

Получена: 05 Февраля 2023 / Принята: 24 Июня 2023 / Опубликовано online: 31 Августа 2023

DOI 10.34689/SH.2023.25.4.004

УДК 616.36-002-003.826-036.12

## **ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ В РУТИННОЙ ПРАКТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

**Айгуль М. Раисова<sup>1</sup>, Александр В. Нерсесов<sup>1</sup>, Джамия А. Кайбуллаева<sup>1</sup>,  
Акжан У. Коньсбекова<sup>2</sup>, Молдир А. Исмагулова<sup>2</sup>, Салтанат С. Маденова<sup>2</sup>,  
Маргарита А. Нефедова<sup>3</sup>, Мадина А. Татиева<sup>4</sup>, Ляйля К. Ташенова<sup>5</sup>,  
Кульпаш С. Калиаскарова<sup>6</sup>, Алиа А. Коньсбекова<sup>7</sup>, Ширин Б. Алиева<sup>8</sup>,  
Гюзель М. Джакупова<sup>9</sup>, Елена И. Липкина<sup>10</sup>, Мария Ю. Надинская<sup>11</sup>**

<sup>1</sup> НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>2</sup> АО НИИ Кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>3</sup> ТОО «ИНВИТРО», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>4</sup> Центральная Семейная Клиника, г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>5</sup> ТОО «Институт Гастроэнтерологии», г. Алматы, Республика Казахстан;

<sup>6</sup> Национальный центр онкологии и трансплантологии, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>7</sup> Республиканский Диагностический центр, г. Астана, Республика Казахстан;

<sup>8</sup> Областная Клиническая Больница, г. Шымкент, Республика Казахстан;

<sup>9</sup> Городской консультативный диагностический центр, г. Шымкент, Республика Казахстан;

<sup>10</sup> Медицинская Клиника «Беласу», г. Шымкент, Республика Казахстан;

<sup>11</sup> ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация.

### **Резюме**

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита (НАЖБП/НАСГ) в мировой практике неуклонно растет. НАЖБП/ НАСГ может прогрессировать до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Однако, большинство пациентов с НАЖБП / НАСГ умирают по причине сердечно-сосудистых катастроф. Необходимо отметить, что распространенность НАЖБП растет параллельно с увеличением числа случаев сахарного диабета 2 типа (СД2) и ожирения. Но, несмотря на растущее число пациентов, терапевтические подходы ограничены. В данной статье представлены результаты применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при НАЖБП. Ранее по данным различных источников было установлено, что желчные кислоты, к числу которых относится УДХК, являются основными интеграторами метаболизма жирных кислот и триглицеридов в печени. Результаты проведенного нами исследования показали, что использование препарата УДХК при НАЖБП приводит к уменьшению активности воспалительных процессов в печени, ее стеатоза, а также улучшает показатели липидного обмена и обладает потенциальными антиатерогенными свойствами.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз, липидный обмен, атеросклероз, сердечно-сосудистый риск, урсодезоксихолевая кислота.

### **Abstract**

## **POSSIBILITIES OF USING URSODEOXYCHOLIC ACID FOR THE PREVENTION OF ATHEROSCLEROSIS AND LIVER FIBROSIS IN ROUTINE PRACTICE AMONG PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

**Aigul M. Raissova<sup>1</sup>, Aleksandr V. Nersesov<sup>1</sup>, Dzhamilya A. Kaibullayeva<sup>1</sup>,  
Akzhan U. Konysbekova<sup>2</sup>, Moldir A. Ismagulova<sup>2</sup>, Saltanat S. Madenova<sup>2</sup>,  
Margarita A. Nefedova<sup>3</sup>, Madina A. Tatiyeva<sup>4</sup>, Lyailya K. Tashenova<sup>5</sup>,  
Kulpash S. Kaliaskarova<sup>6</sup>, Aliya A. Konysbekova<sup>7</sup>, Shirin B. Aliyeva<sup>8</sup>,  
Guzel M. Dzhakupova<sup>9</sup>, Yelena I. Lipkina<sup>10</sup>, Mariya Yu. Nadinskaya<sup>11</sup>**

<sup>1</sup> Asfendiyarov National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>2</sup> «National Research Institute of Cardiology and Internal Medicine» JSC, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>3</sup> INVITRO LLC, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>4</sup> Central Family Clinic, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>5</sup> «Institute of Gastroenterology» LLP, Almaty, Republic of Kazakhstan;

<sup>6</sup> National Center of Oncology and Transplantology, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>7</sup> Republican Diagnostic Center, Astana, Republic of Kazakhstan;

<sup>8</sup> Regional Clinical Hospital, Shymkent, Republic of Kazakhstan;

<sup>9</sup> City Advisory Diagnostic Center, Shymkent, Republic of Kazakhstan;

<sup>10</sup> Medical Clinic "Belasu", Shymkent, Republic of Kazakhstan;

<sup>11</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russian Federation.

#### Abstract

The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis (NAFLD/NASH) in the world practice is steadily increasing. NAFLD/NASH can progress to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. However, most patients with NAFLD/NASH die due to cardiovascular events. It should be noted that the prevalence of NAFLD is increasing parallel to the rising cases of type 2 diabetes (T2D) and obesity. Despite the growing number of patients, therapeutic approaches remain limited. This article presents the results of using ursodeoxycholic acid (UDCA) in NAFLD/NASH. Previously, according to various sources, it was found that bile acids, which include UDCA, are the main integrators of fatty acid and triglyceride metabolism in the liver. The results of our study showed that the use of UDCA in NAFLD leads to a decrease in the activity of inflammatory processes in the liver, its steatosis, and also improves lipid metabolism and has potential anti-atherogenic properties.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, steatosis, lipid metabolism, atherosclerosis, cardiovascular risk, ursodeoxycholic acid.

#### Түйіндеме

## АЛКОГОЛЬСІЗ МАЙЛЫ БАУЫР АУРУЫМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА АТЕРОСКЛЕРОЗ ЖӘНЕ БАУЫР ФИБРОЗЫ ДАМУЫНЫҢ АЛДЫН АЛУ ҮШІН УРСОДЕОКСИХОЛ ҚЫШҚЫЛЫН ҚОЛДАНУ МҮМКІНДІКТЕРІ

Айгуль М. Раисова<sup>1</sup>, Александр В. Нерсесов<sup>1</sup>, Джамия А. Кайбуллаева<sup>1</sup>,  
Акжан У. Қонысбекова<sup>2</sup>, Молдир А. Исмагулова<sup>2</sup>, Салтанат С. Маденова<sup>2</sup>,  
Маргарита А. Нефедова<sup>3</sup>, Мадина А. Татиева<sup>4</sup>, Ляйля К. Ташенова<sup>5</sup>,  
Кульпаш С. Калиаскарова<sup>6</sup>, Алия А. Қонысбекова<sup>7</sup>, Ширин Б. Алиева<sup>8</sup>,  
Гюзель М. Джакупова<sup>9</sup>, Елена И. Липкина<sup>10</sup>, Мария Ю. Надинская<sup>11</sup>

<sup>1</sup> «С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті» КЕАҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>2</sup> «Кардиология және ішкі аурулар ҒЗИ» АҚ, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>3</sup> «ИНВИТРО» ЖШС, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>4</sup> Орталық Отбасылық Емхана, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>5</sup> «Гастроэнтерология институты» ЖШС, Алматы қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>6</sup> Ұлттық онкология және трансплантология орталығы, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>7</sup> Республикалық Диагностикалық орталық, Астана қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>8</sup> Облыстық Клиникалық Аурухана, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>9</sup> Қалалық консультативтік-диагностикалық орталық, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>10</sup> «Беласу» медициналық емханасы, Шымкент қ., Қазақстан Республикасы;

<sup>11</sup> «И.М. Сеченов атындағы Бірінші Мәскеу Мемлекеттік Медицина университеті» ФМА ЖББМ Ресей Денсаулық Сақтау Министрлігінің (Сеченов университеті), Мәскеу қ., Ресей Федерациясы.

Әлемдік тәжірибеде алкогольсіз майлы бауыр ауруы мен алкогольсіз стеатогепатиттің (АМБА/АСГ) таралуы тұрақты өсуде. АМБА/АСГ бауыр циррозына және гепатоцеллюлярлы карциномаға дейін үдеуі мүмкін. Алайда, АМБА/АСГ пациенттерінің көпшілігі жүрек-тамыр апаттарының салдарынан қайтыс болады. Айта кету керек, АМБА таралуы 2 типті қант диабеті (ҚД2) және семіздік жағдайларының көбеюімен қатар өсуде. Бірақ пациенттердің көбеюіне қарамастан, терапевтік тәсілдер шектеулі. Бұл мақалада АМБА кезінде урсодезоксихол қышқылын (УДХК) қолдану нәтижелері ұсынылған. Бұрын әртүрлі дереккөздерге сүйенсек, УДХК құрамына кіретін өт қышқылдары бауырдағы май қышқылдары мен триглицеридтер алмасуының негізгі интеграторлары болып табылады. Біз жүргізген зерттеу нәтижелері УДХК препаратын АМБА кезінде қолдану бауырдағы қабыну процестерінің белсенділігінің төмендеуіне, оның стеатозына, сондай-ақ липидтік алмасу көрсеткіштерін жақсартатынын және потенциалды антиатерогендік қасиеттерге ие екенін көрсетті.

**Түйінді сөздер:** бауырдың алкогольсіз майлы ауруы, стеатоз, липидті алмасу, атеросклероз, жүрек-тамыр қаупі, урсодезоксихол қышқылы.

**Библиографическая ссылка:**

Раисова А.М., Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Коньсбекова А.У., Исмагулова М.А., Маденова С.С., Нефедова М.А., Татиева М.А., Ташенова Л.К., Калиаскарова К.С., Коньсбекова А.А., Алиева Ш.Б., Джакупова Г.М., Липкина Е.И., Надинская М.Ю. Возможности использования урсодезоксихолевой кислоты для профилактики развития атеросклероза и фиброза печени в рутинной практике у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Наука и Здоровье. 2023. 4(Т.25). С. 33-41. doi 10.34689/SH.2023.25.4.004

Raisova A.M., Nersesov A.V., Kaibullaeva D.A., Konysbekova A.U., Ismagulova M.A., Madenova S.S., Nefedova M.A., Tatieva M.A., Tashenova L.K., Kaliaskarova K.S., Konysbekova A.A., Alieva Sh.B., Dzhakupova G.M., Lipkina E.I., Nadinskaya M.Yu. Possibilities of using ursodeoxycholic acid for the prevention of atherosclerosis and liver fibrosis in routine practice among patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2023, (Vol.25) 4, pp. 33-41. doi 10.34689/SH.2023.25.4.004

Раисова А.М., Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Коньсбекова А.У., Исмагулова М.А., Маденова С.С., Нефедова М.А., Татиева М.А., Ташенова Л.К., Калиаскарова К.С., Коньсбекова А.А., Алиева Ш.Б., Джакупова Г.М., Липкина Е.И., Надинская М.Ю. Алкогольсіз майлы бауыр ауруымен ауыратын науқастарда атеросклероз және бауыр фиброзы дамуының алдын алу үшін урсодезоксихол қышқылын қолдану мүмкіндіктері // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2023. 4 (Т.25). С. 33-41. doi 10.34689/SH.2023.25.4.004

**Список сокращений:**

ASCVD – Atherosclerotic Cardiovascular Disease, калькулятор риска развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний  
FLI – fatty liver index, индекс стеатоза печени  
NFS fibrosis score – Non-alcoholic fatty liver disease Fibrosis Score, индекс фиброза неалкогольной жировой болезни печени  
АЛТ – аланиновая трансаминаза  
АСТ – аспарагиновая трансаминаза  
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза  
ИМТ – индекс массы

ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
МС – метаболический синдром  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит  
РК – Республика Казахстан  
РФ – Российская Федерация  
СД2 – сахарный диабет 2-го типа  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа  
УДХК – урсодезоксихолевая кислота

**Актуальность**

За последние 40 лет неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) прошла путь от одного из неясных гепатологических заболеваний до одной из наиболее признанных причин патологии печени в мире [17,8]. Из-за глобальной эпидемии ожирения заболеваемость и распространенность НАЖБП возросли во всем мире, в том числе среди жителей Республики Казахстан (РК), о чем свидетельствуют результаты многоцентрового исследования (REPAIR) [2].

В последние десятилетия в РК, как и в других республиках Центральной Азии, происходит сдвиг в структуре рациона питания в сторону увеличения потребления насыщенных жиров, трансжирных кислот, свободных сахаров и соли, что приводит к развитию избыточной массы тела, ожирению, сахарному диабету 2 типа (СД2), сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) и другим метаболическим последствиям. Согласно отчету сотрудничества Европейского регионального бюро ВОЗ, Казахской академии питания, Национального центра общественного здравоохранения Министерства здравоохранения РК и сотрудничающих центров ВОЗ за 2016-2017гг: в городах Алматы, Актау и Кызылорда в продуктах обнаружены высокие уровни содержания трансжирных кислот и соли. Некоторые продукты содержат в одной порции более 220% от рекомендуемой максимальной суточной нормы потребления трансжирных кислот, что является значимым фактором риска развития НАЖБП, СД2 и ССЗ.

Обращаясь вновь к результатам исследования REPAIR [2], проведенного компанией Санофи (2016) в пяти городах Казахстана (Астане, Алматы, Караганда, Шымкенте, Актобе), наиболее частыми хроническими заболеваниями печени у включенных в исследование пациентов были: стеатоз печени – у 32,2%, заболевания печени, обусловленные ожирением – у 25,8%, хронический вирусный гепатит – у 16%, и заболевания печени, обусловленные СД2 – у 14,6%. Согласно проведенному *Targher G. и соавт.* [14] мета-анализу 16 исследований, пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск фатальных и/или нефатальных ССЗ, чем пациенты без НАЖБП (отношение шансов 1,64, 95% доверительный интервал 1,26–2,13). В опубликованном в 2021г. систематическом обзоре *Mantovani A. и соавт.* [9] проанализированы результаты 36 длительных исследований с совокупными данными о 5,8 млн лиц среднего возраста, в котором также была продемонстрирована ассоциация НАЖБП с умеренно повышенным риском фатальных или нефатальных ССЗ (отношение рисков составило 1,45, 95% доверительный интервал 1,31–1,61).

Наиболее ранними маркерами, свидетельствующими о наличии субклинического атеросклероза у пациентов с НАЖБП, являются: эндотелиальная дисфункция, которая может быть диагностирована с помощью поток-опосредованной дилатации сосудов; утолщение комплекса интима-медиа (ТКИМ), определяемое с помощью ультразвукового исследова-

ния сонных артерий; повышенная жесткость артерий, как маркер гипертрофии сердца [16]. Эндотелиальная дисфункция является одним из первых звеньев развития атеросклероза и воздействие на нее у пациентов с НАЖБП потенциально позволяет уменьшить темпы прогрессирования атеросклероза. НАЖБП является независимым предиктором раннего каротидного атеросклероза: с увеличением квартиля FLI (fatty liver index, индекс стеатоза печени) отмечается повышение ТКИМ ( $p < 0,001$  для тренда) [11].

Таким образом, на данный момент установлена связь НАЖБП с клиническими и субклиническими ССЗ. В связи с этим, лечение НАЖБП должно быть направлено на снижение риска прогрессирования НАЖБП и развития атеросклероза посредством изменения образа жизни и диеты, а также включать применение патогенетически обоснованных лекарственных средств.

В настоящее время в комплексной терапии НАЖБП рекомендованы к использованию различные гепатопротекторы, одним из которых является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Для оценки влияния УДХК на выраженность стеатоза и факторы атерогенеза у больных НАЖБП проведено международное мультицентровое исследование, которое получило кодовое название УСПЕХ [10].

В исследовании принимали участие пациенты из Российской Федерации (РФ), РК и Республики Узбекистан. Учитывая региональные особенности НАЖБП цель настоящего исследования - оценить подгруппу пациентов из РК и сравнить ее с опубликованными данными по подгруппе из РФ [1].

#### Материалы и методы

Протокол исследования прошел процедуру рецензирования и был одобрен на заседании независимого междисциплинарного комитета по этической экспертизе клинических исследований в каждом центре РФ, РК и Узбекистана. Исследование проходило с 01.11.2017 по 31.08.2018. В данной публикации представлен фрагмент Казахстанской Программы исследования УСПЕХ.

В Программе участвовали пациенты со стеатозом печени в рамках НАЖБП. Включенные в исследование пациенты получали УДХК (Урсосан®) в дозе 15 мг/кг. на протяжении 24-х недель. Также всем пациентам давались рекомендации по модификации образа жизни и диете.

В начале исследования, через 12 и 24 недели всем участникам проводилось физикальное исследование, общий и биохимический анализы крови, липидограмма; определялась выраженности стеатоза печени по шкале FLI [a], оценивался индекс фиброза печени по шкале NFS fibrosis score [b] (Non-alcoholic fatty liver disease Fibrosis Score, индекс фиброза НАЖБП), измерялась ТКИМ сонных артерий с помощью ультразвукового исследования (в качестве верхней границы нормы взят 95-й перцентиль для соответствующего пола и возраста [6]) и рассчитывался риск развития сердечно-

сосудистых осложнений с использованием калькулятора ASCVD 2013 (Atherosclerotic Cardiovascular Disease, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания).

*Критерии включения пациентов в исследование:*

- женщины и мужчины в возрасте от 20 до 75 лет;
- установленный диагноз НАЖБП в сочетании со значением индекса FLI > 60 и компенсированной функцией печени (нормальное значение сывороточного альбумина, протромбинового индекса, тромбоцитов);
- решение врача назначить препарат УДХК вне зависимости от фактора включения пациента в исследование;
- подписание пациентами добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

*Критерии исключения пациентов:*

- перенесенные ранее инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения;
- прием статинов или основания для их незамедлительного назначения;
- прием других препаратов, потенциально влияющих на изучаемые параметры (эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, витамин Е, орнитин-аспартат, производные аминокислот, препараты на основе расторопши пятнистой, солодки, артишоков, куркумы, янтарной кислоты, полиненасыщенных жирных кислот, другие препараты и нутрицевтические продукты с гепатотропным действием, указанным в инструкции);
- употребление алкоголя в количествах, которые имеют потенциальный риск для здоровья (40 г этанола в день для мужчин и 20 г этанола в день для женщин; количество баллов по анкете AUDIT > 8 как для мужчин, так и для женщин);
- доказанное заболевание печени другой этиологии;
- сахарный диабет 1-го типа.

*Критерии исключения из исследования:*

- решение пациента прекратить участие в исследовании на любом этапе;
- острое гепатоцеллюлярное или холестатическое повреждение печени, возникшее во время исследования.

Для отбора участия в Программе в трех городах РК: Алматы, Астана, Шымкент были подвергнуты скринингу 47 пациентов с диагнозом НАЖБП, из них у 10 индекс FLI был ниже 60. У 4 пациентов через 12 недель зафиксировано острое гепатоцеллюлярное повреждение, обусловленное приемом алкоголя и нестероидных противовоспалительных средств и они были исключены из исследования.

Таким образом, в Программу включены были 37 пациентов, из которых 33 ее закончили и были включены в итоговый анализ, приверженность к выполнению Программы составила 89%.

[a] <https://www.mdcalc.com/fatty-liver-index> (дата обращения: 13.01.2021)

[b] <https://www.mdcalc.com/naflid-non-alcoholic-fatty-liver-disease-fibrosis-score> (дата обращения: 13.01.2021)

**Статистический анализ данных.**

Количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильной широты (ИКШ), качественные – как абсолютное число (n) и доля (%). Для оценки различий количественных признаков в двух независимых выборках применялся U-критерий Манна-Уитни, в связанных выборках – критерий Вилкоксона. С целью оценки различий относительных показателей использовался точный тест Фишера и критерий χ-квадрат Пирсона. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Данные рассчитаны для подгруппы из РК, а также внутри подгруппы для мужчин и женщин, данные по подгруппе из РФ представлены из опубликованного исследования [1] или получены при расчете первичных данных.

**Результаты**

**Исходные характеристики в подгруппах из Республики Казахстан и Российской Федерации.**

В итоговый анализ Казахстанской части Программы включено 13 мужчин и 20 женщин, в возрасте от 25 до 67 лет. Соотношение мужчины / женщины значимо отличалось среди подгрупп: в подгруппе из РК незначительно преобладали женщины, в подгруппе из РФ мужчин было в 3,3 раза больше, чем женщин.

Возраст мужчин был статистически значимо меньше, чем женщин в обеих подгруппах (табл.1). При

этом средний возраст женщин – участниц Программы из РК составил 52 года, что на 10 лет больше участниц из РФ (разница статистически значима).

В числе сопутствующих заболеваний СД2 или нарушенная гликемия натощак установлены у одинаковой части пациентов в обеих подгруппах (39–40%), артериальная гипертензия – у 18% в подгруппе из РК и 26% из РФ (разница статистически не значима). Курение табака в 4 раза чаще зарегистрировано в подгруппе из РФ.

Все пациенты, включенные в Программу, имели избыточную массу тела или ожирение. Медиана индекса массы тела (ИМТ) соответствовала ожирению 1ст. в обеих подгруппах, значимых различий между подгруппами не наблюдалось. При этом только в подгруппе из РК у женщин ИМТ был статистически значимо больше, чем у мужчин.

Критериям метаболического синдрома (МС) NCEP ATP III (National cholesterol education program adult treatment panel III, Национальная образовательная программа по холестерину) соответствовало одинаковая доля пациентов в подгруппах из РК и РФ (48% и 45%). В подгруппе из РК доля пациентов с МС была примерно одинаковой среди мужчин и женщин, в подгруппе из РФ статистически значимо чаще МС наблюдался у женщин (табл.1).

Таблица 1.

**Исходные характеристики пациентов в подгруппах пациентов из Республики Казахстан и Российской Федерации.**

(Table 1. Baseline characteristics of patients in subgroups from the Republic of Kazakhstan and the Russian Federation).

Параметр	Республика Казахстан (n=33)	Российская Федерация (n=133) [1]	Величина p
Пол, м/ж	13 (40) / 20 (60)	102 (77) / 31 (23)	<0,001
Возраст, лет	52 [38; 58]	42 [37; 51]	<0,01
мужчины	38 [35; 49]	42 [36; 49]	ns
женщины	56 [52; 60] <sup>a</sup>	46 [38; 58] <sup>b</sup>	<0,05
Сахарный диабет 2 тип, НГН	13 (39)	53 (40)	ns
Артериальная гипертензия	6 (18)	35 (26)	ns
Курение	3 (9)	55 (41)	<0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33 [31; 35]	31 [29; 34]	ns
мужчин	31 [30; 34]	31 [30; 34]	ns
женщины	34 [32; 37] <sup>a</sup>	31 [29; 33]	ns
Метаболический синдром NCEP ATP III	16 (48)	60 (45)	ns
мужчины	7 (54)	36 (35)	ns
женщины	9 (45)	24 (77) <sup>b</sup>	<0,05

Данные представлены как медиана (Me) и интерквартильная широта (ИКШ) или как абсолютное число (n) и доля (%). Значения для метаболического синдрома по обеим подгруппам получены при расчете первичных данных.

<sup>a</sup> p<0,05 при сравнении мужчин и женщин в подгруппе пациентов из Республики Казахстан

<sup>b</sup> p<0,05 при сравнении мужчин и женщин в подгруппе пациентов из Российской Федерации

ИМТ – индекс массы тела, НГН – нарушенная гликемия натощак, NCEP ATP III – National cholesterol education program adult treatment panel III (Национальная образовательная программа по холестерину), ns – not significant.

**Динамика изученных параметров в подгруппе из Республики Казахстан и Российской Федерации.**

Показатели клинического анализа крови: гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты

находились за все время исследования в обеих подгруппах в пределах референсных значений.

Таблица 2.

**Динамика показателей в течение исследования в подгруппе из Республики Казахстан и сравнение с динамикой из Российской Федерации.**

(Table 2. Dynamics of parameters during the study in the subgroup from the Republic of Kazakhstan and comparison with the dynamics from the Russian Federation).

Параметр	Республика Казахстан (n=33)			Российская Федерация (n=133) [1]
	Исходно	Через 24 нед.	Значение p	Значение p для динамики параметров исходно – через 24 нед.
Вес, кг	87 [82; 95]	85 [81; 93]	<0,001	<0,001 (↓)
Окружность талии, см	106 [100; 113]	102 [97; 110]	<0,001	<0,001 (↓)
АЛТ, Ед/л	31 [24; 41]	21 [16; 32]	<0,001	<0,001 (↓)
АСТ, Ед/л	22 [19; 25]	18 [16; 22]	<0,05	<0,001 (↓)
ГГТП, Ед/л, ВГН = 40	21 [11; 32]	15 [11; 19]	<0,001	<0,001 (↓)
Холестерин общий, ммоль/л	5,54 [4,75; 5,85]	5,61 [4,73; 6,44]	ns	<0,001 (↓)
Триглицериды, ммоль/л	2,02 [1,24; 2,85]	1,68 [1,26; 2,19]	<0,05	<0,001 (↓)
ЛПВП, ммоль/л	1,25 [1,02; 1,43]	1,31 [1,2; 1,49]	<0,05	ns
ЛПНП, ммоль/л	3,68 [2,89; 4,12]	3,44 [3,09; 4,3]	ns	<0,001 (↓)
FLI	78,7 [69; 90,9]	67,1 [57,1; 85,4]	<0,001	<0,001 (↓)
FLI ≥ 60	33 (100)	22 (67)	<0,001	<0,001
FLI 30-59		11 (33)	<0,001	<0,001
NFS	-2,258 [-3,306; -1,77]	-2,414 [-3,316; -1,685]	ns	ns
NFS, отсутствие тяжелого фиброза (< -1,455)	28 (85)	26 (79)	ns	ns
NFS, промежуточные значения (≤ -1,455 до ≤ 0,675), n (%)	5 (15)	7 (21)	ns	ns
ТКИМ, мм	0,65 [0,55; 0,8]	0,65 [0,55; 0,8]	ns	<0,05 (↓)
ТКИМ, превышающая ВГН для соответствующего возраста	12 (36)	9 (29)	ns	ns
ASCVD, 10-ти летний риск, n=24	3,4 [2,2; 4,8] <sup>a</sup>	2,9 [2; 4,1]	<0,05	ns
ASCVD, 10-ти летний риск оптимальный	1,8 [1,1; 2,5]	1,9 [1,8; 2,6]		
ASCVD, риск в течение жизни, n=26	39 [36; 44] <sup>b</sup>	39 [36; 44] <sup>b</sup>	ns	ns
ASCVD, риск в течение жизни, оптимальный	8 [5; 8]	8 [5; 8]		

Данные представлены как медиана (Me) и интерквартильная широта (ИКШ), или как абсолютное число (n) и доля (%), (↓) – снижение параметра

<sup>a</sup> p=0,63 при сравнении с оптимальным риском в соответствующей подгруппе.

<sup>b</sup> p<0,05 при сравнении с оптимальным риском в соответствующей подгруппе.

В подгруппе из Российской Федерации значения p для веса, окружности талии, распределения пациентов по NFS и ТКИМ получены при расчете первичных данных.

ВГН – верхняя граница нормы, ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа, ASCVD – Atherosclerotic Cardiovascular Disease (атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания), FLI – fatty liver index (индекс стеатоза печени), NCEP ATP III: National cholesterol education program adult treatment panel III (Национальная образовательная программа по холестерину), NFS – Non-alcoholic fatty liver disease Fibrosis Score (индекс фиброза НАЖБП), ns – not significant.

К моменту завершения Программы в обеих подгруппах отмечалось статистически значимое уменьшение окружности талии и снижение веса. Снижения веса на 5% и более достигли 10 (30%) пациентов в подгруппе из РК и 43 (32%) в подгруппе из РФ (разница между подгруппами не значима).

Исходно показатели аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ, АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) находились у большинства пациентов в подгруппе из РК в пределах референсных значений. К 24 неделе отмечалось статистически значимое уменьшение показателей АЛТ,

АСТ, ГГТП в обеих подгруппах. При этом в РФ исходные значения АЛТ у большинства пациентов превышали верхнюю границу референсных значений и составляли 58 [44; 84] а к концу исследования снизились до 32 [26; 41].

По показателям липидограммы, общей тенденцией в обеих группах служило статистически значимое снижение триглицеридов. Исходно уровень общего холестерина в подгруппе из РФ был выше 6,20 [4,90; 7,03], чем в подгруппе из РК. Снижение уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) отмечено только в подгруппе из РФ, уровень

липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) повышался только в подгруппе из РК.

Значения индекса FLI статистически значимо снижались в обеих подгруппах, треть пациентов к 24 нед. исследования в подгруппе из РК оказалась в «серой зоне», когда невозможно ни исключить, ни подтвердить наличие стеатоза печени, аналогичная тенденция наблюдалась в подгруппе из РФ.

Около 80% пациентов в обеих подгруппах не имели тяжелого фиброза по индексу NFS, остальные – попадали в «серую зону», когда невозможно ни исключить, ни подтвердить наличие тяжелого фиброза. Индекс фиброза печени NFS и доля пациентов с отсутствием тяжелого фиброза статистически значимо не изменялись за время Программы в обеих подгруппах.

ТКИМ и число пациентов с превышением 97,5 перцентиля для соответствующего пола и возраста исходно были выше в подгруппе из РФ – 130 (98%), у большинства пациентов в подгруппе из РК значения ТКИМ находились в пределах референсных значений, к окончанию Программы их число увеличилось на 3 (9%) пациента. Статистически значимое снижение значений ТКИМ к окончанию исследования наблюдалось только в подгруппе из РФ.

Исходно в подгруппе пациентов из РК значения 10-ти летнего риска по калькулятору ASCVD были выше при сравнении с оптимальным риском ( $p=0,63$ , разница близка к статистической значимости), к окончанию Программы риск статистически значимо снижался и не отличался от оптимального. В подгруппе из РФ статистически значимое снижение 10-ти летнего риска за время исследования отмечено только у женщин.

Риск в течение жизни по калькулятору ASCVD существенно не изменялся за время Программы и значимо превышал оптимальный во всех точках исследования в обеих подгруппах.

#### **Обсуждение результатов**

НАЖБП, вероятно, является наиболее распространенным заболеванием печени во многих странах, поражающим от 10% до 24% населения в целом [3]. Существует прямая корреляция ИМТ с тяжестью и распространенностью НАЖБП, которая увеличивается в 4,6 раза у лиц с ожирением. С этими данным согласуются данные представленного исследования: в подгруппе из РК и РФ медиана ИМТ у пациентов с НАЖБП соответствовала ожирению 1 ст. За время Программы вес и окружность талии статистически значимо снижались, однако только треть пациентов достигла снижения массы тела на 5% и более.

НАЖБП часто ассоциируется и с другими сопутствующими метаболическими заболеваниями, такими как СД2 типа, дислипидемия, его обычно рассматривают как печеночное проявление МС. В нашем исследовании частота СД2 или нарушенная гликемия натощак наблюдалась у 40% пациентов.

В дополнение к потенциальной заболеваемости и смертности, связанной с прогрессированием заболевания печени, НАЖБП также ассоциирована с МС, субклиническими и клиническими ССЗ. Все больше данных указывает на то, что пациенты с НАЖБП

подвергаются значительному риску развития артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, кардиомиопатии и нарушений сердечного ритма, которые приводят к увеличению смертности. В нашем исследовании частота артериальной гипертензии составила 18 и 26%, частота МС – 48 и 45%, соответственно для подгруппы из РК и РФ.

Еще один фактор риска развития ССЗ – курение встречался в подгруппе из РФ в 4 раза чаще, чем в подгруппе из РК. Наиболее вероятно это обусловлено различиями по полу в представленных подгруппах: в РФ большая часть пациентов была представлена мужчинами, в РК – женщины составляли 60% от всей численности подгруппы.

Естественное течение НАЖБП вариабельно, и у подавляющего большинства пациентов не происходит прогрессирования от простого стеатоза до фиброза и терминальной стадии заболевания печени. Однако, пациенты с прогрессирующими формами НАЖБП, включая неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и/или прогрессирующий фиброз, а также пациенты с НАЖБП с сопутствующим СД2, подвергаются наибольшему риску развития ССЗ [7]. Так, по данным представленной Программы исходно пациенты в подгруппе из РК согласно калькулятору ASCVD имели больший 10-летний риск ( $p=0,63$ ) и риск в течение жизни ( $p<0,05$ ) по сравнению с оптимальным. К окончанию исследования 10-летний риск сердечно-сосудистых осложнений статистически значимо снижался, риск в течение жизни оставался без существенных изменений. Эти результаты указывают на положительный эффект Урсосана для снижения «краткосрочных» рисков сердечно-сосудистых осложнений, для оценки динамики риска в течение жизни необходимы более длительные исследования.

Несмотря на «гипотезу двух поражений» НАЖБП [5], механизм, с помощью которого он прогрессирует до НАСГ, все еще неясен, но может включать окислительный стресс, липотоксичность, индуцируемую свободными жирными кислотами, митохондриальную дисфункцию, стресс эндоплазматического ретикулума, нарушение регуляции цитокинов и избыточный рост кишечных бактерий [12]. УДХК является эфиром хенодезоксихолевой кислоты и, по-видимому, заменяет эндогенные желчные кислоты, некоторые из которых могут быть гепатотоксичными, на негепатотоксичную урсодезоксихолевую кислоту. УДХК может защищать гепатоциты, ингибируя всасывание токсичных гидрофобных солей желчных кислот из тонкой кишки, конкурируя с токсичными желчными кислотами за связывание с мембранами клеток и органелл и поддерживая стабильность клеточных мембран [4]. Кроме того, УДХК может уменьшить окислительное повреждение, ингибируя активацию клеток Купфера, вызванную гидрофобной желчной солью, и повышая уровень s глутатиона в печени [13]. Использование УДХК патогенетически оправдано за счет цитопротективных, антиапоптотических, антиоксидантных, гипогликемических свойств.

Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое снижение уровня сывороточных трансаминаз АЛТ и АСТ, а также ГГТП. В

клинической практике именно АЛТ служит маркером воспалительного процесса в печени и ориентиром эффективности того или иного метода терапии вне зависимости от причины повреждения печени. Показатель ГГТП является составляющим компонентом формулы индекса FLI и снижение показателей ГГТП и триглицеридов, а также уменьшение объемов талии и ИМТ привело к статистически значимому снижению самого индекса FLI.

Необходимо отметить, что большинство пациентов в подгруппе РК имели значения АЛТ в пределах референсных значений, что принципиально отличало ее от подгруппы из РФ, большинство пациентов из которой имели значения, превышающие верхнюю границу нормы. При этом статистически значимый эффект снижения АЛТ и АСТ наблюдался с обеих групп. Это может свидетельствовать о положительном эффекте УДХК на гепатоциты как при стеатогепатите, так и на стадии стеатоза.

Часть пациентов достигала снижения веса на 5% и более, что само по себе может служить фактором, снижающим активность печеночных трансаминаз [15]. Однако при сравнительном анализе в подгруппах пациентов, достигших к концу Программы 5% снижения веса и не достигших такового, дельта изменения трансаминаз, параметров липидограммы была одинаковой, что позволяет отнести положительный эффект к действию УДХК [10].

Значимое снижение уровня общего холестерина и ТКИМ отмечено только в подгруппе из РФ, что обусловлено исходно более высокими значениями этих параметров по сравнению с подгруппой из РК. При этом к концу исследования число пациентов со значениями ТКИМ, находящимися в пределах референсных значений для соответствующего пола и возраста, в обеих подгруппах существенно не менялось. Для достижения таких изменений требуются более длительные исследования.

Индекс фиброза печени (NFS) существенно не менялся за время исследования: у подавляющего большинства пациентов тяжелый фиброз был исключен.

У пациентов в подгруппе из РК отмечено уменьшение 10-ти летнего риска по калькулятору ASCVD, что в сочетании с уменьшением стеатоза печени свидетельствует в пользу достижения двойной цели при использовании УДХК для лечения НАЖБП: снижению риска сердечно-сосудистых осложнений и риска прогрессирования заболевания печени.

#### **Заключение**

Применение УДХК в терапии НАЖБП на стадиях стеатоза и стеатогепатита приводит к уменьшению активности трансаминаз, улучшает показатели липидного обмена, уменьшает выраженность стеатоза печени, обладает потенциальными антиатерогенными свойствами и снижает риски сердечно-сосудистых осложнений. На фоне применения УДХК индекс фиброза печени NFS не изменяется.

**Конфликт интересов:** Надинская М.Ю. - в 2015-2019 годах оказывала консультационные услуги компании PRO.MED.CS Marketing.

Нерсесов А.В. - в 2018-2019 годах оказывал консультационные услуги для PRO.MED.CS Marketing.

Раисова А.М. - в 2018-2019 годах оказывала консультационные услуги для PRO.MED.CS Marketing.

Остальные авторы - Кайбуллаева Д.А., Конибекова А.У., Исмагулова М.А., Маденова С.С., Назарова М.А., Татиева М.А., Ташенова Л.К., Калиаскарова К.С., Есметбетов К.И., Конибекова А.А., Алиева Ш.Б., Джакупова Г.М., Липкина Е.И. – заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Данный материал не был заявлен ранее, для публикации в других изданиях и не находится на рассмотрении другими издательствами.

**Финансирование:** заказчиком и спонсором Программы - исследования выступило ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС Маркетинг» по поручению компании «PRO.MED.CS Praha a.s.».

**Благодарности:** авторы выражают огромную благодарность за ценные корректировки и замечания Маевской М.В. - доктору медицинских наук, профессору ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и Ивашкину В.Т. - доктору медицинских наук, академику РАН, профессору, заведующему кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

#### **Литература:**

1. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д., Пирогова И.Ю., Чесноков Е.В., Кодзоева Х.Б., Ивашкин В.Т. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(6):22-29. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29>
2. Нерсесов А.В., Калиаскарова К. С., Раисова А.М., Кайбуллаева Д.А., Джумабаева А.Е., Новицкая М.С., Жанкалова З.М. Характеристика амбулаторных пациентов с заболеваниями печени (хронический вирусный гепатит, стеатоз печени, заболевания печени, возникшие на фоне сахарного диабета и ожирения), получающих Эссенциале® форте Н в качестве дополнения к стандартной терапии в условиях реальной практики // Medicine (Almaty). 2016.No 9 (171). P. 35–50
3. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // N Engl J Med. 2002 Apr 18;346(16):1221-31. doi: 10.1056/NEJMr011775. PMID: 11961152.
4. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis // Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. 2006 Jun;3(6):318-28. doi: 10.1038/ncpgasthep0521. PMID: 16741551.
5. Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? // Gastroenterology. 1998 Apr;114(4):842-5. doi: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2. PMID: 9547102.
6. Engelen L., Ferreira I., Stehouwer C.D., Boutouyrie P., Laurent S. Reference Values for Arterial Measurements Collaboration. Reference intervals for common carotid intima-media thickness measured with echotracking: relation with risk factors // Eur Heart J. 2013 Aug;34(30):2368-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehs380. Epub 2012 Nov 27. PMID: 23186808.

7. Kasper P., Martin A., Lang S., Kütting F., Goeser T., Demir M., Steffen H.M. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review // *Clin Res Cardiol*. 2021 Jul;110(7):921-937. doi: 10.1007/s00392-020-01709-7. Epub 2020 Jul 21. PMID: 32696080; PMCID: PMC8238775.
8. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin Proc*. 1980 Jul;55(7):434-438. PMID: 7382552.
9. Mantovani A., Csermely A., Petracca G., Beatrice G., Corey K.E., Simon T.G., Byrne C.D., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Nov;6(11):903-913. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00308-3. Epub 2021 Sep 21. PMID: 34555346.
10. Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V., Kodzoeva K., Pirogova I., Chesnokov E., Nersesov A., Kaibullayeva J., Konysbekova A., Raissova A., Khamrabaeva F., Zueva E. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *World J Gastroenterol*. 2021 Mar 14;27(10):959-975. doi: 10.3748/wjg.v27.i10.959. PMID: 33776366; PMCID: PMC7968130.
11. Pais R., Giral P., Khan J.F., Rosenbaum D., Housset C., Poynard T., Ratziu V. LIDO Study Group. Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis // *J Hepatol*. 2016 Jul;65(1):95-102. doi: 10.1016/j.jhep.2016.02.023. Epub 2016 Apr 26. PMID: 27129836.
12. Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H., Day C., Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference // *J Hepatol*. 2010 Aug;53(2):372-84. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.008. Epub 2010 May 7. PMID: 20494470.
13. Sokolovic D., Nikolic J., Kocic G., Jevtovic-Stoimenov T., Veljkovic A., Stojanovic M., Stanojkovic Z., Sokolovic D.M., Jelic M. The effect of ursodeoxycholic acid on oxidative stress level and DNase activity in rat liver after bile duct ligation // *Drug Chem Toxicol*. 2013 Apr;36(2):141-8. doi: 10.3109/01480545.2012.658919. Epub 2012 Mar 2. PMID: 22385135.
14. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A., Zoppini G., Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis // *J Hepatol*. 2016 Sep. 65(3): 589-600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013. Epub 2016 May 17. PMID: 27212244.
15. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L., Friedman S.L., Diago M., Romero-Gomez M. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis // *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):367-78.e5; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25865049.
16. Wójcik-Cichy K., Koślińska-Berkan E., Piekarska A. The influence of NAFLD on the risk of atherosclerosis and cardiovascular diseases // *Clin Exp Hepatol*. 2018 Mar;4(1):1-6. doi: 10.5114/ceh.2018.73155. Epub 2018 Jan 20. PMID: 29594192; PMCID: PMC5865905.
17. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M., George J., Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;15(1):11-20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109. Epub 2017 Sep 20. PMID: 28930295.

#### References: [1-2]

1. Maevskaya M.V., Nadinskaya M.Yu., Lun'kov V.D., Pirogova I.Yu., Chesnokov E.V., Kodzoeva Kh.B., Ivashkin V.T. Vliyanie ursodezoksikholevoi kisloty na vospalenie, steatoz i fibroz pecheni i faktory aterogeneza u bol'nykh nealkogol'noi zhirovoi bolezni'yu pecheni: rezul'taty issledovaniya USPEKh [The effect of ursodeoxycholic acid on inflammation, steatosis and fibrosis of the liver and atherogenesis factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: results of the SUCCESS study]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2019. 29(6):22-29. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29> [in Russian]
2. Nersesov A.V., Kaliaskarova K. S., Raisova A.M., Kaibullaeva D.A., Dzhumabaeva A.E., Novitskaya M.S., Zhankalova Z.M. Kharakteristika ambulatornykh patsientov s zabolevaniyami pecheni (khronicheskii virusnyi gepatit, steatoz pecheni, zabolevaniya pecheni, vznikshie na fone sakharnogo diabeta i ozhireniya), poluchayushchikh Essentiale® forte N v kachestve dopolneniya k standartnoi terapii v usloviyakh real'noi praktiki [Characteristics of outpatients with liver diseases (chronic viral hepatitis, liver steatosis, liver diseases caused by diabetes mellitus and obesity) receiving Essentiale® forte N as an addition to standard therapy in real practice]. *Meditsina (Almaty)* [Medicine (Almaty)]. 2016. No 9 (171). P. 35–50[in Russian]

#### Контактная информация:

**Раисова Айгуль Муратовна** – кандидат медицинских наук, гастроэнтеролог, НАО «Казахский Национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова», г. Алматы, Республика Казахстан.

**Почтовый адрес:** Республика Казахстан, г. Алматы, улица Богенбай батыра 248.

**E-mail:** ram-79@mail.ru

**Телефон:** +7 777 217 5410