

## **Неалкогольная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь: опасная связь и способ ее разорвать.**

*Самое частое неинфекционное заболевание печени в современной мире – неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Оказывается, что она ассоциирована не только с сердечно-сосудистой и эндокринной патологией, но и с желчнокаменной болезнью (ЖКБ), а непосредственно холецистэктомия способствует усугублению течения уже имеющейся НАЖБП и развитию этой формы повреждения печени de novo.*

*Оба состояния имеют общие факторы риска, патогенетические связи и близкую распространенность в популяции: ~25% для НАЖБП и ~ 20% для ЖКБ.*

*Можно ли на эту связь повлиять? Да, можно. Каким образом?*

*Путем применения мультитаргетной молекулы урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).*

Недавно опубликованный ретроспективный анализ большой выборки пациентов (14 294784) показал, что среди лиц, госпитализированных с ЖКБ распространенность НАЖБП была в 3 раза, а с поправкой на возраст - в 6 раз выше аналогичного показателя для госпитализированных без ЖКБ [1].

Данной теме посвящено много работ, четко продемонстрировано, что связь ЖКБ и НАЖБП двунаправленная, каждое заболевание потенцирует развитие другого. Объяснением служат общие факторы риска (центральное ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа) и патогенетические механизмы (нарушения в регуляции аутофагии и апоптоза, снижение экспрессии гена фарнезоидного X рецептора и др.) что приводит к избыточному накоплению жира в гепатоцитах и перенасыщению желчи холестерином. Вполне понятно, почему при ЖКБ в подавляющем большинстве случаев встречаются именно холестериновые камни [1,2].

Серьезную роль в перенасыщении желчи холестерином у пациентов с НАЖБП играет сниженная активность ядерного фарнезоидного X рецептора (FXR) и мембранного рецептора TGR5. Функция этих рецепторов заключается в регуляции обмена липидов и углеводов, а желчные кислоты служат их лигандами [3]. Стало известно, что при НАЖБП печеночная инсулинорезистентность уменьшает экспрессию генов этих рецепторов, в результате наблюдается перенасыщение желчи холестерином, образование билиарного сладжа и холестериновых камней. Свой вклад в этот процесс вносит снижение моторной активности желчного пузыря, также наблюдаемое при инсулинорезистентности, в частности, у пациентов с НАЖБП.

Отдельный вопрос касается развития НАЖБП *de novo* у пациентов с ЖКБ после холецистэктомии. Объяснением служит факт, что после удаления желчного пузыря желчь непрерывно поступает в тонкий кишечник. Это приводит к более быстрой энтерогепатической циркуляции желчных кислот, и, соответственно, их большему притоку в печень. Более того, желчный пузырь — это основное место экспрессии фактора роста фибробластов 19 (FGF19), который подавляет синтез жирных кислот в гепатоцитах.

Холецистэктомия приводит к снижению уровня FGF19 в сыворотке крови и увеличению синтеза жирных кислот. Экспериментальная модель свидетельствует о том, что дополнительно к этому повышается уровень триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности в сыворотке крови, что способствует накоплению триглицеридов в гепатоцитах и развитию НАЖБП [1,2].

Необходимо помнить о том, что риск образования камней в желчном пузыре есть у еще одной категории лиц: это те, кто быстро теряет вес тела вследствие бариатрической хирургии или медикаментозной терапии ожирения, либо придерживается низкокалорийной диеты (менее 800 ккал в сутки). Под быстрой потерей веса понимают его снижение более, чем на 1,5 кг в неделю, особенно в течение первых 6 месяцев. Образование холестериновых желчных камней происходит вследствие перенасыщения желчи холестерином из-за мобилизации жира из периферических тканей.

Можно ли избежать негативного сценария, разорвать порочную связь между НАЖБП и ЖКБ, предотвратить в ряде случаев холецистэктомию и улучшить прогноз и качество жизни пациентов?

В большинстве ситуаций решением служит своевременное назначение УДХК с лечебной и профилактической целью.

УДХК препятствуют накоплению жирных кислот в гепатоцитах и уменьшает стеатоз за счет стимуляции аутофагии, что служит хорошим способом помешать развитию НАЖБП *de novo* после холецистэктомии и предотвратить прогрессирование заболевания печени у тех, кому оно на момент операции уже диагностировано.

УДХК служит агонистом ядерного фарнезоидного X рецептора и мембранного рецептора TGR5, что опосредованно уменьшает насыщение желчи холестерином и способствует растворению билиарного сладжа и холестериновых камней. Большую роль в этом процессе играет способность УДХК при ее регулярном приеме замещать собой токсичные и литогенные желчные кислоты, что делает существенный вклад в ее лечебный эффект.

Известно, что для растворения билиарного сладжа и холестериновых камней УДХК назначается в дозе 10 – 15 мг/кг массы тела курсом на 6-12 месяцев и до полного растворения камней. Если камни в желчном пузыре не уменьшаются в размерах после 12 месяцев лечения, урсодезоксихолевую кислоту следует отменить. Для лечения НАЖБП УДХК назначается практически в аналогичных дозах: 13 – 15 мг/кг массы тела. Курс лечения должен составлять не менее 6 месяцев, а затем – по усмотрению врача. Соответственно, мультитаргетная молекула вновь демонстрирует свою неопределимую пользу для практикующего врача и входит в клинические рекомендации как по лечению НАЖБП, так и ЖКБ. Согласно клиническим рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению ЖКБ наибольшая частота растворения (более 70%) достигается у пациентов с небольшими (менее 5 мм) флотирующими рентгенонегативными камнями [4].

Клинические рекомендации по лечению НАЖБП у взрослых акцентируют внимание врачей на том факте, что на сегодняшний день УДХК – это единственная из доступных гепатотропных молекул, которая и успешно применяется в клинической практике, воздействуя сразу на две основные цели лечения этой категории пациентов: уменьшает

стеатоз печени, воспаление и предотвращает прогрессирование НАЖБП, а также уменьшает проявления атеросклеротического поражения сердечно-сосудистой системы и снижает 10-летний риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Профиль безопасности УДХК очень высок. Подробности можно узнать из инструкции к Урсосу® - одному из наиболее надежных лекарственных препаратов УДХК [6]. Международные источники при этом в качестве единственного противопоказания к назначению УДХК рассматривают только полную билиарную обструкцию [7], что вполне рационально. УДХК не относится к категории холекинетиков и не повышает риск развития у пациентов билиарной колики.

Главное, чтобы цель назначения УДХК была очень ясной, возможности ее мультитаргетного потенциала были полностью использованы, тогда эффект препарата будет максимальным. Способность УДХК одновременно влиять на обмен жирных и желчных кислот, ее гиполипидемический и гипохолестериновый эффекты позволяют устранить порочную связь НАЖБП с ЖКБ, улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

1. Kichloo A, Solanki S, Haq KF, Dahiya D, Bailey B, Solanki D, Singh J, Albosta M, Wani F, Aljadah M, Shah H, Khan H, Jafri SM. Association of non-alcoholic fatty liver disease with gallstone disease in the United States hospitalized patient population. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2021 Mar 22;12(2):14-24. doi: 10.4291/wjgp.v12.i2.14. PMID: 33815863; PMCID: PMC8008957.

2. Lyu J, Lin Q, Fang Z, Xu Z, Liu Z. Complex impacts of gallstone disease on metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Nov 23;13:1032557. doi: 10.3389/fendo.2022.1032557. PMID: 36506064; PMCID: PMC9727379.

3. Pols TW, Noriega LG, Nomura M, Auwerx J, Schoonjans K. The bile acid membrane receptor TGR5: a valuable metabolic target. *Dig Dis.* 2011;29(1):37-44. doi: 10.1159/000324126. Epub 2011 Jun 17. PMID: 21691102; PMCID: PMC3128138.

4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Шульпекова Ю.О., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Лапина Т.Л. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(3):64-80. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-3-64-80>.

5. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А., Шестакова М.В., Маев И.В., Бредер В.В., Гейвандова Н.И., Дощицин В.Л., Дудинская Е.Н., Ершова Е.В., Кодзоева Х.Б., Комшилова К.А., Корочанская Н.В., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е., Надинская М.Ю., Никитин И.Г., Погосова Н.В., Тарзиманова А.И., Шамхалова М.Ш. 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. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>

6. [https://www.vidal.ru/drugs/ursosan\\_877](https://www.vidal.ru/drugs/ursosan_877)

7. <https://www.drugs.com/pro/ursodiol.html#s-34067-9>