Место урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз / цирроз*

А.Н. Казюлин, д.м.н., проф.

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, г. Москва
ЦКБ № 2 им. НА. Семашко ОАО РЖД, г. Москва

Place of ursodeoxycholic acid in the therapy of non-alcoholic fatty liver disease at different stages: steatosis, steatohepatitis, fibrosis / cirrhosis

Kazyulin A.N.

Moscow State Medical Stomatological University n. a. A.I. Evdokimov, Central Clinical Hospital No.2 n. a. N.A. Semashko, Moscow, Russia

Резюме

В последние четверть века данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о неуклонном росте частоты развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) во всех странах мира среди различных групп населения, включая подростков и детей. НАЖБП описывается как патологическое состояние, которое характеризуется значительным отложением липидов в гепатоцитах или паренхиме печени у пациентов, в анамнезе которых нет упоминаний о злоупотреблении алкоголем. В обзоре приводятся последние актуальные данные по развитию, течению, диагностике НАЖБП. Большое внимание уделяется методам первичной и вторичной профилактики заболевания. Цель терапевтических мероприятий при НАЖБП состоит в том, чтобы, воздействуя на модифицируемые факторы риска, препятствовать развитию стеатоза, а при его наличии методами вторичной профилактики предотвратить исход стеатоза в неалкогольный стеатогепатит, цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному. Особое внимание уделяется применению препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Накопленные на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что УДХК представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия, что выражается в многофакторном воздействии на состояние печени. В свою очередь, препаратом выбора становится Урдокса (АО ФП «Оболенское», Россия), которая производится в соответствии с критериями GMP, характеризуется доказанной фармацевтической эквивалентностью и биоэквивалентностью с ведущими препаратами УДХК.

Ключевые слова: ***неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, профилактика, урсо- дезоксихолевая кислота, Урдокса.***

Summary

In the last quarter of a century, epidemiological studies have shown a steady increase in the incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in all countries of the world among various population groups, including adolescents and children. NAFLD is described as a pathological condition characterized by a significant lipid deposition in hepatocytes or liver parenchyma in patients who have no history of alcohol abuse. The review provides the latest relevant data on the development, course and diagnostics of NAFLD. Much attention is paid to the methods of primary and secondary prevention of the disease. The purpose of therapeutic measures in NAFLD is to prevent the development of steatosis, by affecting the modifiable risk factors, and in case of its presence to prevent the outcome of steatosis in non-alcoholic steatohepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma by using the secondary prevention methods. Particular attention is paid to the use of preparations of ursodeoxycholic acid (UDCA). The accumulated experimental and clinical data show that UDCA is a drug of pleiotropic action, which is expressed in its multifactorial effect on the liver. In turn, the drug of choice is Urdoksa (AF Obolenskoe, Russia), which is produced in accordance with GMP criteria, and has a proven pharmaceutical equivalence and bioequivalence with leading UDCA drugs.

Key words: ***non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatosis of the liver, non-alcoholic steatohepatitis, preventive measures, ursodeoxycholic acid, Urdoksa.***

Введение

Актуальность вопроса. В последние четверть века возрастающее внимание медицинской общественности к проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) обусловлено, прежде всего, данными эпидемиологических исследований, свидетельствующими о неуклонном росте ее частоты во всех странах среди различных групп населения, включая подростков и детей, что делает изучение патогенетических механизмов НАЖБП, выработку тактики диагностики и лечения данной патологии не только медицинской, но и социальной проблемой.

Обзоры. НАЖБП описывается как патологическое состояние, которое характеризуется значительным отложением липидов в гепатоцитах или паренхиме печени у пациентов, в анамнезе которых нет упоминаний о злоупотреблении алкоголем. Спектр проявлений НАЖБП — от простого стеатоза, некротическо-воспалительных нарушений неалкогольного стеатогепатита до фиброза, цирроза и рака печени [1, 2]. Неалкогольный стеатоз печени (НАСП) характеризуется избыточным накоплением жира в ткани печени (>3% от массы органа) с развитием жировой дистрофии гепатоцитов. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) отличается наличием воспалительной инфильтрации, очагов повреждения гепатоцитов (некроза, апоптоза) и фиброза в окружении стеатоза. Цирроз печени — финальная

*Впервые статья была опубликована в журнале РМЖ. Гастроэнтерология. № 17. С. 1248–1257 в 2017 году.

стадия заболевания с выраженным фиброзом, наличием узлов регенерации и нарушением архитектоники печени.

Этиология и патогенез НАЖБП. Патогенез НАЖБП является сложным, многофакторным процессом. Он наиболее тесно связан с висцеральным ожирением, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, метаболическим синдромом (МС). В 1998 г. британские исследователи C. P. Day и O. F. James для объяснения патогенеза НАЖБП предложили теорию «двух ударов», рассматривая в качестве «первого удара» стеатоз, а «второго удара» — стеатогепатит [3]. В настоящее время накопленные данные позволили разработать теорию «множественных параллельных ударов», в соответствии с которой патогенез НАЖБП является результатом воздействия на ткань печени разнообразных факторов (свободных жирных кислот, цитокинов, адипокинов, липополисахарида бактерий) на фоне оксидативного стресса [4, 5].

В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах вследствие нарушения баланса между их синтезом и утилизацией [6]. Потенциальные патофизиологические механизмы развития НАЖБП включают следующие процессы: повреждение митохондрий продуктами бета-пероксисомного окисления жирных кислот; повышение синтеза эндогенных жирных кислот или снижение высвобождения и утилизации их из печени; нарушение высвобождения триглицеридов из клеток печени в форме липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [7].

В качестве главного звена механизма развития НАЖБП рассматриваются инсулинорезистентность и изменение профиля гормонов — регуляторов жирового обмена: лептина, адипонектина и др. [8]. Периферическая инсулинорезистентность сопровождается развитием гипергликемии и/или гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия и часто наблюдающаяся при ожирении активация симпатоадреналовой системы приводят к усилению липолиза в жировой ткани с высвобождением повышенного количества свободных жирных кислот, повышенный приток которых к печени и недостаточное их окисление ведут к избыточному накоплению триглицеридов в гепатоцитах и секреции повышенного количества липопротеинов очень низкой плотности. В условиях повышенного притока свободных жирных кислот к печени возрастает роль р-пероксисомного и Q-микросомального окисления, протекающего с участием субъединиц цитохрома Р450 (CYP2E 1, CYP4A), что сопровождается накоплением активных форм кислорода. Роль митохондриального окисления снижается, что способствует дефициту АТФ в клетке [9, 10–15]. На фоне имеющегося стеатоза это создает предпосылки к активации перекисного окисления липидов, с накоплением высокотоксичного малонового диальдегида и развитием окислительного стресса. Существенный дефицит АТФ, активация перекисного окисления, выработка Fas-лиганда, избыточная продукция фактора некроза опухоли альфа (ФНО-а) в печени и жировой ткани, высокая активность трансформирующего фактора роста бета- и интерлейкина-8 сопровождаются гибелью гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, развитием нейтрофильной воспалительной инфильтрации и фиброза печени. Представленные процессы лежат в основе развития НАСГ и прогрессирования фиброза печени [7, 12, 14–16].

Существенную роль в формировании и прогрессировании НАЖБП играют генетические факторы, полиморфизм генов. Так, выявлена ассоциация полиморфизма I148M (Panatin-Like Phospholipase) с НАЖБП — это фактор риска стеатоза и цирроза печени, особенно при наличии инсулинрезистентности и ожирения [17]. Варианты полиморфизма PNPLA3I148M и NCAN rs 2228603 ассоциированы с увеличенным риском гепатоцеллюлярной карциномы [18].

Микробиота ЖКТ участвует в деконъюгации желчных кислот и расщепляет пищеварительные ферменты (стеролы и стероиды, включая холестерин, андрогены и эстрогены). Кишечная эндотоксемия при синдроме избыточного бактериального роста и/или дисбактериоз кишечника играют одну из ведущих ролей в патогенезе и прогрессии НАЖБП вплоть до цирроза печени, печеночной энцефалопатии и почечной недостаточности [19, 20]. Доказана роль кишечной микрофлоры, которая опосредованно, за счет попадания липополисахаридов грамотрицательных бактерий в портальный кровоток, активирует через TLR 4-рецепторы иннатный иммунный ответ и приводит к развитию воспаления и активации продукции фиброзного матрикса [21].

Диагноз НАЖБП подразумевает наличие 4етырех критериев [22].

1. Стеатоз печени по данным методов визуализации: ультразвукового исследования брюшной полости, магнитно-резонансной томографии, магнитно-резонансной спектроскопии, ультразвуковой эластометрии и т. д. или гистологического исследования.
2. Отсутствие в анамнезе злоупотребления алкоголем. Диагноз НАЖБП устанавливается по результатам сбора анамнеза и при исключении злоупотребления алкоголем (более 21 порции в неделю для мужчин и более 14 порций в неделю для женщин) в течение длительного времени (2-летнего периода до гистологического исследования печени).
3. Исключение конкурирующих этиологических заболеваний, которые могут приводить к развитию стеатоза печени.
4. Отсутствие других сопутствующих хронических заболеваний печени (вирусные гепатиты В и С, аутоиммунные заболевания, a_1-антитрипсиновая недостаточность, болезни накопления, лекарственные поражения печени).

Эпидемиология НАЖБП. Распространенность НАЖБП в развитых странах составляет 10–45 % [23–26]. При этом количество пациентов с подозрением на НАЖБП за последние 20 лет возросло более чем в 2 раза [27, 28]. В рамках исследовательской программы National Health and Nutrition Examination Surveys изучена распространенность хронических болезней печени в США за 1988–2008 гг. Распространенность гепатитов В и С и

алкогольного гепатита практически не изменилась, в то время как доля НАЖБП среди хронических болезней печени выросла с 46,8 до 75,1 % [29]. В России первое эпидемиологическое исследование НаЖбП (DIREG L 01903) проведено в 2007 г. Это было открытое многоцентровое проспективное исследование-наблюдение на базе 208 клинических центров. Общая продолжительность исследования составила 8 мес. (с марта по ноябрь 2007 г.) с включением в анализ 30754 пациентов, обратившихся за медицинской помощью в муниципальные поликлиники с субъективными признаками заболевания печени или отсутствием таковых. Средний возраст участников исследования — 47,8±16,4 года. Распространенность НАЖБП среди лиц, включенных в исследование, составляла 27,0 %, среди которых у 2,9 % пациентов имелось заболевание на цирротической стадии, у 80,3 % — на стадии стеатоза, у 16,8 % — на стадии стеатогепатита. Распространенность НАЖБП в разных возрастных группах была следующей: 18–29 лет — 287 (3,5 %), 30–39 лет — 691 (8,3 %), 40–49 лет — 1960 (23,6 %), 50–59 лет — 2582 (31,1 %), 60–69 лет — 1508 (18,1 %), 70–80 лет — 1014 (12,2 %). Наиболее распространенными факторами риска в популяции больных с НАЖБП были дислипидемия (2-го типа по Фридриксену) — у 75,9 % пациентов, артериальная гипертензия — у 69,9 % и гиперхолестеринемия — у 68,8 % [7, 30]. В ходе исследования был обнаружен крайне печальный факт: лишь у 3,6 % больных с НАЖБП заболевание было выявлено по данным анамнеза, у остальной части больных «болезнь-невидимка», как ее назвали авторы, никак не проявляла себя [30].

В 2013–2014 гг. в 16 городах РФ было проведено более масштабное эпидемиологическое наблюдательное одномоментное многоцентровое исследование с оценкой распространенности НАЖБП и определением факторов риска развития заболевания среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена. В исследование были включены 50145 человек, из них 18846 мужчин (средний возраст 48,2± 17,2 года) и 31299 женщин (средний возраст 54,7±15,7 года). Полученные результаты свидетельствуют о крайне неблагоприятной тенденции по сравнению с результатами семилетней давности. Так, численность пациентов с установленным диагнозом НАЖБП увеличилась с 27 до 37,3 %, доля НАСГ в структуре НАЖБП возросла с 16,8 до 24,4 % [31].

В 2014 г. были опубликованы результаты проспективного популяционного исследования с включением 5000 жителей Москвы в возрасте от 18 до 75 лет, выбранные случайным образом в рамках проекта «Проверь свою печень». По результатам исследования отклонения в печеночных функциональных тестах встречались в 30,6 % случаев — 1461 из 4768. Распространенность диффузных заболеваний печени в исследованной выборке (n=4768) была следующей: на первом месте НАЖБ — 7,4 %; затем алкогольная болезнь печени — 6,9 %, гепатит С — 6,7 %; гепатит В — 1,9 %, лекарственное поражение печени — 0,82 %, аутоиммунный гепатит — 0,78 %, холестатические заболевания печени — 0,69 %, другие заболевания печени — 5,4 % [32].

Прогноз НАЖБ. В ечени прогрес сирует в НАСГ, при НАСГ у 20 (37 %) больных заболевание прогрессирует до выраженного фиброза, у 5 (25 %) — трансформируется в цирроз печени, причем развитие гепатоцеллюлярной карциномы наблюдается приблизительно у 10 % пациентов с цирротической стадией НАСГ в течение 10 лет [17, 33]. Фиброгенез — широко распространенный и универсальный процесс, представляющий конечный путь хронического воспаления и повреждения различных тканей (в т. ч. в гепатобилиарной системе и сердечно-сосудистой системе). Терапевтические подходы к лечению больных с фиброзом ограничены воздействием на этиологические факторы, иммуносупрессивной терапией и трансплантацией органов. Поэтому так важна своевременная диагностика начальных клинических проявлений НАЖБП, когда состояние потенциально обратимо (в т. ч. фиброз) [22]. Серьезность проблемы профилактики канцерогенеза подтверждают результаты эпидемиологических исследований, свидетельствующие, что по частоте встречаемости гепатоцеллюлярная карцинома занимает сегодня 5-е место среди злокачественных опухолей и является 3-й по частоте причиной летального исхода среди всех злокачественных новообразований в мире [31, 34].

Первичная и вторичная профилактика НАЖБП

Цель терапевтических мероприятий при НАЖБП состоит в том, чтобы путем воздействия на модифицируемые факторы риска препятствовать развитию стеатоза, при его наличии проводить вторичную профилактику исхода стеатоза в НАСГ, цирроз печени, гепатоцеллюлярную карциному. Данный подход имеет существенное не только медицинское, фармакоэкономическое, но и социальное значение, учитывая широкую распространенность патологии и неблагоприятные прогнозы при ее прогрессировании. В связи с этим основными методами первичной профилактики являются контроль массы тела, соблюдение диетических рекомендаций, активный образ жизни, отказ от вредных привычек, контроль уровня глюкозы в крови и липидного профиля, кишечного микробиоценоза, отмена гепатотоксичных препаратов и адекватная терапия сопутствующих заболеваний [31, 34].

В разнообразных региональных и международных рекомендациях по медикаментозному лечению отсутствует единое мнение об эффективности и безопасности тех или иных лекарственных препаратов при НАЖБП. Возможно, это объясняется региональными особенностями с преобладанием в патогенезе НАЖБП различных факторов, наносящих множественные «параллельные удары», различиями в дизайне рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые ложатся в основу рекомендаций.

Интересным с точки зрения лечения НАЖБП является вопрос о применении препаратов с цитопротективной активностью. Для определения актуальности проблемы был проведен поиск в системе PubMed за период с 01.01.13 по 25.07.14 и обнаружено: 364 публикации с ключевым словом

hepatoprotective effect, 444 — с ключевым словом *cytoprotective effect*, 137 — с ключевыми словами *Phosphatidylcholine + liver*, 95 — с ключевыми словами *Ademetionine + liver*, 55 — с ключевыми словами *Silibinin + liver* и наибольшее число статей — 181 — содержали ключевые слова *Ursodeoxycholic acid + liver* [35].

Упоминания об использовании высушенной желчи бурого медведя в лечении болезней органов пищеварения уходят корнями в глубь веков китайской медицины. Считается, что современному взгляду на влияние желчных кислот на органы пищеварения положил начало в 1902 г. немецкий исследователь O. Hammarsten, когда выделил «урсохолеиновую кислоту», которая, по всей видимости, была представлена хенодезоксихолевой кислотой. В 1927 г. Shoda выделил из медвежьей желчи урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в чистом виде и дал ей современное название. В 1954 г. T. Kanasawa представил метод синтеза УДХК, а в 1975 г. японские исследователи описали действие УДХК на желчь (десатурация желчи, растворение мелких холестериновых камней). С этого времени препарат применяется для лечения больных с желчнокаменной болезнью. В процессе лечения таких пациентов было обращено внимание на улучшение биохимических показателей печени, что положило начало активному изучению терапевтических эффектов УДХК при различной патологии печени [36–38].

Известно, что желчь человека содержит соли хенодезоксихолевой, холевой и дезоксихолевой кислот. Также она содержит УДХК, но в норме ее содержание не превышает 5% от общего пула желчных кислот [36, 37, 39, 40]. УДХК — третичная нетоксичная желчная кислота, которая синтезируется в печени из 7-кетолитохолевой кислоты — продукта бактериального окисления хенодезоксихолевой кислоты. УДХК более полярна и гидрофильна по сравнению с другими желчными кислотами, что исключает образование токсичных для печени мицелл [36]. В эксперименте на моделях животных показано, что при использовании УДХК в дозе 10–15 мг/кг/сут содержание токсичных желчных кислот снижается, благодаря чему УДХК становится основным компонентом желчи [36, 37, 40].

При приеме внутрь УДХК всасывается в тощей кишке за счет пассивной диффузии, а в подвздошной кишке — посредством активного транспорта. В печени происходит конъюгация УДХК с глицином, таурином, N-ацетилглюкозамином, глюкуроновой кислотой и сульфатом, она попадает в желчь и включается в систему печеночно-кишечной циркуляции. Конъюгаты всасываются в терминальном отделе тонкой кишки, вновь попадают в печень и вступают в новый цикл. Невсосавшиеся конъюгаты в толстой кишке метаболизируются бактериями и выводятся преимущественно с калом. При систематическом приеме УДХК становится основной желчной кислотой в сыворотке крови и составляет около 48% общего количества желчных кислот в крови, происходит дозозависимое увеличение ее доли в пуле желчных кислот до 50–75%. Около 50–70% препарата выводится с желчью [16, 36, 41].

УДХК не оказывает негативного влияния на клетки, т.к. не действует на их мембраны (мицеллы УДХК практически не растворяют мембраны). УДХК вытесняет желчные кислоты, обладающие повреждающим действием на слизистые оболочки. Это происходит, например, вследствие конкурентного захвата рецепторами желчных кислот в подвздошной кишке или за счет индукции холереза, богатого бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и повышенному выведению токсичных желчных кислот через кишечник [16]

Накопленные на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что УДХК представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия, что выражается в множественных эффектах на состояние печени [1,4, 16, 30, 31, 36–52].

Антиапоптотический эффект включает: снижение концентрации ионизированного кальция в клетках, активацию рецепторов эпидермального фактора роста, что предотвращает высвобождение митохондриального цитохрома С с блокадой активации каскада и апоптоза гепатоцитов и холангиоцитов; ингибирование повреждения клеток токсичными желчными кислотами, алкоголем, вирусами; препятствование увеличению экспрессии ФНО-а; регуляцию проницаемости митохондриальной мембраны; ингибирование перекисного окисления липидов и стимуляцию антиоксидантной активности; изменение метаболизма простагландинов и жирных кислот; прямое связывание УДХК с глюкокортикоидными рецепторами и транслокацию указанного комплекса в ядро клетки; взаимодействие УДХК с другими факторами транскрипции, а также непосредственное связывание УДХК с ДНК.

Антифибротический эффект включает: уменьшение высвобождения митохондриального цитохрома С, щелочной фосфатазы (ЩФ) и лактатдегидрогеназы; ингибирование пролиферативной активности фибробластов, стимулированной фактором роста тромбоцитарного происхождения; уменьшение функциональной активности звездчатых клеток, связанной с поглощением апоптозных телец; уменьшение дегенерации гепатоцитов и пролиферации холангиоцитов; непосредственное угнетение перисинусоидального коллагенообразования.

Антихолестатический эффект с разрешением внутридолькового (паренхиматозно-каналикулярного) и протокового (дуктулярного) холестаза включает: транскрипционную регуляцию каналикулярных транспортных белков; стимуляцию везикулярного экзоцитоза посредством сложной передачи сигналов и включения белков — переносчиков в апикальную мембрану гепатоцитов, что вызывает уменьшение концентрации гидрофобных желчных кислот; модуляцию апикальной секреции гепатоцитов путем регуляции фосфорилирования и дефосфорилирования транспортных белков в местах их действия; стимуляцию холегепатического шунта (возвращение из канальцев к синусоидальной мембране через перибилиарные сплетения); индуцирование холереза, богатого бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи рецепторами в подвздошной кишке; модуляцию структуры и состава

богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи; подавление секреции токсических желчных кислот в желчь за счет конкурентного захвата.

Холеретический эффект включает: вытеснение пула токсичных гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторов в подвздошной кишке; стимуляцию экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са- зависимой L-протеинкиназы, что уменьшает концентрацию гидрофобных желчных кислот; индуцирование бикарбонатного холереза, что усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник; стимуляцию различных белков холеретического транспорта (активирует экспрессию и интеграцию MRP2 и BSEP в канальцевых мембранах, стимулируя, таким образом, экскрецию желчных кислот с желчью; стимулирует базолатеральный MRP3, что повышает дисперсию солей желчных кислот в систему энтерогепатической циркуляции; активирует сложную сеть внутриклеточных сигнальных молекул).

Литолитический эффект включает: уменьшение содержания холестерина в желчи и снижение ее литогенности; стимуляцию выхода холестерина из конкрементов в желчь; модуляцию структуры и состава богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи; уменьшение кишечной абсорбции холестерина; снижение синтеза холестерина в печени с ингибированием 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А-редуктазы; увеличение постпрандиальной сократимости желчного пузыря.

Цитопротективный эффект с защитой клеток желчных протоков и эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и кишечника от агрессивных факторов включает: образование двойных молекул, взаимодействующих с липофильными мембранными структурами, встраивающихся в клеточную мембрану, повышающих устойчивость к токсическим воздействиям гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов ЖКТ; уменьшение концентрации токсичных для печеночной клетки желчных кислот путем активации Са-зависимой а-протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах; образование смешанных мицелл с токсичными желчными кислотами (хенодезоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой) и предупреждение их повреждающего действия на клетки за счет уменьшения их секреции и уменьшения пула путем снижения их всасывания в подвздошной кишке; предполагаемое влияние УДХК на индукцию цитохрома CYP3A4, что должно иметь значение для метаболизма желчных кислот и многих ксенобиотиков; активацию рецепторов эпидермального фактора роста и за счет этого образование в гепатоцитах сигналов, направленных на выживание клетки, обусловливая, таким образом, антиапоптотический эффект.

Гипохолестеринемический эффект включает: снижение всасывания холестерина в кишечнике; уменьшение синтеза холестерина в печени; снижение экскреции холестерина в желчь; снижение токсичности и уменьшение частоты побочных реакций при использовании статинов за счет индукции CYP3A4; умеренное подавляющее действие на синтез холестерина в печени и торможение активности ГМК-КоА-редуктазы.

Иммуномодулирующий эффект с уменьшением аутоиммунных реакций против клеток печени и желчных путей и подавлением аутоиммунного воспаления включает: снижение пула токсичных желчных кислот, которые при холестазе индуцируют экспрессию антигенов гистосовместимости HLA I на гепатоцитах и HLA II на холангиоцитах, что способствует их распознаванию с последующей деструкцией цитотоксическими Т-лимфоцитами; уменьшение образования сенсибилизированных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов и снижение атаки иммунокомпетентных иммуноглобулинов (Ig), в первую очередь IgM, на клетки печени, что уменьшает продукцию аутоантител — оба механизма ведут к снижению иммунопатологических реакций; снижение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ 1, 2, 6, ФНО-а, ВУА-у); коррекцию естественной активности клеток-киллеров; влияние на экспрессию дипептидилпептидазы-4, уменьшение повышенного содержания эозинофилов; модулирование активации ядерного рецептора стероидов за счет структурного сходства УДХК со стероидными гормонами.

Антиоксидантный эффект включает: защиту клеток печени от повреждения токсичными желчными кислотами; увеличение уровня глутатиона в плазме; связывание свободных радикалов, уменьшение патологической активности перекисного окисления липидов; активацию репарации биологических мембран посредством встраивания в них УДХК. Эти механизмы цитопротекции не являются избирательными исключительно для клеток печени: увеличение мембранной резистентности возможно у всех клеток организма, что и служит обоснованием применения препаратов УДХК в комплексном лечении других заболеваний, например сердечно-сосудистой системы. Кроме того, оксид азота является одним из производных УДХК, таким образом, можно предположить, что препарат имеет дополнительный кардиопротективный эффект.

Дифференцированный эффект на регенерацию гепатоцитов включает: стимуляцию митоза гепатоцитов и регенерации печени после резекции печени у экспериментальных животных; торможение пролиферации клеток гепатомы человека.

Противовоспалительный эффект включает: снижение продукции провоспалительных цитокинов, фагоцитоза, перекисного окисления; снижение патологической активации циклооксигеназы-2 под влиянием литогенности желчи, уменьшающейся за счет литолитического и холеретического эффектов.

Антитоксический эффект в отношении печени и центральной нервной системы включает: торможение индуцированного гипербилирубинемией апоптоза астроцитов; мобилизацию транспортных систем нейронов центральной нервной системы, ответственных за элиминацию из нее токсических желчных кислот; нейропротективное действие; индукцию CYP3A4 в печени; проникновение через гематоэнцефалический барьер и непосредственное ингибирование синтеза оксида азота клетками микроглии.

Противоопухолевой эффект: блокирование «диких» типов Ras; подавление на раковых клетках циклооксигеназы-2.

Эффект уменьшения инсулинорезистентности включает: активирование рецептора клеточной поверхности для желчных кислот TGR 5, который стимулирует выработку инкретинов (пептидных гормонов, секретируемых L-клетками кишечника в ответ на прием пищи), а также фарнезоидного Х-рецептора. УДХК, служит сигнальной молекулой с системными эндокринными функциями. Она активирует протеинкиназные пути, представляя собой лиганды для TGR 5, и таким образом регулирует собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, триглицеридов и энергии.

Клинические эффекты УДХК делятся на краткосрочные (уменьшение клинических синдромов уже через 2–3 нед.) и долгосрочные (при длительном применении) [48]. Краткосрочные эффекты: холеретического, литолитического и гипохолестеринемического механизмов — снижение уровня маркеров холестаза: щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глютамилтранспептидазы (ГГТ), билирубина, сывороточного холестерина, триглицеридов, уменьшение кожного зуда; цитопротективного и антиапоптотического механизмов — снижение маркеров цитолиза: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), некрозов по данным гистологического исследования; иммуномодулирующего механизма — снижение уровня маркеров мезенхимально-воспалительного синдрома: у-глобулинов, С-реактивного белка, активности воспаления по данным гистологического исследования; антифибротического механизма — снижение маркеров фиброза, замедление перехода в следующую гистологическую стадию фиброза. Все эти эффекты в долгосрочном плане приводят к замедлению прогрессирования заболевания, существенному увеличению продолжительности жизни, улучшению субъективного статуса и качества жизни. На специальном симпозиуме, посвященном стеатогепатиту, проведенном в рамках Digestive Disease Week в мае 2011 г. в Чикаго, C.K. Argo [53] в качестве ведущих гепатопротекторов для лечения НАСГ назвал эссенциальные фосфолипиды и УДХК.

Применение УДХК при НАСГ в дозе 10–15 мг/кг/сут длительностью 6 мес. и более оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности АСТ, АЛТ, ЩФ, ГГТ и выраженности стеатоза и воспаления, по данным гистологического исследования печени. В плацебо-контролируемом исследовании 126 пациентов с морфологически подтвержденным НАСГ принимали высокие дозы препарата УДХК (28–35мг/кг/сут) или плацебо в течение одного года. В группе получавших УДХК выявлено отчетливое и достоверное снижение уровней АЛТ, у-глутамилтранспептидазы, содержания глюкозы; с помощью методики ФиброТест установлено уменьшение степени выраженности фиброза при практическом отсутствии изменений в плацебо-группе [54].

В проспективном исследовании 30 пациентов без СД, гипертонии или гиперлипидемии с подтвержденным НАСГ методом биопсии получали препарат УДХК 15 мг/кг/день в течение 6 мес. Отмечено снижение уровней трансаминаз, повышение значений липопротеинов высокой плотности (42,9 ± 7,1 против 45,5 ± 9,8; P=0,037) и Апо A_1 (127,6 ± 17,7 и 135,9 ± 22,2; P=0,02). Соотношение Апо B/a_1 имело тенденцию к снижению, значительно уменьшилась толщина интимы сонных артерий (0,56 ± 0,15 и 0,47 ± 0,12; p=0,001) [55].

В другом РКИ УДХК увеличивала утилизацию печеночного холестерина, противодействовала липотоксичности, приводила к достоверному снижению уровней АСТ, у-глутаматтрансферазы, общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов, токсичных жирных кислот в ткани печени и белой жировой ткани [56]. По данным отечественного исследования, применение препарата УДХК при НАСГ в дозе 10–15 мг/кг/сут длительностью 6 мес. и более оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности АСТ, АЛТ, ЩФ, у-глутаматтрансферазы и уменьшению выраженности стеатоза печени и воспаления [30].

На кафедре пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова в исследование было включено 30 пациентов с НАСГ (1-я группа), которые получали препарат УДХК в дозе 20 мг/кг/сут в течение 90 дней, и 30 больных (2-я группа), которые получали препарат УДХК в той же дозе в комбинации с лактулозой (25 мг/кг/сут). В обеих группах был получен достоверный клинический и биохимический ответ, выражавшийся в снижении уровня трансаминаз, общего холестерина и триглицеридов. Результаты лечения не различались в группах монотерапии УДХК и комбинированного лечения (УДХК + лактулоза) [57].

Соответственно в обзоре литературы, посвященном анализу гайдлайнов разных стран по ведению пациентов с НАЖБП, была положительно оценена возможность применения УДХК для лечения больных НАСГ [58].

Таким образом, у пациентов с НАЖБП УДХК приводит к уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности и, согласно некоторым данным, фиброза печени, дает метаболический эффект, способствуя нормализации липидного спектра, уменьшает инсулинорезистентность и приводит к уменьшению толщины комплекса интима-медиа [31], что является фактором первичной и вторичной профилактики не только НАЖБП, но и сердечно-сосудистой патологии.

Как было показано выше, имеется отчетливая связь прогрессии НАЖБП и гепатоцеллюлярной карциномы. Ряд работ свидетельствуют, что УДХК и ее производные вызывают апоптоз в клетках гепатоцеллюлярной карциномы [59]. Японские авторы рассчитали приблизительную эквивалентную дозу УДХК для профилактики рака печени у человека. Хемопрофилактический эффект УДХК в модели на крысах развивался при концентрации данного вещества в ткани печени примерно 50 нмоль/г. Для достижения подобной концентрации в ткани печени человека доза при пероральном приеме должна, по мнению авторов, составлять около 600 мг/сут [60]. Получены данные, что УДХК способна подавлять развитие гепатоцеллюляр-

ной карциномы в фазу инициации или на стадии опухоли небольших размеров [59].

Комбинация УДХК и статинов. Наиболее важным с точки зрения перспективы использования УДХК при НАЖБП является то, что она улучшает течение ассоциированных с НАЖБП состояний, таких как ожирение и дислипидемия: способствует коррекции дислипидемии и снижению дозы статинов, а в комбинации со статинами улучшает течение НАЖБП, способствует профилактике гепатоцеллюлярной карциномы [30, 49, 61–64]. В связи с этим в недавних российских рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП обсуждается возможность применения УДХК в комплексной терапии [7].

Изофермент CYP3A4 предположительно метаболизирует около 60% всех лекарственных препаратов. Это основной цитохром печени и кишечника, на его долю приходится до 60% от общего количества цитохромов. Активность этого изофермента может изменяться под влиянием ряда препаратов, в т.ч. статинов — аторвастатина и симвастатина. Побочные эффекты на фоне приема статинов могут быть обусловлены взаимодействием с другими лекарственными препаратами, метаболизирующимися с помощью данной системы. УДХК является индуктором CYP3A4, т.е. повышения токсичности и частоты побочных реакций на фоне комбинированной терапии статинами и УДХК не может произойти [47].

В российском мультицентровом исследовании РАКУРС «Изучение влияния УДХК на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата УДХК» показало, что сочетание УДХК и статинов приводит к более существенному снижению уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП, чем монотерапия статинами. Вторичный анализ результатов исследования выявил, что достоверное снижение этих показателей происходит у пациентов с НАЖБП как на стадии стеатоза, так и на стадии стеатогепатита. Также выявлено, что прием УДХК в дозе 15 мг/кг/сут и статинов обусловливает статистически значимое снижение активности АСТ, АЛТ, ЩФ и ГГТ у пациентов, нуждающихся в терапии статинами, у которых исходно были выявлены отклонения функциональных печеночных тестов ($p<0,005$). Вторичный анализ результатов исследования показал, что у пациентов с НАСГ комбинация препарата УДХК в дозе 15 мг/кг/сут и статинов приводила к достоверному снижению активности печеночных ферментов [65–67].

На кафедре пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было проведено исследование, в которое вошли 60 пациентов с доказанным МС. НАЖБ выявлялась у 100% включенных в исследование пациентов, что подтверждает предположение о том, что жирная печень является обязательным критерием МС. У половины пациентов выявлялся НАСГ, т.е. повышенный уровень печеночных трансаминаз. Если было трехкратное превышение верхней границы нормы, назначался препарат УДХК в рекомендуемой дозировке (15 мг на 1 кг массы тела). Через 3 мес. уровень трансаминаз «прятался» в рамки дозволенных значений, т.е. не превышал трехкратной верхней границы нормы, что давало возможность присоединения статинов к терапии, причем в дозе меньше рекомендуемой. Соответственно совместное применение статинов и препарата УДХК приводило к улучшению показателей липидного спектра без повышения уровня трансаминаз [1].

В другом отечественном РКИ наблюдалось 87 больных с МС и НАСГ, 66 пациентам назначался препарат УДХК в суточной дозе 15 мг/кг в течение 8 нед., контрольную группу составил 21 пациент, которые не получали препарат УДХК, все больные получали лекарственные средства, не оказывающие влияния на углеводный и липидный обмен. Под контролем липидного спектра назначали статин (симвастатин 20 мг/сут). По сравнению с контрольной группой в основной группе отмечено более выраженное снижение гиперинсулинемии, уровня лептина, количества атерогенных фракций липидов и коэффициента атерогенности путем снижения уровней трансаминаз, ГГТ, ЩФ [68].

В Методических рекомендациях Минздрава России «Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» предложена схема совместного назначения УДХК и статинов пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, дислипидемией и сопутствующей патологией печени. Если у пациента уровень трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, рекомендуется начинать лечение с назначения препарата УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела в течение 3-х месяцев. После снижения уровня трансаминаз рекомендуется включить в терапию статины. При этом доза статинов может быть меньше рекомендуемой. Если же уровень трансаминаз не превышает 3-х норм, то пациентам с патологией печени (в т.ч. НАЖБП) с высоким уровнем общего холестерина и холестерина ЛПНП можно сразу назначить комбинированную терапию: статинами и препаратами УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела курсом от 3-х до 6 мес. или до нормализации уровня трансаминаз. При необходимости могут проводиться повторные курсы гепатопротективной терапии УДХК в стандартной дозе в течение 3–6 мес. [69].

Препараты УДХК. В течение длительного времени в РФ препараты с международным непатентованным наименованием (МНН) урсодезоксихолевая кислота были представлены двумя европейскими дженерическими препаратами Урсофальк и Урсосан, конкуренции с которыми не выдержал оригинальный препарат УДХК Урсо (Tokyo Tanabe Co., Япония), появившийся в РФ позже дженериков и ушедший с российского рынка в 2002 г., в настоящее время Urso присутствует только на фармрынках Японии и Канады. Надо отметить, что не все препараты УДХК соответствуют требованиям, предъявляемым к качественным дженерикам, они не демонстрируют в клинической практике сопоставимого терапевтического эффекта [38, 70–73].

Существенное влияние на качество препарата оказывает качество субстанции. Стоимость субстанции составляет примерно половину себестоимости производства не только дженериков, но и оригинальных препаратов, поэтому производители все чаще стали закупать для производства лекарственных препаратов более дешевые субстанции в Китае, Индии, Вьетнаме — странах, которые, по данным ВОЗ, являются основными поставщиками контрафактной фармацевтической продукции в мире. Качество этих субстанций часто бывает невысоким вследствие изменения методов синтеза, приводящего к появлению токсичных примесей и продуктов деградации [74].

Соответственно появление новых дженериков УДХК на российском фармацевтическом рынке вызывает необходимость оценки их клинико-фармакологических характеристик. В нашей стране (как и в большинстве других стран мира) регистрация нового дженерика не требует изучения его терапевтической эквивалентности с оригинальным препаратом или с наиболее известным в данной стране дженериком. В связи с этим мотивация к проведению прямых сравнительных исследований лекарственных средств, имеющих одно и то же МНН, у производителей новых дженериков отсутствует [75]. Причем, несмотря на показанную биоэквивалентность, не все препараты УДХК демонстрируют в клинической практике сопоставимый фармакоэкономический эффект [49, 76]. Поэтому вполне оправданными являются пострегистрационные исследования, посвященные изучению отдельных клинико-фармакологических эффектов новых дженериков. Естественно, такие работы не позволяют дать клинические рекомендации класса А или В [75], но имеют существенное значение для практических врачей, создавая ориентиры для правильного выбора препарата с позиций терапевтической эффективности.

Исходя из вышеизложенного, внимание клиницистов должен привлечь отечественный лекарственный препарат Урдокса (АО ФП «Оболенское»), обладающий характеристиками, позволяющими считать его препаратом выбора на любом этапе медицинской помощи больным с НАЖБП и другими заболеваниями печени. Урдокса производится из европейской субстанции (Industria Chimica Emiliana, Италия) по стандартам GMP, применяемым в РФ. Благодаря доступной цене препарат может с успехом заменять более дорогие аналоги в рамках МНН УДХК [38, 73, 75]. Урдокса входит в перечень жизненно важных лекарственных препаратов. Высокий профиль безопасности позволяет применять препарат у детей старше трех лет.

Препарат успешно прошел все предусмотренные законодательством регистрационные процедуры, что позволяет говорить о его биоэквивалентности с ведущими лекарственными средствами, содержащими УДХК [75, 77]. Так, при изучении биоэквивалентности препаратов у 18 здоровых добровольцев исследовалась относительная биодоступность препарата Урдокса (действующее вещество — УДХК) производства АО ФП «Оболенское» (Россия) после перорального приема 1 капсулы, содержащей 250 мг УДХК; в качестве препарата сравнения использовали препарат производства «Д-р Фальк. Фарм. ГмбХ» (Германия) в той же дозе. Концентрацию УДХК в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Установлено, что полнота и скорость всасывания УДХК из препаратов производства АО ФП «Оболенское» (Россия) и «Д-р Фальк Фарм ГмбХ» (Германия) практически одинаковы, это позволило сделать вывод о биоэквивалентности сравниваемых лекарственных форм [75]. Подтверждением фармацевтической эквивалентности препаратов Урдокса, Урсофальк и Урсосан является не только одинаковое количество активного вещества в одной капсуле, но и наличие идентичных инфракрасных спектров, полученных при инфракрасной спектроскопии готовых лекарственных форм сравниваемых препаратов [46].

Восьмилетний опыт применения препарата Урдокса пациентами с различной патологией гепатобилиарной системы продемонстрировал его высокую терапевтическую эффективность и безопасность. Так, исследователи из Санкт-Петербурга наблюдали за 53 больными с НАЖБП. Группа из 15 пациентов с жировым гепатозом получала монотерапию метформином в суточной дозировке 1000 мг в течение 6 мес. Вторая группа из 16 больных НАСГ получала метформин в комбинации с эссенциальными фосфолипидами в общепринятых дозах в течение 6 мес. Третья группа из 16 пациентов с НАСГ наряду с метформином получала Урдоксу в дозе 5 мг/кг, распределенной на 3 приема в течение 6 мес. К окончанию лечения в 3-й группе было выявлено достоверное увеличение диаметра плечевой артерии ($p<0,005$) за счет улучшения эндотелийзависимой вазодилатации. По данным Фибро/АктиТеста отмечалась достоверная регрессия показателей фиброза и активности процесса, причем у лиц со стадией фиброза F_1 и минимальной активностью некровоспалительного процесса в ткани печени наблюдалась нормализация показателей. У пациентов с НАСГ с портальным фиброзом, наличием септ и умеренной степенью активности процесса отмечались достоверная положительная динамика в виде улучшения функции эндотелия, уменьшение признаков воспаления и фиброзных изменений по данным Фибро/АктиТеста. У больных с формированием фиброза F_3 и высокой степенью активности процесса отмечено достоверное улучшение показателей Фибро/АктиТеста. У больных, получавших метформин и эссенциальные фосфолипиды, существенного улучшения показателей не выявлено [78].

В дальнейшем были опубликованы результаты исследования, включившего 196 пациентов с МС, НАЖБП, дислипидемией и повышенным уровнем общего холестерина и триглицеридов, не корригируемым гиполипидемической диетой на протяжении трех месяцев. Все обследованные были разделены на 2 группы: 1-я группа с НАЖБП на стадии жирового гепатоза (100 человек), 2-я группа с НАЖБП на стадии НАСГ (96 человек), которые были разделены, в свою очередь, на подгруппы: а — исследовательские

и б — сравнения. Все получали 6-месячный курс лечения. В подгруппе 1а назначался аторвастатин в дозе 10 мг/сут совместно с эссенциальными фосфолипидами в стандартной дозировке в комбинации с препаратом Урдокса из расчета 15 мг/кг, в подгруппе 1б (подгруппа сравнения) проводилась терапия аторвастатином и эссенциальными фосфолипидами. В подгруппу 2а вошли больные с уровнем АСТ и АЛТ, не превышающим 3-х норм, получавшие статины, эссенциальные фосфолипиды и препарат Урдокса из расчета 17 мг/кг, в подгруппе 2б (подгруппа сравнения) назначали комплекс аторвастатина в комбинации с эссенциальными фосфолипидами. Наиболее выраженный положительный результат — отсутствие формирования синдрома цитолиза и более быстрая и значимая нормализация показателей липидного спектра — достигался при сочетанном применении аторвастатина, эссенциальных фосфолипидов и препарата Урдокса. У 15% пациентов подгруппы 1б выявлялось нарастание активности трансаминаз, имевшее преходящий характер. Во 2-й группе выявлено, что для поддержания продолжительного гиполипидемического эффекта действенной оказалась только комбинированная терапия, включавшая препарат Урдокса и способствовавшая достоверному уменьшению активности гепатита и улучшению показателей липидограммы. В данной подгруппе отмечено достоверное увеличение диаметра плечевой артерии, что отражало не только опосредованное вазодилатирующее действие Урдоксы, но и улучшение дилатирующей функции сосудов за счет нормализации эндотелийзависимой вазодилатации [79].

Еще в одном исследовании наблюдались 36 пациентов со стеатозом печени, ассоциированным с МС: пациенты основной группы (n=21) получали препарат Урдокса в дозировке 15 мг/кг/сут в 2 приема в течение 2-х мес.; пациенты контрольной группы (n=15) получали гепатопротектор на основе экстракта листьев артишока в дозировке 0,380 г/сут в течение двух месяцев. У пациентов основной группы после проведенного курса лечения выявлено снижение уровня АЛТ (с 63,1±9,7 ЕД/л до 42,7±10,6 ЕД/л, p<0,05), АСТ (с 57,1±12,5 ЕД/л до 49,4±11,4 ЕД/л, p<0,05) с тенденцией к нормализации массы тела и статистически значимым снижением количества жировой ткани в организме. В контрольной группе динамика показателей была небольшой и статистически недостоверной. По результатам бактериологического анализа фекалий у пациентов отмечалось снижение количества представителей облигатной составляющей микрофлоры. После курса лечения у пациентов основной группы наблюдалось статистически значимое повышение уровня бифидобактерий, лактобактерий и энтерококков, тенденция к повышению количества бактероидов и кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью. В контрольной группе пациентов статистически значимых различий между показателями до и после лечения не выявлено [80].

Выявлена высокая клиническая эффективность и безопасность препарата Урдокса при ряде других патологий: функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди [75, 81, 82]; билиарный сладж [73, 83–90]; желчнокаменная болезнь у детей [91]; хронический вирусный гепатит [92]; хронический гепатит в стадии цирроза [93]; холестатические заболевания печени [50]; кардиальная патология [94]. Препарат эффективен как средство профилактики послеоперационного гепаторенального синдрома [95] и нутриционной поддержки при постколрезекционном синдроме [96].

Заключение

УДХК представляет собой лекарственное средство плейотропного действия с хорошим профилем безопасности. У нее безупречная репутация по цитопротекции. Гепатопротективные свойства УДХК при НАЖБП заключаются в способности: противостоять патологическим процессам, приводящим к жировой дистрофии и прогрессированию в стеатогепатит, фиброз и, в дальнейшем, цирроз печени; подавлять развитие гепатоцеллюлярной карциномы в фазу инициации или на стадии опухоли небольших размеров. Соответственно УДХК является средством первичной и вторичной профилактики НАЖБП. Причем совместное назначения УДХК и статинов пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, дислипидемией и НАЖБП способствует более выраженному клиническому эффекту, позволяет назначать меньшие дозы статинов и купирует либо предотвращает проявления гепатотоксичности.

В свою очередь, препаратом выбора становится Урдокса, которая производится в соответствии с критериями GMP, характеризуется доказанной фармацевтической эквивалентностью и биоэквивалентностью с ведущими препаратами УДХК. Клиническая эффективность препарата Урдокса в качестве средства профилактики и лечения НАЖБП и других заболеваний органов пищеварения, кардиальной патологии, в хирургической практике доказана в большом числе РКИ.

Список литературы

1. *Драпкина О.М., Костюкевич М.В. Метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени и статины: кому, когда и как? // Consilium Medlcum. 2012. № 8. С. 5–9 [Drapkina O.M., Kostjukevlch M.V. Metabolicheskij sindrom, nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pecheni i statiny: komu, kogda i kak? // Consilium Medicum. 2012. № 8.S. 5–9 (in Russian)].*
2. *Hae Jin Kim, Hyeong Jin Kim, Kwang Eun Lee et al. Metabolic Significance of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Nonobese, Nondiabetic Adults // Arch Intern Med. 2004. Vol.164 (19). P. 2169–2175.*
3. *Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? // Gastroenterology. 1998. Vol. 114. P. 842–845.*
4. *Буеверова Е.Л., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени у больных с атерогенной дислипидемией: терапевтические возможности врача-интерниста // Российские медицинские вести. 2014. XIX (3). С. 28–36 [Bueverova E.L., Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pecheni u bol'nyh s aterogennoj dislipidemiej: terapevticheskie vozmozhnosti vracha-internista // Rossijskie medicinskie vesti. 2014. XIX (3). S. 28–36 (in Rusian)].*
5. *Tilg H., Moschen A.R. Evolution of inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis // Hepatology. 2010. Vol. 52 (5). P. 1836–1846.*
6. *Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: М-Вести. 2005. С. 205 [Ivashkin V.T. Bolezni pecheni i zhelchevyvodjashhih putej. Rukovodstvo dlja vrachej. 2-e izd. M.: M–Vesti. 2005. S. 205 (in Russian)].*
7. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // РЖГГК. 2016. № 2. С. 24–42 [Ivashkin V.T., Maevskaja M.V., Pavlov Ch.S. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni Rossijskogo obshhestva po izucheniju pecheni i Rossijskoj gastrojenterologicheskoj associacii // RZhGGK. 2016. № 2. S. 24–42 (in Russian)].*

8. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и другие метаболические нарушении при ожирении // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2010. № 1. С. 4–13 [Ivashkin V.T., Maevskaja M.V. Lipotoksichnost' i drugie metabolicheskie narushenii pri ozhirenii // Ros. zhurn. gastrojenterol. gepatol. i koloproktol. 2010. № 1. S. 4–13 (in Russian)].*
9. *Маммаев С.Н., Багомедова Н.В., Богомолов П.О. и др. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. и колопроктол. 2007. Т. 17. № 4. С. 30–35 [Mammaev S.N., Bagomedova N.V., Bogomolov P.O., A. I Mazhidov i dr. Citokinovaja sistema pri nealkogol'nom steatogepatite // Ros. zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol. 2007. T. 17. № 4. S. 30–35 (in Russian)].*
10. *Adams L.A., Angulo P. Recent concepts in non-alcoholic fatty liver disease // Diabet Med. 2005. Vol. 22(9). P. 1129–1133.*
11. *Loria P., Lonardo A., Carulli L. et al. Review article: the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease // Aliment Pharmacol Ther. 2005. Vol. 22 (Suppl. 2). P. 31–36.*
12. *Begriche K., Igoudjil A., Pessayre D., Fromenty D. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it // Mitovhondrion. 2006. Vol. 6(1). P. 1–8.*
13. *Raszeja-Wyszomirska J., Lawniczak M., Marlicz W. et al. Nonalcoholic fatty liver disease — new view // Pol Merkur Lekarski. 2008. Vol. 24 (144). P. 568–571.*
14. *Serviddio G., Bellanti F, Tamborra R. et al. Alterations of hepatic ATP homeostasis and respiratory chain during development of non-alcoholic steatohepatitis in a rodent model // Eur J Clin Invest. 2008. Vol. 38(4). P. 245–252.*
15. *Younossi Z.M. Review Article: Current Management of Non-Alcoholic Fatty Liver // Aliment Pharmacol Ther. 2008. Vol. 28(1). P. 2–12.*
16. *Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.С., Гвинтовкина Т.О. Патогенетическая терапия хронических заболеваний печени, индуцированных метаболическими нарушениями // Фарматека. 2012. № 2. С. 91–95 [Maev I.V., V'juchnova E.S., Lebedeva E.S., Gvintovkina T.O. Patogeneticheskaja terapija hronicheskih zabolevanij pecheni, inducirovannyh metabolicheskimi narushenijami // Farmateka. 2012. № 2.S. 91–95 (in Russian)].*
17. *Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Беляева Е.Л. Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему // Эффективная фармакотерапия. 2016. № 37. С. 26–35 [Ermolova T.V., Ermolov S. Ju., Beljaeva E.L. Nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pecheni: sovremennyj vzgljad na problemu // Jeffektivnaja farmakoterapija. 2016. № 37. S. 26–35 (in Russian)].*
18. *Shen J.H., Li Y.L., Li D. et al. The rs738409 (I148M) variant of the PNPLA3 gene and cirrhosis: a meta-analysis // J. Lipid Res. 2015. Vol. 56(1). P. 167–175.*
19. *Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2009. № 1. С. 3–9 [Bueverov A.O., Bogomolov P.O. Nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pecheni: obosnovanie patogeneticheskoj terapii // Klin perspektivy gastrojenterol., gepatol. 2009. № 1. S.3–9 (in Russian)].*
20. *Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Бабина С.М. Роль эндотоксемии в патогенезе неалкогольного стеатогепатита // Поликлиника. 2014. Спецвыпуск № 1. С. 18–21 [Kazjulin A.N., Shestakov V.A., Babina S.M. Rol' jendotoksemii v patogeneze nealkogol'nogo steatogepatita // Poliklinika. 2014. Specvypusk № 1. S. 18–21 (in Russian)].*
21. *Karpen S.J., Arrese M. Nuclear receptors, inflammation and liver disease: insights for cholestatic and fatty liver diseases // Clin Pharmacol Ther. 2010. Vol. 87(4). P. 473–478.*
22. *Драпкина О.М., Деева Т.А., Волкова Н.П., Ивашкин В.Т. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // Терапевтический архив. 2014. № 10. С. 116–123 [Drapkina O.M., Deeva T.A., Volkova N.P., Ivashkin V.T. Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniju nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni // Terapevticheskij arhiv. 2014. № 10. S. 116–123 (in Russian)].*
23. *Трухан Д.И., Иванова Д.С. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: терапевтические возможности // Consilium Medicum. 18(8). С. 54–60 [Truhan D.I., Ivanova D.S. Nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pecheni, associirovannaja s ozhireniem: terapevticheskie vozmozhnosti // Consilium Medicum. 2016. 18(8). S. 54–60 (in Russian)].*
24. *Мехтиева С.Н., Мехтиева О.А. Современный взгляд на перспективы терапии неалкогольной жировой болезни печени // Эффективная фармакотерапия. 2011. № 2. С. 50–7 [Mehtieva S.N., Mehtieva O.A. Sovremennyj vzgljad na perspektivy terapii nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni // Jeffektivnaja farmakoterapija. 2011. № 2. S. 50–7 (in Russian)].*
25. *Балукова Е.В., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы // Фарматека. 2016. № 2. С. 63–68 [Balukova E.V., Baryshnikova N.V., Belousova L.N. Nealkogol'naja zhirovaja bolezn' pecheni: sovremennoe sostojanie problemy // Farmateka. 2016. № 2. S. 63–68 (in Russian)].*
26. *Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults // J Clin Gastroenterol. 2006. Vol. 40. P. 5–10.*
27. *Mishra A., Younossi Z.M. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease // J Clin Exp Hepatol. 2012. № 2. P. 135–144.*
28. *Welsh J.A., Karpen S., Vos M.B. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 19881994 to 20072010 // J Pediatrics 2013. Vol. 162(3). P. 496–500.*
29. *Younossi Z.M., Stepanova M., Affendy M. et al. Изменение распространенности основных хронических болезней печени в США с 1998 по 2008 год // Клин. гастроэнтерол., гепатол. Рус. изд. 2011. № 5. С. 261–267 [Younossi Z.M., Stepanova M., Affendy M. et al. Izmenenie rasprostranennosti osnovnyh hronicheskih boleznej pecheni v SShA s 1998 po 2008 god // Klin. gastrojenterol., gepatol. Rus. izd. 2011. № 5. S. 261–267. (in Russian)].*
30. *Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREGL 01903) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2014. Т. 24. № 4. С. 32–38 [Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Jepidemiologicheskie osobennosti nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni v Rossii (rezul'taty otkrytogo mnogocentrovogo prospektivnogo issledovanija nabljudenija DIREGL 01903) // Ros zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol. 2014. T. 24. № 4. S. 32–38 (in Russian)].*
31. *Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2015. № 6. С. 31–41 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni u pacientov ambulatornopoliklinicheskoj praktiki v Rossijskoj Federacii: rezul'taty issledovanija DIREG 2 // Ros. Zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol. 2015. № 6. S. 31–41 (in Russian)].*
32. *Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2014. № 24 (5). С. 36–41 [Komova A.G., Maevskaja M.V., Ivashkin V.T. Principy jeffektivnoj diagnostiki diffuznyh zabolevanij pecheni na ambulatornom jetape // Ros. zhurn. gastrojenterol., gepatol., koloproktol. 2014. № 24 (5). S. 36–41 (in Russian)].*
33. *Niederau C. NAFLD and NASH // Hepatology: clinical textbook/ ed. S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh et al. 2015.*
34. *Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Ахтаева М.Л. Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома звенья одной цепи // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2012. № 5. С. 3–11 [Kucherjavyj Ju.A., Stukova N. Ju., Ahtaeva M.L. Hronicheskij gepatit, cirroz pecheni i gepatocelljuljarnaja karcinoma zven'ja odnoj cepi // Klin. perspektivy gastrojenterol., gepatol. 2012. № 5. S. 3–11 (in Russian)].*
35. *Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Тонких Ю.Л., Васютин А.В. Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени // РЖГГК. 2015. № 4. С. 34–38 [Cukanov V.V., Kasparov Je.V., Tonkih Ju.L., Vasjutin A.V. Novye aspekty nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni // RZhGGK. 2015. № 4. S. 34–38 (in Russian)].*
36. *Минушкин О.Н. Урсодеоксихолевая кислота в гастроэнтерологии // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2008. № 2. С. 18–24 [Minushkin O.N. Ursodeoksiholevaja kislota v gastrojenterologii // Jeffektivnaja farmakoterapija v gastrojenterologii. 2008. № 2. S. 18–24 (in Russian)].*
37. *Гендлин Г.Е., Стародубова А.В., Туршева М.Э. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с повышенным риском возникновения сердечнососудистых заболеваний // Атмосфера. Новости кардиологии. 2012. № 3. С. 35–41 [Gendlin G.E., Starodubova A.V., Tursheva M. Je. Vozmozhnosti primenenija ursodezoksiholevoj kisloty u pacientov s povyshennym riskom vozniknovenija serdechno-sosudistyh zabolevanij // Atmosfera. Novosti kardiologii. 2012. № 3. S. 35–41 (in Russian)].*
38. *Шульпекова Ю.О., Шульпекова Н.В., Семенистая М.Ч. и др. Клиническое и патогенетическое обоснование применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении желчнокаменной болезни // РМЖ. 2017. № 10. С. 745–749 [Shul'pekova Ju.O., Shul'pekova N.V., Semenistaja M. Ch. i dr. Klinicheskoe i patogeneticheskoe obosnovanie primenenija ursodezoksiholevoj kisloty v lechenii zhelchnokamennoj bolezni // RMZh. № 10. S. 745–749 (in Russian)].*
39. *Надинская М.Ю. Исследование применения урсодеоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах // Consilium medicum. 2003. № 5(6). С. 318–322 [Nadinskaja M. Ju. Issledovanie primenenija ursodeoksiholevoj kisloty v gepatologii s pozicii mediciny, osnovannoj na nauchnyh dokazatel'stvah // Consilium medicum. 2003. № 5(6). S. 318–322 (in Russian)].*
40. *Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // Consilium Medlcum. 2005. Т. 7(6). С. 460–463 [Bueverov A.O. Vozmozhnost! kllnlcheskogo prlmenenlja ursodezokslholevoj klsloty // Consilium Medlcum. 2005. T. 7(6). S. 460–463 (in Russian)].*
41. *Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis // Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006. Vol. 3(6). P. 318–328.*
42. *Маевская М.В., Буеверов А.О. Клинические варианты алкогольной болезни печени // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2006. № 2. С. 9–13 [Maevskaja M.V., Bueverov A.O. Kllnlcheskle varlanty alkogol'noj bolezni pecheni // Klin. perspektlvy gastrojenterol., gepatol. 2006. № 2. S. 9–13 (in Russian)].*
43. *Маевская М.В. Алкогольный гепатит тяжелого течения: роль цитокинов, терапевтические подходы // Consilium medlcum. 2008. № 10. С. 63–66 [Maevskaja M.V. Alkogol'nyj gepatlt tjazhelogo techenlja: rol' citokinov, terapevticheskie podhody // Consilium medlcum. 2008. № 10. S. 63–66 (in Russian)].*
44. *Полунина Т.Е., Маев И.В. Место гепатопротекторов в практике интерниста // Consillium Medlcum. Гастроэнтерология. 2010. № 1. С. 95–101 [Polunina T.E., Maev I.V. Mesto gepatoprotektorov v praktlke internista // Consillium Medlcum. Gastrojenterologlja. 2010. № 1. S. 95–101 (in Russian)].*
45. *Полунина Т.Е., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение // Consillium Medlcum. 2012. № 1. С. 35–40 [Polunina T.E., Maev I.V. Nealkogol'naja zhlrovaja bolezn' pechenl: jepidemiologija, patogenez, diagnostika, lechenle // Consillium Medlcum. 2012. № 1. S. 35–40 (in Russian)].*

46. *Плотникова Е. Ю., Сухих А. С. Урсодезоксихолевая кислота вчера и сегодня // Терапевт. 2012. № 7. С. 23–32 [Plotnikova E. Ju., Suhlh A. S. Ursodezokslholevaja klslota vchera i segodnja // Terapevt. 2012. № 7. S. 23–32 (in Russian)].*
47. *Корнеева О. Н., Драпкина О. М. Комбинация урсодезоксихолевой кислоты и аторвастатина: вопросы межклеточного взаимодействия в лечении пациентов с ожирением и сопутствующей патологии печени // Российские медицинские вести. 2012. Т. XVII (1). С. 29–34 [Korneeva O. N., Drapkina O. M. Kombinacija ursodezokslholevoj klsloty i atorvastatina: voprosy mezhkletochnogo vzaimodejstvija v lechenll paclentov s ozhireniem i soputstvujushhej patologll pecheni // Rossijskie medicinskie vestl. 2012. T. XVII (1). S. 29–34 (in Russian)].*
48. *Морозов С. В., Кучерявый Ю. А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт. 2011. 28 с. [Morozov S. V., Kucherjavyj Ju. A. Gepatoprotektory v klinicheskoj praktlke: raclonal'nye aspekty ispol'zovanlja. Posoble dlja vrachej. M.: 4TE Art. 2011. 28 s. (in Russian)].*
49. *Райхельсон К. Л., Прашнова М. К. Урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения // Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015. № 12 (113). С. 50–56 [Rajhel'son K. L., Prashnova M. K. Ursodezokslholevaja klslota: sushhestvujushhle rekomendacll i perspektlvy prlmenenlja // Doktor.Ru. Gastrojenterologlja. 2015. № 12 (113). S. 50–56 (in Russian)].*
50. *Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Семенов Н. В., Солоницын Е. Г. Принципы лечения холестатических заболеваний печени // Лечащий врач. 2012. № 7. С. 43–49 [Baranovskij A. Ju., Rajhel'son K.L., Semenov N. V., Solonlcyn E. G. Principy lechenlja holestaticheskih zabolevanlj pechenl // Lechashhlj vrach. 2012. № 7. S. 43–49 (in Russian)].*
51. *Sol S., Aranha M. M., Steer C. J., Rodrigues C. M. Game and players: mitochondrial apoptosis and the therapeutic potential of ursodeoxycholic acid // Curr. Issues Mol. Biol. 2007. Vol. 9. № 2. P. 123–138.*
52. *Kotb M. A. Molecular mechanisms of ursodeoxycholic acid toxicity & side effects: ursodeoxycholic acid freezes regeneration & induces hibernation mode // Int. J. Mol. Scl. 2012. Vol. 13. № 7. P. 8882–8914.*
53. *Della Corte C., Allsl A., Iorlo R. et al: Expert opinion on ^rrent therapies for nonalcoholic fatty liver disease // Expert. Opin. Pharma^other. 2011. Vol. 12. P. 1901–1911.*
54. *Ratzul V., De Ledlnghen V., Obertl F. et al. A randomized controlled trial of hlgh-dosel ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // J. Hepatol. 2011. Vol. 54(5). P. 1011–1019.*
55. *Ozel Coskln B. D., Yucesov M., Gursoy S. at al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoproteln B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis // J Gastroenterol Hepatol. 2015. Vol. 27(2). P. 142–149.*
56. *Mueller M., Thorrel A., Claudel T. et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesold X receptorantagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity // J Hepatol. 2015. Vol. 62(6). P. 1398–1404.*
57. *Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Морозов С. В. и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом // РЖГГК. 2013. № 1. С. 37–51 [Maev I. V., Kucherjavyj Ju. A., Morozov S. V. i dr. Vlijanie ursodezokslholevoj klsloty v kachestve monoterapll i v kombinacii s laktulozoj na biohimicheskie pokazatell krovl bol'nyh nealkogol'nym steatogepatltom // RZhGGK. 2013. № 1. S. 37–51 (in Russian)].*
58. *Nasclmbenl F., Pals R., Bellentanl S. et al. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines // J. Hepatol. 2013. Vol. 59(4). P. 859–871.*
59. *Секачева М. И. Урсодеоксихолевая кислота в профилактике онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта // Клинические перспективы гастроэнтерол., гепатол. 2007. № 2. С. 25–30 [Sekacheva M. I. Ursodeoksiholevaj a kislota v profilaktike onkologicheskih zabolevanlj zheludochno-klshechnogo trakta // Klinicheskie perspektlvy gastrojenterol., gepatol. 2007. № 2. S. 25–30 (in Russian)].*
60. *Oyama K., Shiota G., Ito H. et al. Reduction of hepatocarcinogenesis by ursodeoxycholic acid in rats // Carcinogenesis. 2002. Vol. 23(5). P. 885–892.*
61. *Anstee Q. M., Targher G., Day C. P. Progression of NAFLD to diabetes mellltus, cardiovascular disease or cirrhosis // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2013. Vol. 10(6). P. 330–344.*
62. *Ascha M. S., Hanouneh I. A., Lopez R., Tamimi T. A. et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis // Hepatology. 2010. Vol. 51(6). P. 1972–1978.*
63. *Berzigotti A. Getting closer to a point-of-care diagnostic assessment in patients with chronic liver disease: controlled attenuation parameter for steatosis // J. Hepatol. 2014. Vol. 60(5). P. 910–912.*
64. *Shen F, Zheng R. D., Shi J. P., Mi Y. Q. et al. Impact of skin capsular distance on the performance of controlled attenuation parameter in patients with chronic liver disease. URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.12809/full (дата обращения: 30.07.2015).*
65. *Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Дроздова Л. Ю. и др., рабочая группа исследования РАКУРС. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014. Т. 10. № 2. С. 147–152 [Marcevich S. Ju., Kutlshenko N. P., Drozdova L. Ju. i dr., rabochaja gruppa issledovanija RAKURS. Izuchenie vlijanija ursodezoksiholevoj klsloty na jeffektivnost' i bezopasnost' terapll statlnaml u bol'nyh s zabolevanijami pecheni, zhelchnogo puzyrja i/ili zhelchevyvodjashhih putej (issledovanie RAKURS) // Raclonal'naja farmakoteraplja v kardiologii. 2014. T. 10. № 2. C. 147–152 (in Russian)].*
66. *Кутишенко Н. П., Марцевич С. Ю., Лерман О. В. и др., рабочая группа исследования РАКУРС (результаты дополнительного анализа исследования РАКУРС). Повышение эффективности гиполипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. Т. 11. № 2. С. 300–306 [Kutlshenko N. P., Marcevich S. Ju., Lerman O. V. i dr., rabochaja gruppa issledovanija RAKURS (rezul'taty dopolnitel'nogo analiza issledovanija RAKURS). Povyshenie jeffektivnosti gipolipidemicheskoj terapii u pacientov vysokogo serdechno-sosudistogo riska s sochetannoj patologiej pecheni // Racional'naja farmakoteraplja v kardiologii. 2015. T. 11. № 2. C. 300–306 (in Russian)].*
67. *Martsevich S., Nadinskaya M., Kutishenko N. et al. Ursodeoxycholic acid influence in efficacy and safety of statin therapy in patients wuth high risk of cardiocascular events and nonalcoholic fatty liver disease: the RACURS study (post-hoc analysis) // United European Gastroenterol J. 2015. Vol. 3 (Suppl 1). P0624.*
68. *Танченко О. А., Нарышкина С. В., Сивякова О. Н. Урсодезоксихолевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом // РЖГГК. 2012. № 1. С. 82–86 [Tanchenko O. A., Naryshkina S. V., Sivjakova O. N. Ursodezoksiholevaja kislota v kompleksnom lechenll bol'nyh s metabolicheskim slndromom // RZhGGK. 2012. № 1. S. 82–86 (in Russian)].*
69. *Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: Метод. рекомендации / под ред. С. А. Бойцова и А. Г. Чучалина. М. 2014. 112 с. Интернет-ресурс: http://www.gnlcpm.ru, http://www.ropnlz.ru [Dispansernoe nabljudenie bol'nyh hronlcheskimi neinfekcionnymi zabolevanijami i pacientov s vysokim riskom ih razvitija: Metod. rekomendacll / pod red. S. A. Bojcova i A. G. Chuchallna. M. 2014. 112 s. Internet-resurs: http://www.gnlcpm.ru, http://www.ropnlz.ru (in Russian)].*
70. *Трухан Д. И., Тарасова Л. В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2013. № 5. С. 9–16 [Truhan D.I, Tarasova L. V. Lekarstvennaja bezopasnost' i raclonal'naja farmakoteraplja v gastrojenterologlcheskoj praktlke // Klinicheskie perspektlvy gastrojenterologii, gepatologii. 2013. № 5. S. 9–16 (in Russian)].*
71. *Тарасова Л. В., Трухан Д. И. Лекарственная безопасность в гастроэнтерологии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 4. С. 81–87 [Tarasova L. V., Truhan D. I. Lekarstvennaja bezopasnost' v gastrojenterologii // Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologlja. 2013. № 4. S. 81–87 (in Russian)].*
72. *Трухан Д. И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии // Consilium Medlcum. 2013. № 11. С. 45–49 [Truhan D. I. Vybor lekarstvennogo preparata s pozicij raclonal'noj farmakoterapll // Consilium Medlcum. 2013. № 11. S. 45–49 (in Russian)].*
73. *Трухан Д.И, Викторова В. И. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей в практике врача первого контакта. Пассивное ожидание али активное наблюдение? // Медицинский совет. 2016. № 14. С. 109–115 [Truhan D.I, Viktorova V. I. Boleznl zhelchnogo puzyrja i zhelchevyvodjashhih putej v praktlke vracha pervogo kontakta. Passlvnoe ozhidanie all aktlvnoe nabljudenie? // Medicinskij sovet. 2016. № 14. S. 109–115 (in Russian)].*
74. *Трухан Д. И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса // Справочник поликлинического врача. 2012. № 4. С. 32–36 [Truhan D. I. Originaly i generiki: perezagruzka v svete jekonomicheskogo krizisa // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2012. № 4. S. 32–36 (in Russian)].*
75. *Симаненков В. И., Лутаенко Е. А. Методические рекомендации применения урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса) у пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей. Информ-ресурс: http://medznate.ru/docs/Index-35443.html [Slmanenkov V. I., Lutaenko E. A. Metodicheskie rekomendacii primenenija ursodezoksiholevoj kisloty (Urdoksa) u paclentov s diskinezijami zhelchevyvodjashhih putej. Internet-resurs: http://medznate.ru/docs/Index-35443.html (in Russian)].*
76. *Сарвилина И. В. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с желчнокаменной болезнью I стадии // Лечащий врач. 2015. № 2. С. 64–68 [Sarvilina I. V. Sravnltel'nyj kliniko-jekonomicheskij analiz primenenija preparatov ursodezoksiholevoj kisloty u pacientov s zhelchnokamennoj bolezn'ju I stadll // Lechashhlj vrach. 2015. № 2. S. 64–68 (in Russian)].*
77. *Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А. Жировая болезнь печени как фактор изменения риска сердечно-сосудистых «катастроф» у больных артериальной гипертензией // Лечащий врач. 2015. № 5. С. 1–6 [Mehtiev S. N., Mehtieva O. A. Zhlrovaja bolezn' pechenl kak faktor izmenenija rlska serdechno-sosudlstyh «katastrof» u bol'nyh arterlal'noj gipertenziej // Lechashhlj vrach. 2015. № 5. S. 1–6 (in Russian)].*
78. *Зиновьева Е. Н., Мехтиев С. Н., Соколовский С. В. Эндотелиальная дисфункция как фактор прогрессирования неалкогольного стеатогепатита // Терапевтические подходы. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011. № 2. С. 36–40 [Zinov'eva E.N., Mehtiev S. N., Sokolovskij S. V. Jendotellal'naja disfunkcija kak faktor progressirovanija nealkogol'nogo steatogepatlta // Terapevticheskie podhody. Jeffektlvnaja farmakoteraplja. Gastrojenterologlja. 2011. № 2. S. 36–40 (in Russian)].*

Полный список литературы Вы можете найти на сайте http://www.rmj.ru