

Ч.С. Павлов¹, Д.Л. Варганова^{1,2}, М.Ч. Семенистая¹,
Е.А. Кузнецова¹, А.А. Усанова³, А.А. Свистунов¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

² Ульяновская областная клиническая больница, Ульяновск, Российская Федерация

³ Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, Саранск, Российская Федерация

Урсодезоксихолевая кислота: эффективность и безопасность в лечении неалкогольной жировой болезни печени (метаанализ)

Обоснование. Рост заболеваемости хроническими диффузными заболеваниями печени, среди которых одно из лидирующих мест занимает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), диктует необходимость поиска эффективной и безопасной стратегии лечения. В комплексной терапии НАЖБП рекомендованы к использованию различные гепатопротекторы, одним из которых является препарат урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Использование УДХК патогенетически оправдано за счет цитопротективных, антиапоптотических, антиоксидантных, гипогликемических свойств. **Цель** — оценить эффективность и безопасность препаратов УДХК в терапии НАЖБП.

Методы. Поиск рандомизированных клинических исследований (РКИ) проводился в российских и международных электронных базах данных (май 2018). Отбирались РКИ со взрослыми участниками, сравнивающие терапию УДХК и плацебо (контрольную группу), допускалась идентичная сопутствующая терапия в обеих группах. Мы использовали методологию Кокрейна, Кокрейновской гепатобилиарной группы. Метаанализы выполнены с использованием программного обеспечения Review Manager 5 и последовательного экспертного анализа.

Результаты. Идентифицированы 4 РКИ, соответствующие критериям включения; проведен метаанализ результатов (254 участника принимали УДХК, 256 — плацебо). Препараты УДХК назначались внутрь участникам от 18 до 75 лет с различной стадией заболевания в среднем на 18 мес. Качество доказательств оценено как низкое по шкале GRADE, а уровень ошибки — как высокий. Назначение препаратов УДХК не влияло на смертность, гистологические параметры; не сопровождалось увеличением частоты серьезных нежелательных (относительный риск 1,45; 95% доверительный интервал 0,65–3,21; участников 292; исследований 2; $I^2=0\%$; модель случайных эффектов) и нежелательных (ОР 1,5; 95% ДИ 0,73–3,16; участников 510; исследований 4; $I^2=36\%$; модель случайных эффектов) явлений, что подтверждено результатами последовательного экспертного анализа. Динамика биохимических показателей цитолиза достоверно не отличалась между группами терапии и контроля, а нормализация показателей холестаза, в частности гамма-глутамилтранспептидазы, отмечена достоверно чаще в группе терапии УДХК ($p<0,0001$). Данные по влиянию на качество жизни не были представлены ни в одном из исследований. Все РКИ были спонсированы фармацевтическими фирмами. **Заключение.** Малое количество исследований с высоким риском ошибки и низким качеством доказательств, по данным которых имелся высокий профиль безопасности, не позволяет однозначно оценивать влияние препаратов УДХК на гистологические и биохимические показатели при НАЖБП. Для оценки эффективности применения препаратов УДХК необходимы дальнейшие исследования с низким риском ошибки и высоким качеством исследований.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, неалкогольная жировая болезнь печени, рандомизированные клинические исследования, стеатоз, стеатогепатит.

(Для цитирования: Павлов Ч.С., Варганова Д.Л., Семенистая М.Ч., Кузнецова Е.А., Усанова А.А., Свистунов А.А. Урсодезоксихолевая кислота: эффективность и безопасность в лечении неалкогольной жировой болезни печени (метаанализ). Вестник РАМН. 2018;73(5):294–305. doi: 10.15690/vramn975)

Актуальность

В последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости хроническими диффузными заболеваниями печени, среди которых лидирующее место занимает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Частота заболеваемости НАЖБП высока во всем мире и, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, колеблется от 15 до 40% в популяции, а смертность от осложнений данного заболевания составляет от 1,6 до 6,8% [1]. В Российской Федерации, по данным первого скринингового исследования, заболеваемость НАЖБП составила 27% [2]. В нашей стране в структуре заболеваний печени данная нозологическая форма занимает первое место — 71,6% [2]. НАЖБП характеризуется избыточным накоплением жира в гепатоцитах (пороговое значение >5% гепатоцитов определяется как стеатоз). У некоторых

пациентов кроме стеатоза имеются признаки воспаления и фиброза ткани печени различной степени выраженности (неалкогольный стеатогепатит). При длительном течении неалкогольного стеатогепатита формируется цирроз печени с возможной трансформацией в рак [3].

При рассмотрении патогенеза НАЖБП целесообразно остановиться на нескольких ключевых моментах, а именно на повышении синтеза медиаторов липогенеза в жировой ткани, увеличении поступления свободных жирных кислот в печень и уменьшении активности β -окисления липидов в митохондриях гепатоцитов, что приводит к замедлению элиминации триглицеридов из печени. В комплексной терапии НАЖБП рекомендован к использованию ряд препаратов с потенциальной активностью на перечисленные звенья патогенеза, в том числе эссенциальные фосфолипиды, *s*-адеметионин, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [3]. В человеческом

Методы

организме УДХК содержится в небольшом количестве (1–2%) в составе желчи. На фоне приема препаратов, содержащих УДХК, ее доля среди остальных желчных кислот возрастает до 60%, что, учитывая ее биологические свойства, возможно, снижает насыщенность желчи холестерином, умеренно подавляет экспрессию НЛА-антигенов класса I на гепатоцитах и продукцию провоспалительных цитокинов, уменьшает фагоцитоз и активность перекисного окисления липидов. Экспериментальные и клинические данные позволяют предположить, что, замещая цитотоксические желчные кислоты, УДХК поддерживает нормальную функциональную активность митохондрий гепатоцитов и пролиферацию эпителия желчных протоков, а также активирует клеточные антиапоптотические механизмы [4, 5]. Результаты проведенных исследований говорят о важной роли УДХК в обменных процессах. Она активирует липидный и углеводный обмен, соединяясь с ядерными фарнезидными рецепторами X (farnesoid X receptor) клеток тонкой кишки и печени. Предполагается, что УДХК влияет на секрецию глюкагоноподобного пептида-1 и нормализует секрецию инсулина, взаимодействуя с G-белком на клеточных мембранах гепатоцитов и энтероцитов [6]. Таким образом, анализируя основные свойства УДХК, изученные на экспериментальных моделях, аргументированно применение УДХК в качестве эффективного препарата для лечения НАЖБП.

В данной статье представлен систематический обзор результатов рандомизированных клинических исследований, проведенных с целью оценки эффективности и безопасности применения УДХК в лечении неалкогольной жировой болезни печени.

Идентификация исследований

Мы провели систематизированный поиск литературных источников для обнаружения рандомизированных клинических исследований по применению УДХК в терапии НАЖБП. Стратегия поиска включала изучение всей доступной информации, опубликованной в Кокрейновской библиотеке гепатобилиарной группы, в системах CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, SCIE, LILACS, eLIBRARY за период с 1990 по май 2018 г.

Для поиска использовались следующие ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, контролируемое клиническое исследование и неалкогольная жировая болезнь печени (UDCA, randomized clinical trial, NAFLD).

Анализ данных

Данные анализировались с использованием принципов, изложенных в руководстве Кокрейна, для проведения метаанализов и при помощи программы Review Manager 5.3 [7]. Для оценки результатов исследований, включенных в базу данных, использовался последовательный экспертный анализ — Trial Sequential Analysis, разработанный Кокрейновской гепатобилиарной группой [8, 9]. Качество и уровень доказательной базы оценивались по шкале GRADE (RevMan, 2014). Для анализа результатов, представленных как дихотомические исходы, использовали метод относительных рисков (OR), а результаты непрерывных исходов оценивали с использованием средней разницы (SR). Для оценки баз данных применяли как модель с фиксированным эффектом, так и метаанализ с использованием моделей случайных эф-

295

C.S. Pavlov¹, D.L. Varganova^{1,2}, M.C. Semenistaya¹, E.A. Kuznetsova¹, A.A. Usanova³, A.A. Svistunov¹

¹ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

² Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russian Federation

³ National Research Mordovian State University named after N.P. Ogareva, Saransk, Russian Federation

Ursodeoxycholic Acid: Efficacy and Safety in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (Meta-Analysis)

Background: Non-alcoholic liver disease (NAFLD) is a widely spread disease that needs an effective and safe treatment strategy. One of pharmacological treatments for people with NAFLD is ursodeoxycholic acid (UDCA). The use of UDCA is pathogenetically justified because of its cytoprotective, antiapoptotic, antioxidant, and hypoglycemic properties. **Aim:** Our meta-analysis (M-A) aimed to assess the benefits and harms of UDCA in people with NAFLD. **Material and methods:** We identified trials through electronic searches in the Cochrane Hepato-Biliary (CHB) Controlled Trials Register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, SCI, LILACS, eLibrary (May 2018). We considered for inclusion randomised clinical trials (RCTs) assessing URSO versus placebo/no intervention in adult participants with NAFLD. We allowed co-interventions in the trial groups if they were similar. We followed Cochrane methodology, CHB Group methodology using Review Manager 5 and Trial Sequential Analysis to perform meta-analysis (M-A), assessed bias risk of the trials, quality of evidence using GRADE. **Results:** Four RCT, at high bias risk, low quality of evidence, provided data for analysis: 254 participants at different stages of NAFLD received oral UDCA (median of 18 months), 256 — placebo/no intervention; age 18 to 75 years. We found no evidence of effect on mortality (there were no deaths) and on histological parameters such as steatosis (MD -0.13; CI -0.40–0.13; participants 323; trials 3; $I^2=43\%$), fibrosis (MD 0.00; CI -0.00–0.22; participants 323; trials 3; $I^2=0\%$), and inflammation (MD -0.05; CI -0.20–0.10; participants 325; trials 3; $I^2=0\%$). Also we found no evidence for significant influence of UDCA on occurrence of serious adverse events (RR 1.45, 95% CI 0.65–3.21; participants 292; trials 2; $I^2=0\%$), adverse events (RR 1.52, 95% CI 0.73–3.16; participants 510; trials 4; $I^2=36\%$) neither with traditional M-A (random-effects), nor with TSA SAE (CI 0.56–2.91; participants 292; trials 2; $I^2=0\%$, $D^2=0\%$), AE (CI 0.77–2.21; participants 510; trials 4; $I^2=0\%$, $D^2=0\%$). There was no evidence of effect on cytolysis, but beneficial effect of UDCA on cholestasis (GGTP) (data from two trials only) ($p<0.0001$). We found no data on quality of life. All the trials were funded by the industry. **Conclusion:** Based on the small number of trials at high risk of bias, low quality, despite the safety profile observed with our M-A, we can neither recommend nor reject the use of UDCA for people with NAFLD. Further trials with low risk of bias and high quality are required to assess the benefits and harms of UDCA.

Key words: UDCA, randomized clinical trial, NAFLD, steatosis, steatohepatitis, meta-analysis.

(For citation) Pavlov CS, Varganova DL, Semenistaya MC, Kuznetsova EA, Usanova AA., Svistunov A.A. Ursodeoxycholic Acid: Efficacy and Safety in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (Meta-Analysis). *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2018;73(5):294–305. doi: 10.15690/vramn975)

фактов. Если результаты при применении двух подходов отличались, то для дальнейшего анализа использовался наиболее консервативный результат (ближайший к нулевой гипотезе). При получении равнозначных оценок использовали результат с самым широким доверительным интервалом (ДИ) в качестве основного результата. Значения показателя $p \leq 0,025$ рассматривали как статистически значимые. Гетерогенность данных оценивали с использованием статистической I^2 [10]. При наличии данных отдельных участников исследования проводили индивидуальный анализ, а при их отсутствии анализ проводился по протоколу. Риски ошибок оценивали с использованием соответствующей шкалы. Для контроля случайных ошибок проводили последовательный экспертный анализ (Trial sequential analysis, TSA). Качество доказательной базы оценивалось по шкале GRADE (RevMan, 2014).

Отбор исследований

Критерии включения

Для исследований, пациентов и параметров оценки выработаны следующие критерии включения в мета-анализ:

для исследований: только рандомизированные двойные слепые плацебоконтролируемые клинические исследования, сравнивающие терапию УДХК и плацебо либо контрольную группу с допущением одинаковой сопутствующей терапии в обеих группах;

- для пациентов: возрастная группа от 18 до 75 лет, мужского и женского пола, подписавшие информированное согласие, с гистологически верифицированным диагнозом НАЖБП на различных стадиях заболевания — от стеатоза, стеатогепатита до фиброза печени; с повышением аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 1,5 и более норм на скрининге; употребляющие менее 40 г этанола в течение недели; не имеющие цирроза, аутоиммунных, вирусных, наследственных и иных заболеваний печени. Пациенты женского пола в период беременности или лактации, пациенты младше 18 и старше 75 лет не соответствовали критериям включения;
- параметрами оценки определены смертность; изменение гистологической картины печени; серьезные нежелательные явления, нежелательные явления; качество жизни; динамика биохимических показателей — аспаратаминотрансферазы (АСТ), АЛТ, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы.

Таким образом, в метаанализ включали рандомизированные клинические исследования с использованием двойного слепого плацебоконтролируемого метода, проведенные в группах взрослых пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с НАЖБП вне зависимости от места, года проведения и языка публикации. Дополнительный прием препаратов допускался при условии его приема в обеих группах.

Извлечение данных

Данные исследований заимствовались из опубликованных авторами соответствующих протоколов и статей. По каждому из исследований фиксировались следующие сведения: страна проведения исследования, наблюдаемая популяция (пол, возраст, количество включенных лиц), первичные параметры оценки, вторичные параметры оценки и режимы лечения (дозы, длительность, кратность приема и сопутствующая терапия). Эффективность УДХК оценивалась по влиянию на показатели смертности, морфологической картины ткани печени, био-

химических параметров функции печени (лабораторные значения АСТ, АЛТ, ГГТП, щелочной фосфатазы), качества жизни. Безопасность препаратов УДХК оценивалась по частоте серьезных нежелательных и нежелательных явлений.

Анализируемые показатели эффективности и безопасности

Оценивались следующие основные параметры эффективности:

- смертность;
- гистологическая картина ткани печени.

Основные параметры безопасности:

- серьезные нежелательные явления.

Дополнительные параметры оценки эффективности:

- динамика лабораторных (суррогатных) показателей [11];
- изменения АЛТ;
- изменения АСТ;
- динамика ГГТП;
- динамика щелочной фосфатазы;
- качество жизни.

Дополнительные параметры оценки безопасности:

- нежелательные явления.

Методология проведения исследований, включенных в анализ, оценена по следующим параметрам:

- ошибки выборки;
- заслепление;
- полнота представления данных;
- наличие конфликта интереса;
- риск публикационного смещения.

Результаты

Поиск доступных информационных источников выявил 594 ссылки (рис. 1), из них предварительно отобрано 38 статей. После тщательного изучения (двумя авторами независимо друг от друга) в метаанализ отобраны 5 статей [12–16], относящихся к 4 плацебоконтролируемым двойным слепым рандомизированным исследованиям, полностью соответствующим критериям включения.

Характеристика клинических исследований, включенных в анализ

Четыре рандомизированных клинических исследования [12–14, 16] полностью соответствовали критериям включения, были проведены с 1996 по 2010 г. и включали в себя 510 участников в возрасте от 18 до 75 лет обоих полов из Германии, Греции, Канады, США, Франции, Швейцарии. Диагноз НАЖБП был верифицирован клинико-лабораторными и инструментальными методами (ультразвуковое и морфологическое исследование ткани печени). Длительность терапии УДХК составила от 12 до 24 мес, период наблюдения закончился во всех исследованиях одновременно с окончанием терапии. Из всех участников исследований 254 пациента получали УДХК, 256 — плацебо.

Терапия

Препарат УДХК назначался внутрь однократно или в несколько приемов в дозировке 13–15 мг/кг [12, 14] либо в высоких дозах — 23–28 [13] или 28–35 мг/кг [16].

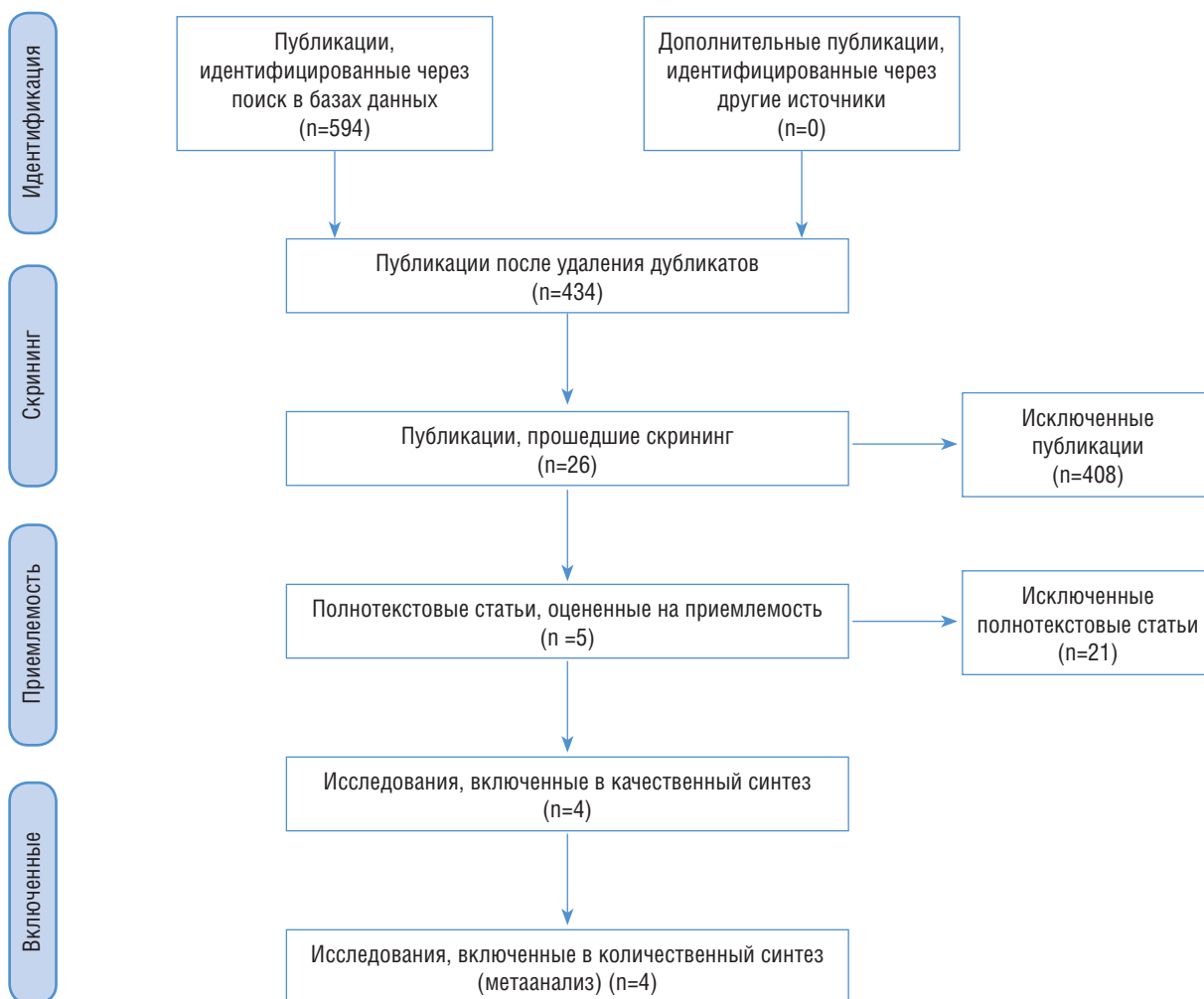


Рис. 1. Стратегия отбора статей для анализа

Средняя продолжительность терапии (медиана) составила 18 мес, с минимальным сроком 12 мес [16] и максимальным — 2 года [12, 14] (табл. 1).

Во всех исследованиях пациенты групп контроля получали идентичное плацебо.

Характеристика клинических исследований, исключенных из анализа

Были исключены 22 клинических исследования, не соответствующих критериям включения. Причины исключения подробно представлены в табл. 2.

Таблица 1. Характеристика клинических исследований, включенных в анализ

РКИ (автор, год)	Страна	Группы	Кол-во участников (возраст, лет)	Терапия	Длительность терапии, мес	Период наблюдения (после рандомизации), мес
Dufour, 2006 [12]	Швейцария	УДХК	18 (47±12)	УДХК 12–15 мг/кг в сутки ежедневно (капсулы по 250 мг) + плацебо	24	24
		Контроль	15 (44±14)	Плацебо + плацебо		
Leuschner, 2010 [13]	Германия, Греция	УДХК	94 (18–75)	УДХК 23–28 мг/кг в 3 приема ежедневно (500 мг, таблетки)	18	18
		Контроль	91 (18–75)	Плацебо		
Lindor, 2004 [14]	США, Канада	УДХК	80 (18–75)	УДХК 13–15 мг/кг в сутки внутрь (таблетки)	24	24
		Контроль	86 (18–75)	Плацебо		
Ratziu, 2011 [16]	Франция	УДХК	62 (>18)	УДХК 28–35 мг/кг в сутки внутрь (500 мг, таблетки)	12	12
		Контроль	64 (>18)	Плацебо		

Примечание. РКИ — рандомизированное клиническое исследование, УДХК — урсодезоксихолевая кислота.

Таблица 2. Характеристика клинических исследований, исключенных из анализа

РКИ (автор, год)	Причина исключения
Adams, 2005 [19]	Последовательное исследование биопсий печени у пациентов, включенных в РКИ с разными режимами терапии
Balmer, 2009 [20, 21]	РКИ уровней адипонектина и апоптоза в 3 группах терапии НАЖБП: 1-я группа — УДХК + витамин Е; 2-я группа — УДХК, 3-я группа — плацебо
Cicek, 2004 [22]	РКИ; 2 группы терапии: УДХК и гемфиброзил
Cruz, 2012 [23]	РКИ; 2 группы терапии: УДХК и пробиотики
Ersoz, 2005 [24]	РКИ; 2 группы терапии: 1-я группа — витамин Е + витамин С, 2-я группа — УДХК
Fan, 2008 [25]	РКИ; 2 группы терапии: УДХК и препараты китайской медицины
Gianturco, 2013 [26]	РКИ; 2 группы терапии: УДХК и диета в гериатрической популяции в отсутствии биопсии
Kiyici, 2003 [27]	РКИ; 2 группы терапии: УДХК и аторвастатин
Klyarytskaya, 2015 [28]	Открытое проспективное исследование: 1-я группа — УДХК, витамин Е, аторвастатин, 2-я группа — УДХК, витамин Е, аторвастатин, лозартан
Lanzoni, 2004 [29]	РКИ; 2 группы терапии: УДХК и плацебо, несоответствие критериям включения — отсутствие биопсии
Laurin, 1996 [30]	РКИ; 2 группы терапии: УДХК и клофибрат
Lee, 2014 [31]	РКИ; 2 группы терапии: УДХК и бифенил диметил дикарбоксилат
Marschall, 2011 [32]	РКИ применения УДХК при морбидном ожирении
Méndez-Sánchez, 2004 [33]	РКИ; 2 группы терапии: УДХК и плацебо, несоответствие критериям включения — отсутствие биопсии
Mudaliar, 2013 [34]	РКИ использования обетихоловой кислоты
Mueller, 2012 [35]	РКИ; 2 группы терапии: УДХК и контроля у пациентов с морбидным ожирением с оценкой фармакодинамики препаратов, несоответствие критериям включения обетихоловой кислоты, отсутствие биопсии
Oh, 2016 [36]	РКИ применения УДХК с примесями у пациентов с НАЖБП при отсутствии морфологического исследования
Oliveira, 2017 [37]	РКИ применения N-ацетилцистеина в комбинации с УДХК и/или метформином
Parikh, 2015 [38, 39]	Открытое сравнительное исследование витамина Е и УДХК при НАЖБП
Popescu, 2015 [40]	РКИ; 2 группы терапии: УДХК и рифаксимин
Virstyuk, 2015 [41]	РКИ; 2 группы терапии: УДХК и пиоглитазон
Zhang, 2008 [42]	РКИ; 2 группы терапии: УДХК и препарат китайской медицины (травы)

Примечание. РКИ — рандомизированное клиническое исследование, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, УДХК — урсодезоксихолевая кислота.

Оценка качества исследований, включенных в анализ (табл. 3)

- *Ошибки выборки.* В трех клинических исследованиях отсутствовало четкое описание процедуры рандомизации и только в двух исследованиях [12, 14] метод

выборки описан подробно: блочная рандомизация и рандомизация с использованием схем, в результате чего риск ошибки был расценен как низкий.

- *Ослепление.* Во всех исследованиях процедура описана четко с минимально возможным уровнем ошибки.

Таблица 3. Риск ошибки

РКИ (автор, год)	Генерация случайной последовательности	Маскировка	Заслепление персонала и участников	Заслепление данных	Неполные данные	Выборочное представление данных	Конфликт интересов	Риск ошибки									
Lindor, 2004 [14]	Неопределенный	Низкий	Низкий	Низкий	Высокий	Высокий	Высокий										
Dufour, 2006 [12]	Неопределенный	Низкий	Низкий	Низкий	Высокий	Высокий	Высокий										
Leuschner, 2010 [13]	Неопределенный	Неопределенный	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Высокий										
Ratziu, 2011 [16]	Неопределенный	Неопределенный	Низкий	Низкий	Низкий	Низкий	Высокий										

Примечание. РКИ — рандомизированное клиническое исследование.

- **Полнота представления данных.** Неполные и выборочно представленные данные отмечены в двух клинических исследованиях [12, 14], в связи с чем риск ошибки в них расценен как высокий, в исследованиях [13] и [16] — как низкий.
- **Наличие конфликта интереса.** Все исследования проведены при спонсорской поддержке фармацевтических компаний, которые предоставляли исследуемый препарат, поэтому уровень ошибки оценен как высокий.
- **Риск публикационного смещения.** С учетом малого количества РКИ (менее 10) построение воронкообразного графика неинформативно [17].

Эффекты терапии

Основные показатели оценки

1. Эффективность.

Смертность. В клинических исследованиях, включенных в анализ, зафиксирован единственный случай смерти пациента от инфаркта миокарда без указания, в какую группу он был включен — терапии или контроля [14].

Гистологическая картина ткани печени. Для оценки гистологической активности НАЖБП авторы исследований использовали шкалу Brunt и Matteoni (1999) или модифицированную шкалу Brunt — Шкалу оценки активности НАЖБП (NAFLD-activity score, NAS), принятую в 2005 г. на основе консенсуса экспертов (CRN) морфологов. Данная шкала удобна для клинической оценки морфологических изменений ткани печени на фоне терапии [18]. Только в трех исследованиях [12–14] была представлена и использована для анализа морфологическая динамика (рис. 2).

Результаты исследования [14] не выявили изменений в степени выраженности воспаления, стеатоза и фиброза в группах терапии и контроля.

Данные исследования [12] не продемонстрировали значимой положительной динамики морфологических показателей фиброза и воспалительной активности к концу терапии в основной и контрольной группе.

Оценка результатов гистологических изменений на фоне терапии в обеих группах — терапии и контроля — была сопоставимой [13], достоверно значимая разница

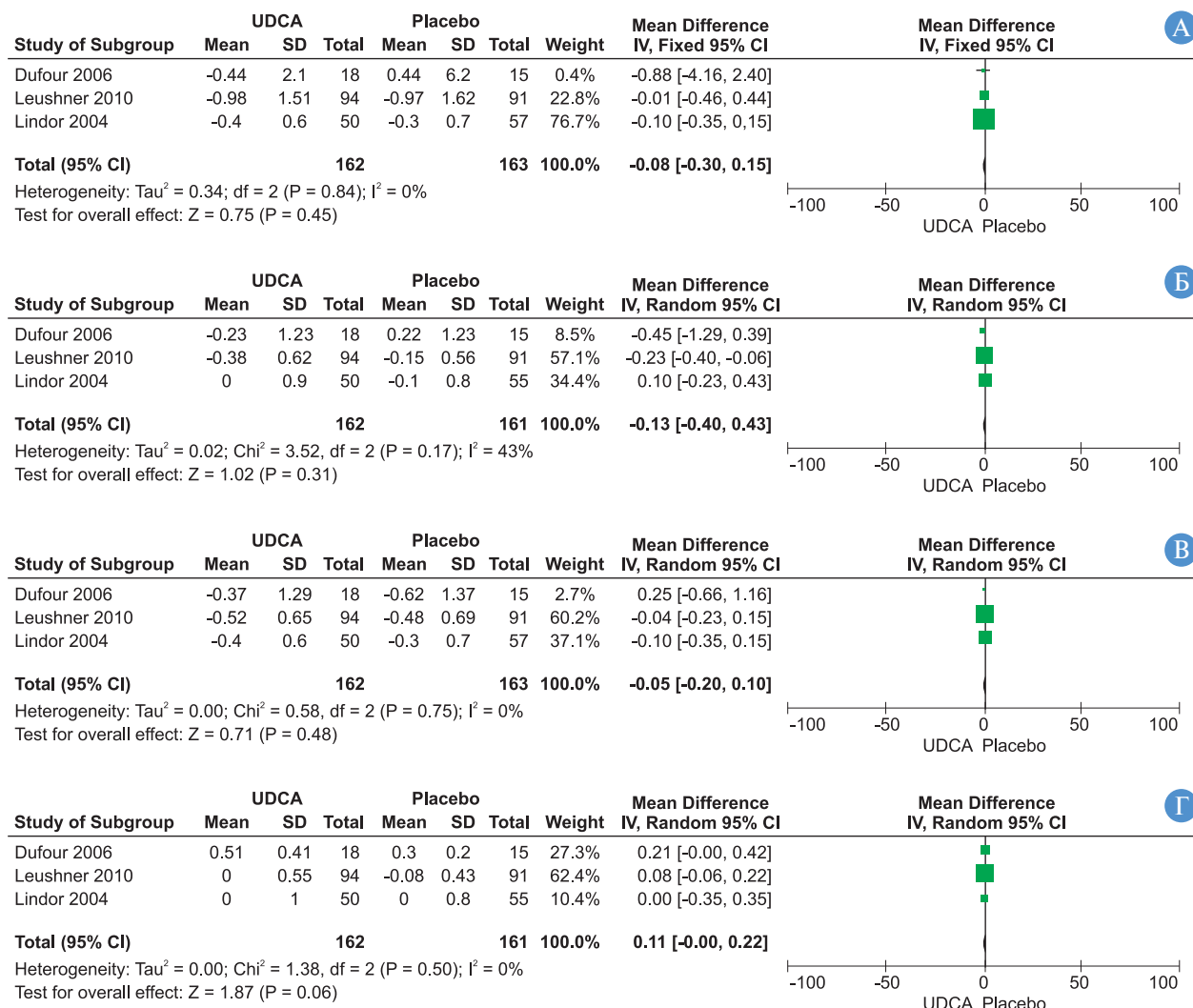


Рис. 2. Морфологические изменения ткани печени на фоне терапии [12–14]

Примечание. А — динамика гистологической картины; Б — динамика воспаления; В — динамика стеатоза; Г — динамика фиброза. UDCA — УДХК; Placebo — плацебо; Mean difference — средняя разница; Study or subgroup — исследование или подгруппа; Total (95% CI) — итог (95% ДИ); Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — оценка суммарного эффекта; Mean — значение; SD — стандартное отклонение; Weight — вес, доля; Fixed — фиксированный эффект; Random — случайный эффект; IV (Inverse Variance) — метод взвешивания обратных дисперсий.

была получена только в уменьшении лобулярного воспаления в группе терапии препаратами УДХК ($p=0,002$) при отсутствии значимого влияния на стеатоз и фиброз печени.

В одном исследовании [16] биопсия печени проводилась только в начале исследования, а через 6 и 12 мес терапии повторная оценка фиброза морфологическим методом не проводилась, а использовались неинвазивные методы (Fibrotest, Actitest). По результатам неинвазивных тестов, уровень фиброза в группе терапии уменьшился на 18% к 6-му и на 10,5% к 12-му мес лечения, а в группе контроля зафиксировано дальнейшее прогрессирование фиброзных изменений.

2. Безопасность.

Серьезные нежелательные явления. Данные о серьезных нежелательных явлениях были представлены только в двух исследованиях [14, 16]. В группе терапии УДХК серьезные нежелательные явления развились у 13 (9,2%) из 142 участников, а в группе контроля — у 9 (6%) из 150. Таким образом, между группами терапии и контроля не было получено достоверных различий в частоте побочных эффектов (ОР 1,45; 95% ДИ 0,65–3,21; число участников 292; исследований 2; $I^2=0\%$). Проведя экспертный последовательный анализ (TSA), мы получили подтверждение того факта, что применение УДХК достоверно не сопровождается серьезными нежелательными явлениями (ДИ 0,56–2,91; число участников 292; исследований 2; $I^2=0\%$, $D^2=0\%$) (рис. 3).

Основные результаты с оценкой по шкале GRADE представлены в табл. 4. Качество доказательной базы данных было расценено как низкое.

Дополнительные показатели оценки

1. Эффективность.

Динамика лабораторных показателей

Динамика лабораторных показателей на фоне терапии отражена на рис. 4. Данные о динамике лабораторных показателей до и в конце терапии представлены в исследованиях [13, 14, 16].

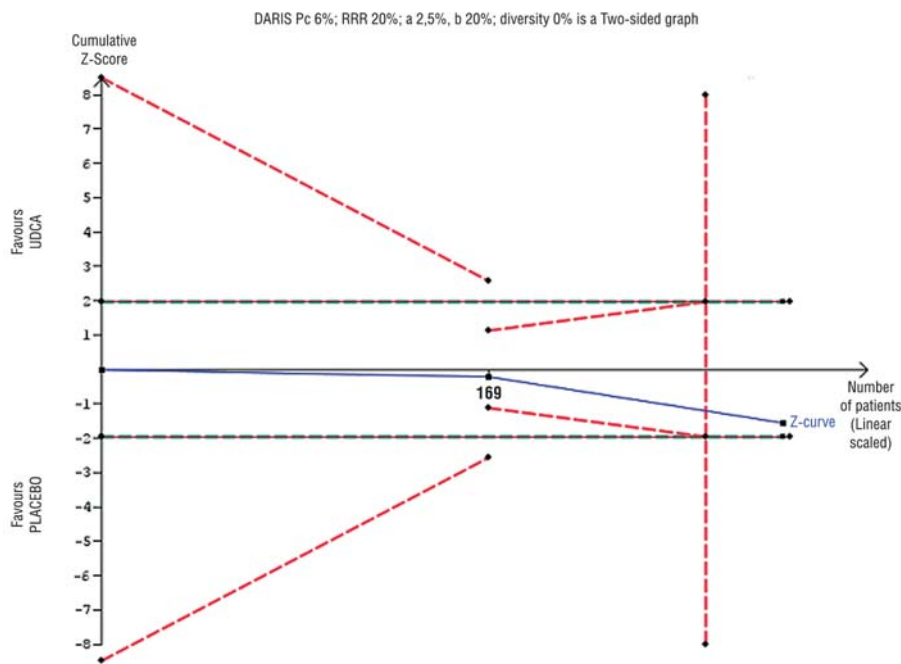
Изменения АЛТ. Показатель АЛТ до и после окончания терапии достоверно не отличался в группах лечения и контроля [13, 14] (MD -11,27; ДИ -28,79–-6,24; число участников 428; исследований 3; $I^2=0\%$, $p=0,21$; модель случайных эффектов). В исследовании [16] зафиксировано значимое изменение активности (нормализация) АЛТ в группе терапии УДХК по сравнению с плацебо ($p<0,001$).

Изменения АСТ. Динамика АСТ достоверно не отличалась в группе терапии и контроля на фоне терапии (MD -1,94; ДИ -9,67–-5,80; число участников 304; исследований 2; $I^2=0\%$, $p=0,62$, модель случайных эффектов) и представлена только в 2 клинических исследованиях [13, 14].

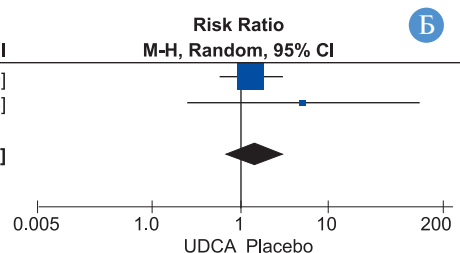
Динамика ГГТП. Показатель ГГТП достоверно чаще нормализовался в группе терапии УДХК по сравнению с группой контроля по результатам, представленным в двух клинических исследованиях [13, 14] (MD -33,16; ДИ -49,12– -17,21; число участников 249; исследований 2; $I^2=0\%$, $p<0,0001$, модель случайных эффектов).

Динамика щелочной фосфатазы. Изменение уровня щелочной фосфатазы также было представлено в 2 клинических исследованиях [13, 14], и статистически достоверной разницы между группами терапии и контроля

300



Study of Subgroup	UDCA		Placebo		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Lindor 2004	11	80	9	86	93.0%	1.31 [0.57, 3.00]
Ratziu 2011	2	62	0	64	7.0%	5.16 [0.25, 105.34]
Total (95% CI)		142		150	100.0%	1.45 [0.65, 3.21]
Total events	13		9			
Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\text{Chi}^2 = 0.75$, $df = 1$ ($P = 0.39$); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 0.91$ ($P = 0.36$)						



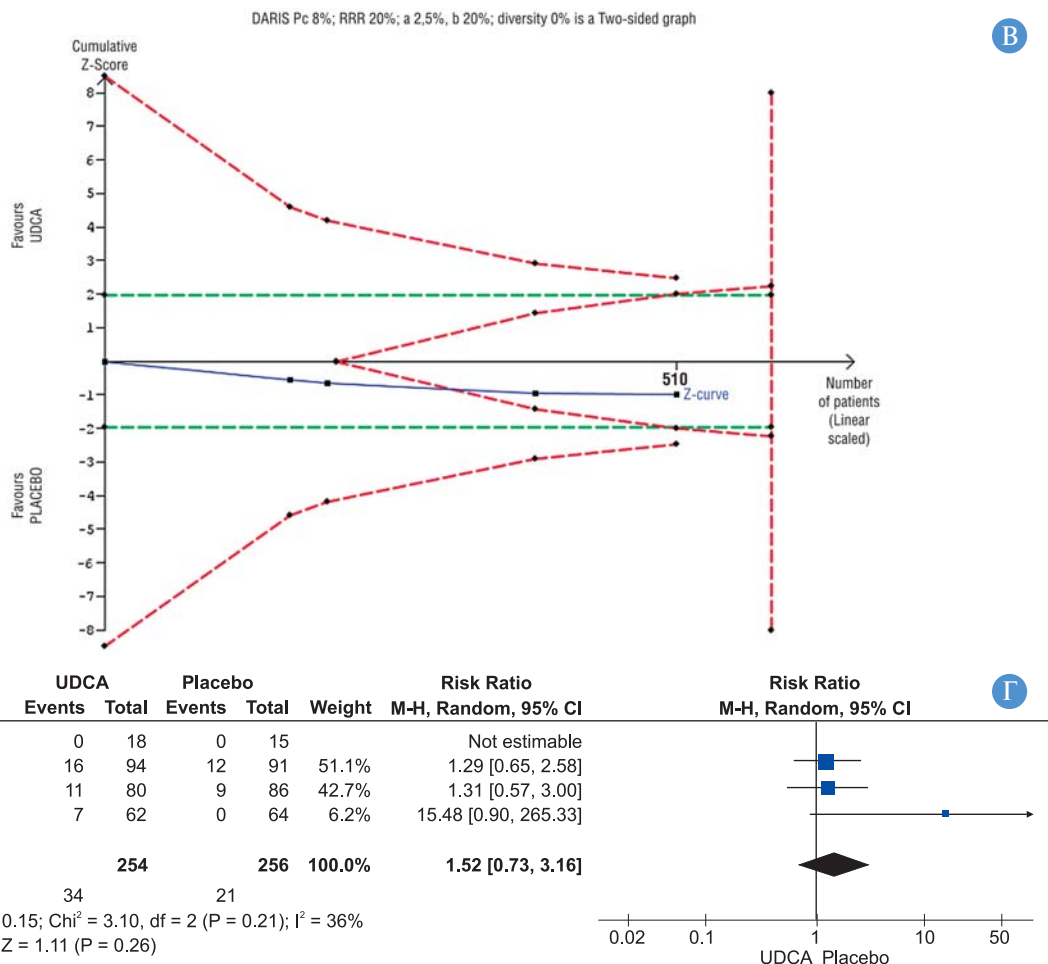


Рис. 3. Частота побочных эффектов [14, 16].

Примечание. А — серьезные нежелательные явления (последовательный экспертный анализ, TSA); Б — серьезные нежелательные явления; В — нежелательные явления (последовательный экспертный анализ, TSA); Г — нежелательные явления. DARIS (Diversity Adjusted Required Information Size) — необходимый размер выборки с учетом неоднородности; RRR (relative risk reduction) — снижение относительного риска; а — ошибка I типа; b — ошибка II типа; diversity — гетерогенность; cumulative Zscore — суммарная Z-шкала; number of patients — количество пациентов; Z-curve — кривая Z, two sided graph — двухсторонний график; linear scale — линейная шкала. UDCA — УДХК; Placebo — плацебо; Risk ratio — относительный риск; Study or subgroup — исследование или подгруппа; Events — случаи; Total — всего; Total (95% CI) — итога (95% ДИ); Total events — всего случаев; Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — оценка суммарного эффекта; Random — случайный эффект; M-H (Mantel-Haenszel) — метод Мантела-Ханзела.

Таблица 4. Шкала GRADE оценки уровня доказательств

Показатели	Сравнительные риски* (95% ДИ)		Относительный эффект (95% ДИ)	Количество исследований, участников	Качество доказательств
	Предполагаемый	Соответствующий			
	Плацебо	УДХК			
Серьезные нежелательные явления	60 на 1000	91 на 1000	1,45 (ДИ 0,65–3,21)	292 (2 РКИ)	⊕⊕⊖⊖ Низкое ¹
Нежелательные эффекты	82 на 1000	134 на 1000	1,52 (ДИ 0,73–3,16)	510 (4 РКИ)	⊕⊕⊖⊖ Низкое ²

Примечания. * — предполагаемый риск (средний риск группы контроля во всех исследованиях) представлен в примечании ниже. Соответствующий риск (и его 95% ДИ) основан на предполагаемом риске в сравниваемой группе и относительном эффекте терапии (и его 95% ДИ).

GRADE (Рабочая группа уровней доказательств):

- **высокое качество:** исследование дает очень хорошее указание на вероятный эффект; вероятность того, что эффект будет существенно отличаться, низкая;
- **умеренное качество:** это исследование дает хорошее представление о вероятном эффекте; вероятность того, что эффект будет существенно отличаться, является умеренной;
- **низкое качество:** это исследование дает некоторые указания на вероятный эффект, однако вероятность того, что он будет существенно отличаться, высока;
- **очень низкое качество:** это исследование не дает надежного указания на вероятный эффект; вероятность того, что эффект будет существенно отличаться, очень высока.

¹ — снижено на 2 уровня: 1 — высокий уровень методологической ошибки в РКИ, 2 — несогласованность результатов исследований (широкие доверительные интервалы).

² — снижено на 2 уровня: 1 — высокий уровень методологической ошибки в РКИ, 2 — несогласованность результатов исследований (широкие доверительные интервалы).

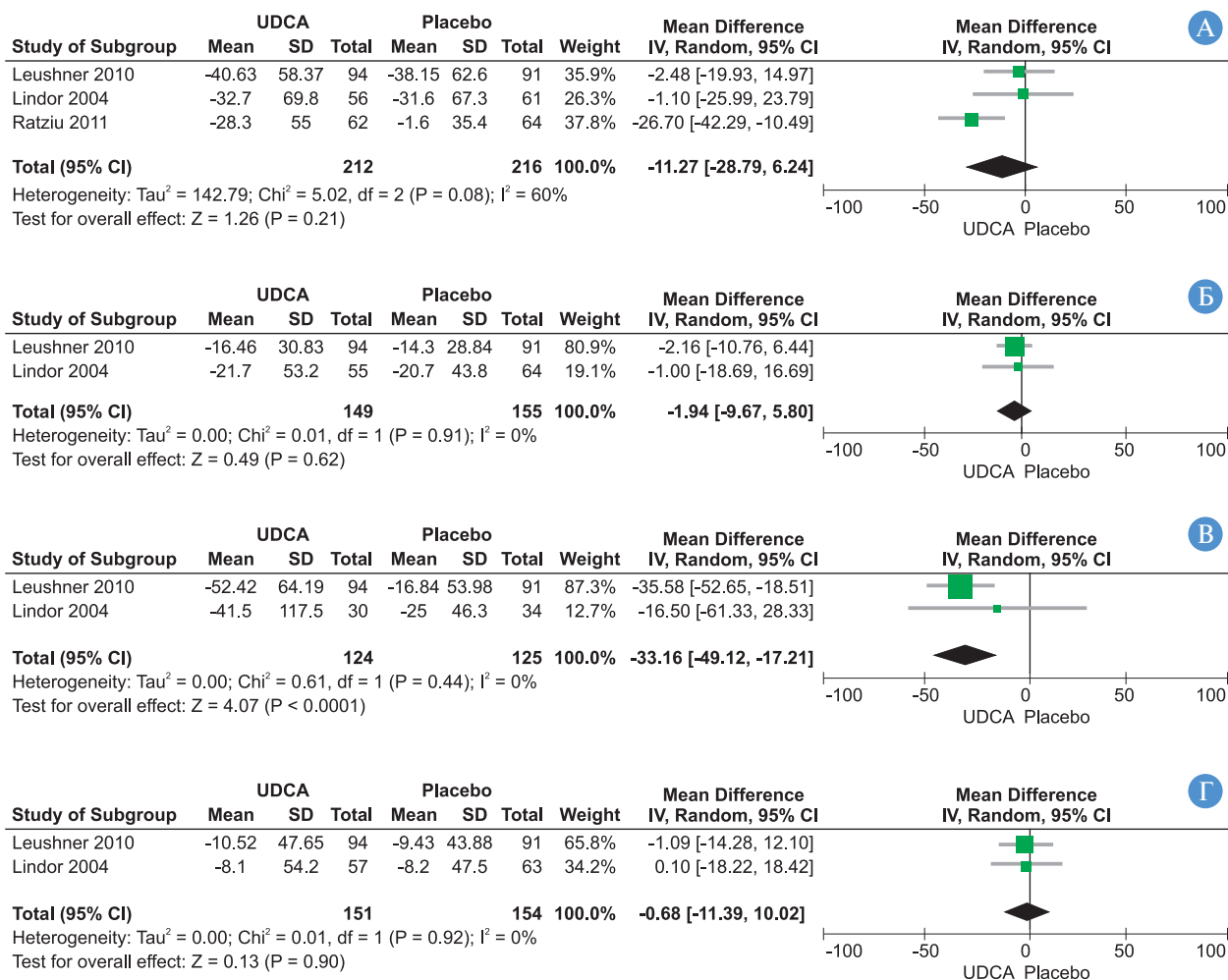


Рис. 4. Изменение лабораторных показателей на фоне терапии [13, 14, 16].

Примечание. А — динамика АЛТ; Б — динамика АСТ; В — динамика ГГТП; Г — динамика щелочной фосфатазы. UDCA — УДХК; Placebo — плацебо; Mean difference — средняя разница; Study or subgroup — исследование или подгруппа; Total (95% CI) — итоговое (95% ДИ); Heterogeneity — гетерогенность; Test for overall effect — оценка суммарного эффекта; Mean — значение; SD — стандартное отклонение; Weight — вес, доля; Random — случайный эффект; IV (Inverse Variance) — метод взвешивания обратных дисперсий. АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза.

не было получено (MD -0,68; ДИ -11,39--10,02; число участников 305; исследований 2; I²=0%, p=0,90, модель случайных эффектов).

Анализ показателей биохимической активности был затруднен ввиду отсутствия индивидуальных данных пациентов, включенных в исследования.

Качество жизни не оценивалось ни в одном из исследований.

2. Безопасность.

Нежелательные явления. Нежелательные явления регистрировались и отражались во всех исследованиях. В группе терапии УДХК нежелательные явления развились у 34 (13,4%) из 254 человек, а в группе контроля — у 21 (8,2%) из 256 (см. рис. 3). Таким образом, количество нежелательных явлений в группе терапии оказалось больше, но данный показатель не имел статистической силы (ОР 1,52; 95% ДИ 0,73–3,16; участников 510; исследований 4; I²=36%). При проведении экспертного последовательного анализа (TSA) получено убедительное подтверждение того факта, что применение УДХК достоверно не сопровождается нежелательными явлениями (ДИ 0,77–2,21; число участников 510; исследований 4; I²=0%, D²=0%).

Обсуждение

Мы проанализировали 4 рандомизированных клинических исследования, сравнивающих терапию препаратами УДХК и плацебо. При проведении метаанализа нами не получено убедительных данных, показывающих преимущество назначения УДХК по сравнению с плацебо при НАЖБП.

Мы не нашли данных о влиянии препаратов УДХК на смертность. Частота серьезных нежелательных и нежелательных явлений на фоне терапии препаратами УДХК в группе терапии сопоставима с плацебо, что подтверждено результатами последовательного экспертного анализа. Среди нежелательных явлений наиболее часто встречались диарея, абдоминальный дискомфорт, вздутие живота и астения. Данные о влиянии терапии препаратами УДХК на качество жизни отсутствуют.

Гистологические изменения на фоне терапии УДХК достоверно не отличались от изменений в контрольной группе, кроме исследования [13], в котором было получено достоверное уменьшение признаков лобулярного воспаления на фоне терапии препаратами УДХК. Изученные данные говорят об отсутствии влияния препаратов УДХК

на гистологические параметры, а вопрос о возможной регрессии стеатоза и фиброза на фоне терапии остается открытым.

Получены данные о положительном влиянии препаратов УДХК на биохимический показатель ГГТП, который достоверно нормализовался в группе терапии в двух представленных РКИ [13, 14]. По данным [16] отмечена нормализация показателя АЛТ, на динамику которого, по данным двух других исследований, препараты УДХК не повлияли, что, вероятно, обусловлено назначением УДХК в исследовании [16] в высокой дозе (28–35 мг/кг), хотя [43] объясняет это тем фактом, что [16] включал пациентов с трехкратными эпизодами повышения АЛТ в течение 12 мес, в то время как [13] включал в исследование пациентов со стойким повышением АЛТ в течение 3 мес, что, по мнению автора [43], не отражает истинного положительного влияния высоких доз УДХК на уровень АЛТ, а связано с «флуктуацией» данного показателя. Динамика показателей щелочной фосфатазы и АСТ в группах терапии и плацебо была сопоставима, что говорит об отсутствии влияния УДХК на их уровень.

Анализ данных, включенных в настоящую публикацию, проведен в соответствии с принципами, изложенными в руководстве Кокрейна для проведения метаанализов, с применением последовательного экспертного анализа и оценки качества доказательств по шкале GRADE. Основываясь на методологическом подходе, качество доказательств расценено как низкое, поскольку риск ошибки высок, в первую очередь ввиду нечеткого описания процедуры рандомизации, несогласованности результатов исследований (широкие доверительные интервалы; гетерогенность $I^2=36\%$), выборочного представления данных, а также вследствие малого количества участников и исследований. Несмотря на длительный временной интервал проведения клинических исследований (с 1996 по 2010 г.), высокую распространенность и актуальность НАЖБП, количество исследований и пациентов, включенных в них, оказалось небольшим. Кроме того, качество доказательств невысоко ввиду того, что все исследования проведены при поддержке фармацевтических компаний. Оценка риска публикационного смещения не могла быть проведена ввиду малого количества включенных исследований, что исключает возможность правильной оценки воронкообразного графика или регрессионную модель. Безусловно, качество приведенной доказательной базы отражает качество включенных в анализ исследований.

Таким образом, малое количество клинических исследований и небольшое количество участников в них, выборочное представление данных исследований и погрешности в дизайне исследований диктуют необходимость проведения новых РКИ, соответствующих требованиям международного руководства (SPIRIT) [44].

Заключение

По результатам проведенного метаанализа выявлено отсутствие данных о влиянии УДХК на выживаемость и качество жизни пациентов с НАЖБП. Статистически значимое отсутствие разницы между количеством серьезных нежелательных явлений и нежелательных явлений в группе терапии и контроля указывает на хорошую переносимость и высокий профиль безопасности препаратов УДХК.

Анализ данных морфологического исследования ткани печени до и после проведения терапии УДХК не выявил значимых изменений, кроме достоверного уменьшения признаков лобулярного воспаления в одном РКИ на фоне приема высоких доз УДХК. На фоне терапии УДХК (в двух РКИ) отмечена значимая динамика биохимического показателя ГГТ, а динамика биохимического показателя АЛТ зафиксирована в одном РКИ в группе, получавшей высокие дозы препаратов УДХК.

Таким образом, целесообразно предоставление индивидуальных, обезличенных данных пациентов для проведения метаанализа с целью ответа на вопрос об эффективности применения препаратов УДХК у пациентов с НАЖБП.

Источник финансирования

Проведенная поисково-аналитическая работа и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов

Ч.С. Павлов: автор идеи и дизайна метаанализа, написание и редактирование текста; Д.Л. Варганова: автор дизайна, проведение анализов, написание текста; М.Ч. Семенистая: сбор и обработка данных исследований; Е.А. Кузнецова: сбор и обработка данных исследований; А.А. Усанова: проведение анализов, редактирование текста; А.А. Свистунов: проведение анализов, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и написание статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальные практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. *Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит* [интернет]. World Gastroenterology Organisation; 2012. [World gastroenterology organisation global guidelines. *Non-alcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis*. World Gastroenterology Organisation; 2012. (In Russ).] Доступно по: <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/naflid-nash-russian-2012.pdf>. Ссылка активна на 12.09.2018.
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. *Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации*. — М.: М-Вести; 2009. — 20 с. [Ivashkin VT, Drapkina OM, Shulpekova YO. *Diagnostika i lechenie nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni: metodicheskie rekomendatsii*. Moscow: M-Vesti; 2009. 20 p. (In Russ).]
3. Российское общество по изучению печени. *Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (Методические рекомендации для врачей)*. / Под ред. акад. РАН, проф. В.Т. Ивашкина. — М.; 2015. [Rossiiskoe obshchestvo po

- izucheniyu pecheni. *Diagnostika i lechenie nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni (Metodicheskie rekomendatsii dlya vrachei)*. Ed by Ivashkin VT. Moscow; 2015. (In Russ.)]
4. Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(6):318–328. doi: 10.1038/ncpgasthep0521.
 5. Fickert P, Zollner G, Fuchsbichler A, et al. Effects of ursodeoxycholic and cholic acid feeding on hepatocellular transporter expression in mouse liver. *Gastroenterology*. 2001;121(1):170–183. doi: 10.1053/gast.2001.25542.
 6. Murakami M, Une N, Nishizawa N, et al. Incretin secretion stimulated by ursodeoxycholic acid in healthy subjects. *Springerplus*. 2013;2(1):20. doi: 10.1186/2193-1801-2-20.
 7. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, the Cochrane Collaboration; 2014. Available from: <https://community.cochrane.org/help/tools-and-software/revman-5>. Accessed September 9, 2018.
 8. Trial Sequential Analysis (TSA) [Computer program]. Version 0.9.5.5 Beta. Copenhagen: the Nordic Cochrane Centre, the Cochrane Collaboration; 2011. Available from: <http://www.ctu.dk/tsa/>. Accessed September 9, 2018.
 9. Thorlund K, Engstrom J, Wetterslev J, et al. User manual for Trial Sequential Analysis (TSA) [Internet]. Copenhagen, Denmark: Copenhagen trial unit, Centre for clinical intervention research; 2011. pp. 1–115 [cited 2016 Feb 9]. Available from: http://www.ctu.dk/tsa/files/tsa_manual.pdf.
 10. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539–1558. doi: 10.1002/sim.1186.
 11. Gluud C, Brok J, Gong Y, Koretz RL. Hepatology may have problems with putative surrogate outcome measures. *J Hepatol*. 2007;46(4):734–742. doi: 10.1016/j.jhep.2007.01.003.
 12. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of Ursodeoxycholic acid with vitamin e in non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(12):1537–1543. doi: 10.1016/j.cgh.2006.09.025.
 13. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2010; 52(2):472–479. doi: 10.1002/hep.23727.
 14. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology*. 2004;39(3):770–778. doi: 10.1002/hep.20092.
 15. Ratziu V, De Ledinghen V, Oberti F, et al. A multicentric, double-blind, randomised-controlled trial (RCT) of high dose ursodeoxycholic acid in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *J Hepatol*. 2009;50:S21. doi: 10.1016/S0168-8278(09)60049-0.
 16. Ratziu V, De Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011;54(5):1011–1019. doi: 10.1016/j.jhep.2010.08.030.
 17. Higgins J, Green S, editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. Chichester, England: John Wiley & Sons, Ltd; 2008 [cited 2018 Oct 12]. Available from: <https://www.radioterapiaitalia.it/wp-content/uploads/2017/01/cochrane-handbook-for-systematic-reviews-of-interventions.pdf>.
 18. Bedossa P. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations. *Hepatol Int*. 2013;7 Suppl 2:765–770. doi: 10.1007/s12072-013-9446-z.
 19. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol*. 2005;42(1):132–138. doi: 10.1016/j.jhep.2004.09.012.
 20. Balmer ML, Siegrist K, Zimmermann A, Dufour JF. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int*. 2009;29(8):1184–1188. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02037.x.
 21. Balmer M, Schmitter K, Dufour JF. The effect of ursodeoxycholic acid (UCDA) in combination with vitamin E on adipokines in patients with NASH. *J Hepatol*. 2008;48(Suppl 2):S337. doi: 10.1016/S0168-8278(08)60900-9.
 22. Cicek B, Koksal A, Oguz D, et al. Ursodeoxycholic acid and gemfibrozil in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2004;40(Suppl 1):169–170. doi: 10.1016/S0168-8278(04)90578-8.
 23. Cruz RD, Mappala HT. The efficacy of ursodeoxycholic acid, probiotics vs. diet and exercise in the treatment of nafld: an open-labelled prospective randomized trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(Suppl 5):223.
 24. Ersöz G, Günşar F, Karasu Z, et al. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment. *Turk J Gastroenterol*. 2005;16(3):124–128. doi: 10.1016/S0168-8278(03)80123-x.
 25. Ji G, Fan JG, Chen JJ, et al. Effectiveness of Danning Tablet in patients with non-alcoholic fatty liver of damp-heat syndrome type: a multicenter randomized controlled trial. *Zhong Xi Yi Ji He Xue Bao*. 2008; 6(2):128–133. doi: 10.3736/jcim20080205.
 26. Troisi G, Crisciotti F, Gianturco V, et al. The treatment with ursodeoxycholic acid in elderly patients affected by NAFLD and metabolic syndrome: a case-control study. *Clin Ter*. 2013;164(3):203–207. doi: 10.7417/CT.2013.1550.
 27. Kiyici M, Gulten M, Gurel S, et al. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol*. 2003;17(12):713–718. doi: 10.1155/2003/857869.
 28. Кляритская И.Л., Стилиди Е.И., Максимова Е.В. Сравнение различных схем лечения у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2015. — №7 — С. 12–17. [Klyarytskaya IL, Stilidi EI, Maksymova EV. Comparison of different treatment regimens in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2015;(7):12–17. (In Russ.)]
 29. Santos VN, Lanzoni VP, Szejnfeld J, et al. A randomized double-blind study of the short-time treatment of obese patients with nonalcoholic fatty liver disease with ursodeoxycholic acid. *Braz J Med Biol Res*. 2003;36(6):723–729. doi: 10.1590/s0100-879x2003000600007.
 30. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology*. 1996;23(6):1464–1467. doi: 10.1002/hep.510230624.
 31. Lee SH, Cheon GJ, Kim HS, et al. [Comparison on the efficacy and safety of biphenyl dimethyl dicarboxylate and ursodeoxycholic acid in patients with abnormal alanine aminotransferase: multicenter, double-blinded, randomized, active-controlled clinical trial. (In Korean).] *Korean J Gastroenterol*. 2014;64(1):31–39. doi: 10.4166/kjg.2014.64.1.31.
 32. Marshall HU, Wagner M, Zollner G, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of fatty liver disease and dyslipidemia in morbidly obese patients. *Dig Dis*. 2011;29(1):117–118. doi: 10.1159/000324146.
 33. Méndez-Sánchez N, González V, Chávez-Tapia N, et al. Weight reduction and ursodeoxycholic acid in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Hepatol*. 2004;3(3):108–112.
 34. Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, et al. Efficacy and safety of the farnesoid x receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145(3):574–582. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.042.
 35. Mueller M, Thorell A, Claudel T, et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity. *J Hepatol*. 2015;62(6):1398–1404. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.034.

36. Oh B, Choi W, Park SB, et al. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid composite on fatigued patients with elevated liver function and/or fatty liver: a multi-centre, randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Int J Clin Pract.* 2016;70(4):302–311. doi: 10.1111/ijcp.12790.
37. Oliveira C, Cotrim H, Cristina A, et al. Combination of long term N-Acetylcysteine and Ursodeoxycholic Acid in NASH: a multicenter randomized control trial. *J Hepatol.* 2017;66(1 Suppl):S152–S153. doi: 10.1016/S0168-8278(17)30577-9.
38. Parikh P, Ingle M, Patel J, et al. An open-label randomized control study to compare the efficacy of vitamin E versus ursodeoxycholic acid in nondiabetic and noncirrhotic indian NAFLD patients. *Saudi J Gastroenterol.* 2016;22(3):192–197. doi: 10.4103/1319-3767.182451.
39. Abstracts of the 24th Annual Conference of APASL, March 12–15, 2015, Istanbul, Turkey. *Hepatol Int.* 2015;9(Suppl 1):1–391. doi: 10.1007/s12072-015-9609-1.
40. Popescu AM. Pilot study of a new treatment in NAFLD/NASH, interfering intestinal microbiota and bile acids resorption and metabolism. *J Hepatol.* 2015;62 Suppl 2:S713. doi: 10.1016/s0168-8278(15)31180-6.
41. Virstyuk N, Deltsova O, Geraschenko S, Kovalchuk L. Effects of ursodeoxycholic acid and pioglitazone long therapy on hepatocytes changes in NASH patients. *J Hepatol.* 2015;62 Suppl 2:S730. doi: 10.1016/S0168-8278(15)31220-4.
42. Zhang X, Zhou M, Hu G. Clinical study on nonalcoholic steatohepatitis treated by ursodeoxycholic acid combined with human tablet. *Chin J Int Med.* 2003;13:8–9.
43. Haedrich M, Dufour JF. UDCA for NASH: end of the story? *J Hepatol.* 2011;54(5):856–858. doi: 10.1016/j.jhep.2010.10.009.
44. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med.* 2013;158(3):200–207. doi: 10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

***Павлов Чавдар Савович**, д.м.н. [*Chavdar S. Pavlov*, MD, PhD]; Адрес: 119881, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1 [address: 1 bld. 1, Pogodinskaya street, 119881 Moscow, Russia], e-mail: chpavlov@mail.ru, SPIN-код: 5052-9020, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5031-9798>

Варганова Дарья Леонидовна [*Daria L. Varganova*, MD]; e-mail: datich@ya.ru, SPIN-код: 3689-5602, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5745-7605>

Семенистая Марианна Чавдаровна [*Marianna C. Semenistaya*, MD]; e-mail: marianna.semenistaia@yahoo.com, SPIN-код: 9357-3700, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1724-4760>

Кузнецова Екатерина Алевтиновна [*Ekaterina A. Kuznetsova*]; e-mail: fraokat@gmail.com, SPIN-код: 4830-1668, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8264-0559>

Усанова Анна Александровна, д.м.н., профессор [*Anna A. Usanova*, MD, PhD, Professor]; e-mail: anna61-u@mail.ru, SPIN-код: 8346-6031, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2948-4865>

Свистунов Андрей Алексеевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Andrei A. Svistunov*, MD, PhD, Professor]; e-mail: svistunov@sechenov.ru, SPIN-код: 4042-9063, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1592-5703>