glycemia increase after consumption of a diet enriched in saturated fat compared with free sugars. *Diabetes Care*. 2020; 43(5): 1134–41. doi: 10.2337/dc19-2331.
- Jakubek P, Pakula B, Rossmeisl M et al. Autophagy alterations in obesity, type 2 diabetes, and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: the evidence from human studies. *Intern Emerg Med*. 2024; 19(5): 1473–91. doi: 10.1007/s11739-024-03700-w 13.
- Bhattacharya D, Mukhopadhyay M, Bhattacharyya M, Karmakar P. Is autophagy associated with diabetes mellitus and its complications? A review. *EXCLI J*. 2018; 17: 709–20. doi: 10.17179/excli2018-1353.
- da Cruz LL, Vesentini G, Sinzato YK et al. Effects of high-fat diet-induced diabetes on autophagy in the murine liver: A systematic review and meta-analysis. *Life Sci*. 2022; 309: 121012. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121012 15.
- Raptis DD, Mantzoros CS, Polyzos SA. Fibroblast growth factor-21 as a potential therapeutic target of nonalcoholic fatty liver disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2023; 19: 77–96. doi: 10.2147/TCRM.S352008.
- Tucker B, Li H, Long X et al. Fibroblast growth factor 21 in non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2019; 101: 153994. doi: 10.1016/j.metabol.2019.15399417.
- Tanaka N, Takahashi S, Zhang Y et al. Role of fibroblast growth factor 21 in the early stage of NASH induced by methionine- and choline-deficient diet. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1852(7): 1242–52. doi: 10.1016/j.bbdis.2015.02.012.
- Каронова Т.Л., Головатюк К.А., Михайлова А.А. с соавт. Результаты третьего этапа первого российского многоцентрового неинтервенционного регистра исследования по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых. *Остеопороз и остеопатии*. 2023; 26(1): 13–23. doi: 10.14341/osteo12964.
- Barchetta I, Cimini FA, Cavallo MG. Vitamin D and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD): An update. *Nutrients*. 2020; 12(11): 3302. doi: 10.3390/nu12113302.
- Pinyopornpanish K, Leerapun A, Pinyopornpanish K, Chattipakorn N. Effects of metformin on hepatic steatosis in adults with nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: Insights from the cellular to patient levels. *Gut Liver*. 2021; 15(6): 827–40. doi: 10.5009/gnl20367.
- Zachou M, Flevari P, Nasiri-Ansari N et al. The role of anti-diabetic drugs in NAFLD. Have we found the Holy Grail? A narrative review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2024; 80(1): 127–50. doi: 10.1007/500228-023-03586-1.
- Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M et al. GLP-1 receptor agonists vs. SGLT-2 inhibitors: The gap seems to be leveling off. *Cardiovasc Diabetol*. 202; 20(1): 205. doi: 10.1186/s12933-021-01400-9.
- Mantovani A, Petracca G, Csermely A et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolites*. 2020; 11(1): 22. doi: 10.3390/metabo11010022.

24. Dokmak A., Almqadadi M., Trivedi H., Krishnan S. Rise of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2019; 11(7): 562–73. doi: 10.4254/wjh.v11.i7.562.
25. Mantovani A, Petracca G, Csermely A et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolites.* 2020; 11(1): 22. doi: 10.3390/metabo11010022.
26. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K et al. A Placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021; 384(12): 1113–24. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.
27. Abdelmalek MF, Armstrong MJ. Semaglutide 2–4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: A randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023; 8(6): 511–22. doi: 10.1016/S2468-1253(23)00068-7.
28. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С. и соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022; 32(4): 104–140. doi: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140.
29. Panzitt K., Fickert P., Wagner M. Regulation of autophagy by bile acids and in cholestasis – CholestoPHAGY or CholeSTOPagy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2021; 1867(2): 166017. doi: 10.1016/j.bbdis.2020.166017.
30. Wu P, Zhao J, Guo Y. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 529(3): 834–38. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.128.
31. Nadinskaia M, Maevskaya M, Ivashkin V et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with non-alcoholic 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., Неймина Т.В. с соавт. Плейотропные эффекты урсodeоксихолевой кислоты при неалкогольной жировой болезни печени и метаболическом синдроме. *Consilium Medicum.* 2019; 21(8): 65–70. doi: 10.26442/20751753.2019.8.190365.
33. Elhini SH, Wahsh EA, Elberry AA et al. The impact of an SGLT2 inhibitor versus ursodeoxycholic acid on liver steatosis in diabetic patients. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022; 15(12): 1516. doi: 10.3390/ph15121516.
34. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю. с соавт. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсodeоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив.* 2014; 86(12): 48–52. doi: 10.17116/terarkh2014861248-52.
35. Sanchez-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; 135: 144–49. doi: 10.1016/j.phrs.2018.08.008.
36. Filtz A, Parihar S, Greenberg GS, Park CM et al. New approaches to triglyceride reduction: Is there any hope left? *Am J Prev Cardiol.* 2024; 18: 100648. doi: 10.1016/j.ajpc.2024.100648.
37. Bhatt DL, Bays HE, Miller M et al. The FGF21 analog pegozafermin in severe hypertriglyceridemia: a randomized phase 2 trial. *Nat Med.* 2023; 29(7): 1782–92. doi: 10.1038/s41591-023-02427-z.
38. ClinicalTrials.gov registration: NCT0441186. Research study on whether a combination of 2 medicines (NNC0194 0499 and Semaglutide) works in people with non-alcoholic steatohepatitis (NASH); [ClinicalTrials.gov ID NCT05016882](https://clinicaltrials.gov/study/NCT05016882). Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05016882>.

**Финансирование:** исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

**Мурашева Анна Владимировна**, к.м.н., ст. науч. сотр. НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии, доцент каф. факультетской терапии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. ORCID: 0000-0003-3300-1280

\***Михайлова Арина Алексеевна**, мл. науч. сотр. НИЛ новой коронавирусной инфекции и пост-ковидного синдрома НИЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач-эндокринолог, аспирант кафедры эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. ORCID: 0000-0001-6066-3525.

**Погосян Карина Александровна**, мл. науч. сотр. НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. ORCID: 0000-0003-3300-1280

**Головатюк Ксения Андреевна**, лаборант-исследователь НИЛ новой коронавирусной инфекции и пост-ковидного синдрома НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НИЦМУ «Центр персонализированной медицины», врач-эндокринолог отделения эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. ORCID: 0000-0002-0651-7110

**Фуке Оксана Станиславовна**, лаборант-исследователь НИЛ новой коронавирусной инфекции и пост-ковидного синдрома НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НИЦМУ «Центр персонализированной медицины», аспирант кафедры эндокринологии, врач-эндокринолог консультативно-диагностического отделения для женщин Консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. ORCID: 0000-0003-0112-5027

**Каронова Татьяна Леонидовна**, д.м.н., заведующая НИЛ новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома НИЦМУ «Центр персонализированной медицины», главный научный сотрудник НИЛ клинической эндокринологии Института эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии ИМО ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России. 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2. ORCID: 0000-0002-1547-0123

\*Автор, ответственный за контакт с редакцией: [armikhaylova@yandex.ru](mailto:armikhaylova@yandex.ru)

**Рукопись получена** 10.09.2024. **Рецензия получена** 30.09.2024. **Принята к публикации** 04.10.2024.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests

**Anna V. Murasheva**, MD, C. Sci. (Med.), senior researcher, ass. prof., Almazov National Medical Research. 2 Akkuratova St., Moscow, 197341, Russia. ORCID: 0000-0003-3300-1280

**Arina A. Mikhailova**, MD, junior researcher, PhD student, Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratova St., Moscow, 197341, Russia. ORCID: 0000-0001-6066-3525

**Karina A. Pogosyan**, MD, junior researcher, Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratova St., Moscow, 197341, Russia. ORCID: 0000-0003-3300-1280

**Ksenia A. Golovatyuk**, MD, junior researcher, Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratova St., Moscow, 197341, Russia. ORCID: 0000-0002-0651-7110

**Oksana S. Fuks**, MD, junior researcher, PhD student, Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratova St., Moscow, 197341, Russia. ORCID: 0000-0003-0112-5027  
Tatiana L. Karonova, MD, D. Sci. (Med.), chief researcher at Clinical Endocrinology Laboratory, Almazov National Medical Research Centre. 2 Akkuratova St., Moscow, 197341, Russia. ORCID: 0000-0002-1547-0123

\*Corresponding author: [armikhaylova@yandex.ru](mailto:armikhaylova@yandex.ru)

**Received:** 10.09.2024. **Revision Received:** 30.09.2024. **Accepted:** 04.10.2024.