

# Неалкогольная жировая болезнь печени: аспекты ведения коморбидного пациента

Т.Ю. Демидова, Ф.О. Ушанова✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

На фоне стремительного роста распространенности ожирения во всем мире увеличивается частота развития связанных с ним метаболических расстройств. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) признана основным печеночным проявлением метаболического синдрома. В настоящее время НАЖБП поражает около 25–30% населения мира и в большинстве случаев ассоциирована с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, а также с повышенным сердечно-сосудистым риском. Диагностика НАЖБП включает лабораторные и инструментальные методы исследования, различные неинвазивные тесты, а «золотым стандартом» подтверждения диагноза является биопсия печени. Ввиду большей доступности и достаточной информативности на первый план в обследовании пациентов группы риска выходят ультразвуковые методы исследования. Краеугольным камнем в ведении таких пациентов остается модификация образа жизни, однако, с учетом сложного патогенеза заболевания, лечение НАЖБП может включать несколько терапевтических стратегий. В лечении коморбидных пациентов применяются некоторые группы сахароснижающих препаратов, включая агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, пиоглитазон, гиполипидемические препараты, препараты для лечения ожирения. Свою эффективность в снижении повреждения печени за счет антиоксидантного, антифибротического, липидрегулирующего действия продемонстрировали так называемые гепатопротекторы, включая эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). По данным ряда работ, ЭФЛ способствуют снижению выраженности стеатоза, улучшая как объективные, так и субъективные проявления печеночной дисфункции. В связи с этим руководства различных стран включают препараты группы ЭФЛ в протокол лечения пациентов с НАЖБП как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически ассоциированная болезнь печени, метаболический синдром, жировой гепатоз, инсулинорезистентность, эссенциальные фосфолипиды

**Для цитирования:** Демидова Т.Ю., Ушанова Ф.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: аспекты ведения коморбидного пациента. Терапевтический архив. 2023;95(10):888–895. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202435

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

# Non-alcoholic fatty liver disease: aspects of management of a comorbid patient. A review

Tatiana Yu. Demidova, Fatima O. Ushanova✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

## Abstract

Against the background of the rapid increase in the prevalence of obesity worldwide, the frequency of the development of metabolic disorders associated with it is increasing. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is recognized as the main hepatic manifestation of metabolic syndrome. Currently, NAFLD affects about 25–30% of the world's population and, in most cases, is associated with obesity and type 2 diabetes, as well as with increased cardiovascular risk. Diagnosis of NAFLD includes laboratory and instrumental research methods, various non-invasive tests, and the “gold standard” for confirming the diagnosis is a liver biopsy. Due to the greater availability and sufficient information content, ultrasound methods of research come to the fore in the examination of patients at risk. Lifestyle modification remains the cornerstone in the management of such patients, however, given the complex pathogenesis of the disease, treatment of NAFLD may include several therapeutic strategies. In the treatment of comorbid patients, some groups of hypoglycemic drugs are used, including ar-GLP-1, i-NGL-2, pioglitazone, lipid-lowering drugs, drugs for the treatment of obesity. The so-called hepatoprotectors, including essential phospholipids (EFL), have demonstrated their effectiveness in reducing liver damage due to antioxidant, antifibrotic, and lipid-regulating effects. According to a number of studies, EFL helps to reduce the severity of steatosis, improving both objective and subjective manifestations of hepatic dysfunction. In this connection, the guidelines of various countries include EFL group drugs in the protocol of treatment of patients with NAFLD both in monotherapy and in combination with other drugs.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease, metabolically associated liver disease, metabolic syndrome, fatty liver, insulin resistance, essential phospholipids

**For citation:** Demidova TYu, Ushanova FO. Non-alcoholic fatty liver disease: aspects of management of a comorbid patient. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(10):888–895. DOI: 10.26442/00403660.2023.10.202435

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Ушанова Фатима Омариевна – канд. мед. наук, ассистент каф. эндокринологии лечебного фак-та. E-mail: fati\_2526@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5512-6899

✉Fatima O. Ushanova. E-mail: fati\_2526@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5512-6899

Демидова Татьяна Юльевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии лечебного фак-та. ORCID: 0000-0001-6385-540X

Tatiana Yu. Demidova. ORCID: 0000-0001-6385-540X

## Введение

На фоне глобальной эпидемии ожирения во всем мире стремительно растет распространенность ассоциированных с ним расстройств, ведущее место среди которых занимает неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). НАЖБП является метаболическим заболеванием, в патогенезе которого ключевую роль играют резистентность к инсулину и системное воспаление. При данном патологическом состоянии происходит накопление капель жира в гепатоцитах с развитием печеночной дисфункции вне избыточного влияния алкоголя и других токсических факторов.

Выделяют две основные формы НАЖБП, отличающихся по гистопатологической картине и прогнозу заболевания: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который обычно сопровождается фиброзом печеночной ткани. НАСГ является более редко встречающейся формой заболевания, которая помимо стеатоза характеризуется лобулярным воспалением, баллонной дегенерацией и фиброзом, связана с риском прогрессирования до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [1].

По имеющимся на сегодняшний день данным, распространенность НАЖБП в общей популяции составляет около 25% [2], с еще более высокими показателями в некоторых группах населения. Так, частота встречаемости НАЖБП у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) достигает 75% [3], а у пациентов с тяжелым ожирением – до 90% [4]. Частота встречаемости фиброзных изменений печени значимо ниже, так, согласно результатам недавно опубликованного перекрестного популяционного исследования, распространенность выраженного печеночного фиброза в Германии составила 1% [5]. По прогнозам, НАЖБП станет основной причиной трансплантации печени к 2030 г. и приведет к чрезвычайному увеличению затрат для систем здравоохранения большинства стран [6].

Многочисленные исследования демонстрируют, что увеличение распространенности НАЖБП происходит параллельно с эпидемией ожирения и метаболического синдрома [2]. По прогнозам, к 2030 г. избыточную массу тела или ожирение, наиболее значимый фактор риска развития стеатоза печени, могут иметь 60% населения мира [7].

Ряд метаанализов выявил повышенный риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с НАЖБП в различных популяциях [8, 9]. Показатель смертности, связанной с ССЗ, у пациентов с НАЖБП увеличился на 14% с 2008 по 2018 г. [10], причем в работе T. Simon и соавт. [11] продемонстрировано повышение общей смертности на всех гистологических стадиях НАЖБП.

С учетом патогенетической общности НАЖБП с ожирением, СД 2, атеросклеротическими заболеваниями в 2020 г. группой авторов разработан и опубликован международный экспертный консенсус, в котором впервые предложен альтернативный термин определения данного поражения печени – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) [12]. По мнению авторов консенсуса, предложенная трактовка заболевания позволяет подчеркнуть системность и многофакторность патогенеза поражения печеночной ткани и различных клинических вариантов МАЗБП-ассоциированной коморбидности. МАЗБП характерна для пациентов с наличием стеатоза печени и избыточной массы тела, а также СД 2. У пациентов с недостаточной или нормальной массой тела наряду со стеатозом печени для диагностики МАЗБП необходимо наличие двух из следующих факторов: увеличение окружности талии, артериальная гипертензия, повышенный уровень триглицеридов (ТГ), сниженный уровень липопроте-

инов высокой плотности в плазме, предиабет, повышенный индекс резистентности к инсулину или повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного белка в плазме. Использование нового определения приводит к более частому выявлению пациентов с печеночной дисфункцией, что может быть полезно в выявлении ранних форм заболевания и, соответственно, своевременном контроле таких пациентов [13].

## Патофизиология НАЖБП

Патофизиология НАЖБП сложна и гетерогенна (рис. 1), о чем свидетельствует широкий клинический спектр проявлений заболевания – от простого стеатоза до цирроза как конечной стадии поражения печени. Индуцировать метаболические изменения в печени могут различные факторы, так или иначе способствующие активации системного провоспалительного статуса с вовлечением печеночной ткани. А одним из основных предрасполагающих факторов развития НАЖБП является ожирение, при котором запускаются такие патогенетические механизмы, как липотоксичность, оксидативный стресс и митохондриальная дисфункция.

Сложный патогенез поражения печеночной ткани наряду с липотоксичностью и системным воспалением включает инсулинорезистентность (ИР), дисбаланс цитокинов и адипокинов [15, 16], дисбаланс микробиоты с накоплением ее метаболитов, а также повышение проницаемости кишечника с попаданием эндотоксинов (липополисахаридов – ЛПС) в системный кровоток [17–19]. Ключевым морфологическим проявлением НАЖБП является накопление липидных капель в гепатоцитах. Это связано с чрезмерным накоплением свободных жирных кислот (ЖК) в печени, основными источниками которых являются адипоциты жировой ткани, липогенез *de novo* (конверсия углеводов в жиры в печени) [20, 21]. Токсический эффект избытка свободных ЖК приводит к активации провоспалительных факторов, стрессу эндоплазматического ретикула, лизосомальной дисфункции, клеточному апоптозу и повреждению печеночных клеток.

## Современные возможности диагностики НАЖБП

В большинстве случаев НАЖБП протекает без каких-либо симптомов. В редких случаях, преимущественно при НАСГ и тяжелом функциональном дефекте печени, пациенты могут предъявлять жалобы на неприятные ощущения или боли в области правого подреберья, общую слабость, реже – могут наблюдаться проявления осложнений, таких как асцит при циррозе и печеночная энцефалопатия. В связи с этим огромную роль играют скрининговые мероприятия в группах риска, направленные на выявление латентных печеночных изменений. Основным условием для диагностики НАЖБП является выявление жировой инфильтрации печени по данным инструментальных или морфологических исследований с наличием воспаления или без него в отсутствие других причин поражения печени, включая прием алкоголя в избыточных дозах, гепатотоксических лекарств и других токсических агентов [22].

«Золотым стандартом» диагностики НАЖБП считается биопсия печени, которая является основным методом гистологического подтверждения диагноза. Однако ввиду ее сложности и малодоступности при широкой распространенности данной проблемы в популяции большее значение приобретают различные неинвазивные или малоинвазивные тесты. Так, для выявления функциональных и морфологических изменений могут использоваться лабораторное

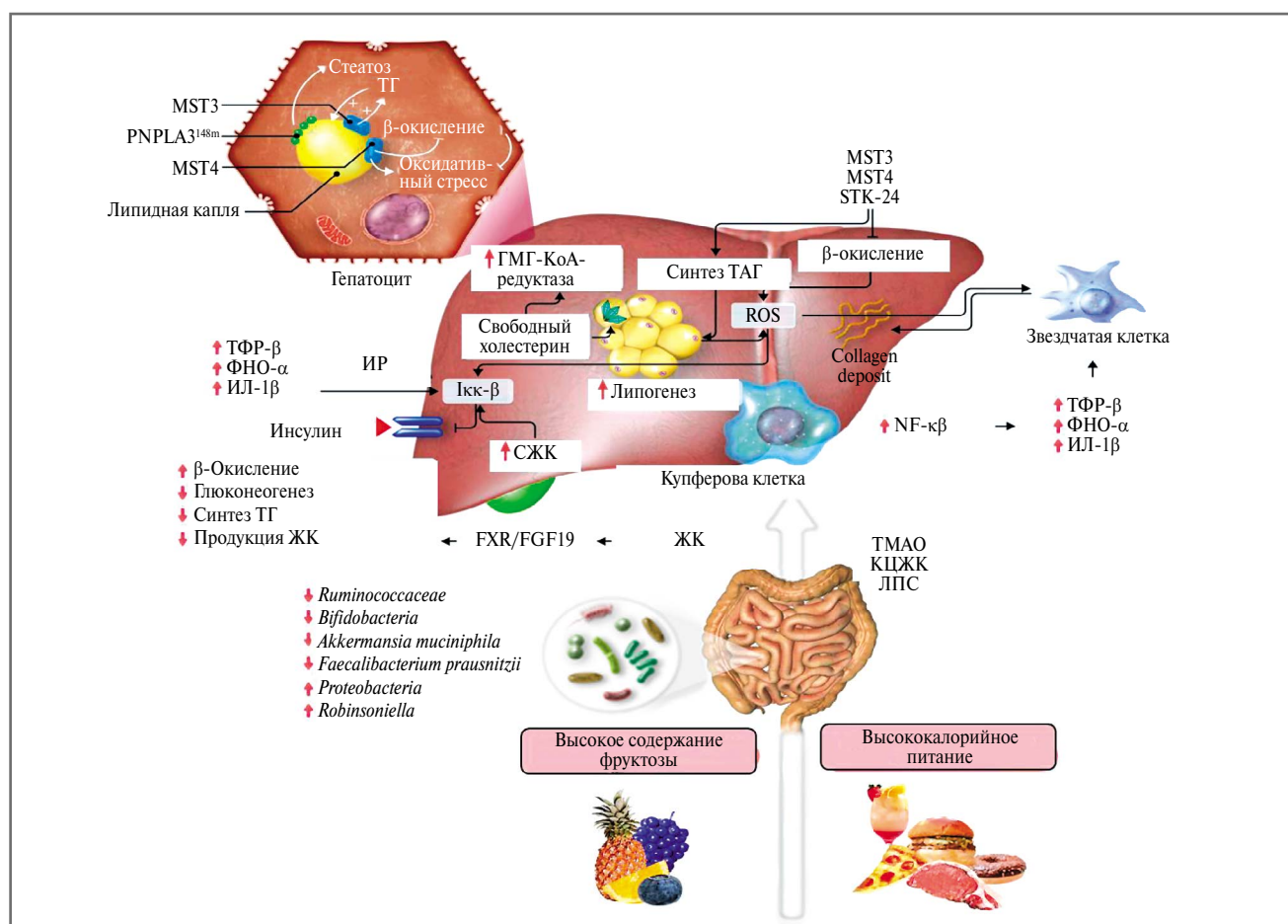


Рис. 1. Многофакторный патогенез НАЖБП (адаптировано [14]).

Примечание. ТФР-β – трансформирующий фактор роста β, ФНО-α – фактор некроза опухоли α, ИЛ – интерлейкин, КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты, ТМАО – триметиламин-N-оксид, СЖК – свободные жирные кислоты.

Fig. 1. Multifactorial pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (adapted [14]).

определение сывороточных маркеров печеночной функции, ультразвуковое исследование (УЗИ) и транзитная эластография (ТЭ), в некоторых случаях – магнитно-резонансная эластография (МРЭ).

### Лабораторная диагностика

Основными биомаркерами, оцениваемыми при подозрении на НАЖБП, являются аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), γ-глутамил-транспептидаза, щелочная фосфатаза и билирубин. При этом изменение данных показателей может быть характерно далеко не для всех пациентов с жировым гепатозом, повышение активности печеночных ферментов при НАЖБП обычно умеренное, не более чем в 4–5 раз выше нормы, с преимущественным повышением АЛТ. При алкогольном же поражении печени обычно соотношение АСТ к АЛТ более 2, в то время как при неалкогольном – не более 1,3.

Отдельное внимание уделяется диагностике ассоциированных состояний с оценкой липидного профиля, гликемического статуса и ИР, уровня мочевой кислоты, коагулограммы.

### Инструментальная диагностика

Наиболее доступным инструментальным методом оценки состояния печени является УЗИ. Признаками стеатоза печени по данным УЗИ принято считать диффузную

гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка и дистальное затухание эхосигнала. В одном из метаанализов, включавшем 2815 пациентов с подозрением на заболевание печени, обобщенная чувствительность и специфичность УЗИ в выявлении стеатоза при сравнении с результатами биопсии составили 85% (80–89%) и 94% (87–97%) соответственно [23]. Большее диагностическое значение имеет комплексное УЗИ органов брюшной полости и печени в отношении выявления как общих проявлений висцерального ожирения, так и признаков тяжелых осложнений НАЖБП/НАСГ, включая портальную гипертензию (асцит, диаметр воротной и селезеночной вен, увеличение селезенки, изменения размеров печени), и обнаружения образований печени. Таким образом, УЗИ печени на сегодняшний день является доступным и информативным методом ранней оценки состояния печени и диагностики НАЖБП на различных стадиях.

Для диагностики стеатоза печени предлагаются также некоторые некоммерческие и коммерческие **неинвазивные тесты**, к которым относят индекс отношения АСТ к тромбоцитам (APRI), индекс фиброза-4 (FIB-4), показатель фиброза НАЖБП (NFS) и другие, определяемые с использованием запатентованных тестов FibroTest, Fibrometer и Hepascore. В метаанализе G. Xiao и соавт. [24] сравнивались характе-

ристики параметров FIB-4, NFS и APRI в отношении диагностики выраженного фиброза у пациентов с НАЖБП с суммарным значением AUROC 0,84, 0,84 и 0,77 соответственно. Авторами сделан вывод о том, что FIB-4 (рассчитанный на основании возраста, показателей АСТ, АЛТ и тромбоцитов) можно использовать в качестве скринингового параметра для определения пациентов, нуждающихся в дальнейшем обследовании печени [25]. А к коммерческим неинвазивным тестам относится SteatoTest™, который применяется в качестве количественного биомаркера стеатоза [26].

Количественная оценка стеатоза возможна методом ТЭ при использовании устройства **Фиброскан (FibroScan)**. ТЭ является неинвазивным методом оценки жесткости печени, повышение которой связано с фиброзом печени. Недостатком данного метода является то, что жесткость печеночной ткани может зависеть не только от степени фиброза печени, но и от воспаления, обструктивного холестаза, приема пищи, физической нагрузки [27]. Все же ТЭ ввиду своей доступности позволяет оценить наличие фиброза печени у широкой популяции пациентов, в связи с чем может иметь значение в условиях современной «эпидемии» НАЖБП [28].

По сравнению с биопсией печени и ТЭ МРЭ позволяет исследовать всю печень в целом, что делает результаты более надежными. Преимуществом также является более высокая применимость при наличии таких ограничительных факторов для той же ТЭ, как наличие асцита и ожирения. С другой стороны, МРЭ является дорогостоящим и трудоемким исследованием, что делает его малодоступным для широкой клинической практики.

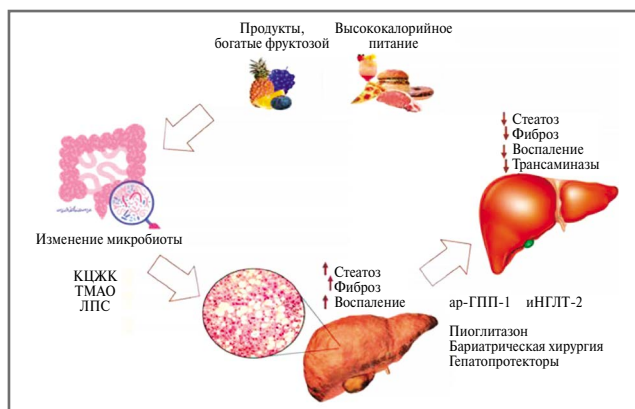
### Основные аспекты ведения коморбидных пациентов с НАЖБП

Несмотря на то, что НАЖБП сегодня представляет собой глобальное бремя, затрагивающее огромное число людей в мире, эффективные медикаментозные методы борьбы с данным заболеванием все еще являются предметом дискуссий. Ввиду высокой ассоциации НАЖБП с кардиометаболическими расстройствами лечение таких пациентов должно быть не только направлено на коррекцию непосредственных изменений печеночной ткани, но и воздействовать на снижение общих факторов метаболического риска.

### Изменение образа жизни

Краеугольным камнем в лечении НАЖБП и снижении рисков ассоциированных с ним заболеваний является модификация образа жизни, направленная на снижение массы тела. Однако устойчивая потеря массы тела, несмотря на фундаментальное значение в лечении пациентов с различными метаболическими расстройствами, является сложной задачей, поскольку требует стойкого изменения поведенческих моделей. Как правило, пациентам с НАЖБП рекомендуется сбросить 7–10% массы тела [27]. А при нормальной массе тела должна проводиться коррекция состава рациона, направленная на ограничение или исключение компонентов, способствующих развитию НАЖБП (простые углеводы, готовые блюда быстрого приготовления). Кроме того, отдельное внимание уделяется ограничению употребления алкоголя [27] и продуктов с большим содержанием фруктозы [29], избыточное потребление которой связано с развитием стеатоза печени.

Физическая активность способствует уменьшению количества жира в печени [30], а также снижает риск ССЗ, ожирения и СД 2, в связи с чем занимает ключевое место во всех международных рекомендациях по ведению таких



**Рис. 2. Общие принципы многофакторного лечения НАЖБП.**

**Fig. 2. General principles of multifactorial treatment of non-alcoholic fatty liver disease.**

пациентов. Европейская ассоциация по изучению печени рекомендует более 150 мин в неделю физической активности умеренной интенсивности, сочетающей аэробные и силовые тренировки.

### Фармакологическая терапия

Учитывая полисистемный характер поражения при НАЖБП и связанную с ней коморбидность, лечение таких пациентов обычно носит многофакторный характер (рис. 2). Пациенты с НАЖБП могут получать сахароснижающие препараты, направленные на снижение ИР и глюконеогенеза, препараты для снижения массы тела, статины для коррекции дислипидемии, препараты с антиоксидантной и гепатопротекторной активностью. А основными мишенями непосредственно лечения НАЖБП являются стеатоз, воспаление и фиброз.

### Сахароснижающие препараты в лечении НАЖБП Метформин

Ввиду частой ассоциации НАЖБП с нарушениями углеводного обмена в рамках метаболического синдрома и других проявлений ИР метформин может часто применяться в комплексном лечении таких больных. В настоящее время данный препарат не рекомендован для самостоятельного лечения НАЖБП большинством профессиональных сообществ. Это связано с тем, что, по данным ряда работ, метформин, несмотря на некоторую эффективность в отношении печеночных трансаминаз и ИР, не продемонстрировал значимого влияния на структурные гистологические изменения в печени у данной группы пациентов [22].

### Агонисты PPAR

Пиоглитазон является селективным агонистом PPAR-γ, которые экспрессируются в адипоцитах, печени, скелетных мышцах, и используется для лечения СД 2. В ряде работ ранее доказано, что пиоглитазон эффективен в снижении фиброза печени и гистологически подтвержденного НАСГ, а также в отношении печеночных функциональных тестов [31, 32]. Интересно, что подобные эффекты имеют место и у пациентов без СД 2 [32]. Как Европейская, так и Американская ассоциации по изучению печени рекомендуют рассматривать пиоглитазон для лечения НАСГ у отдельных групп пациентов, учитывая риски развития нежелательных эффектов, таких как набор массы тела, отеки, снижение минеральной плотности костной ткани.

### **Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2**

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) путем снижения активности белка-транспортера в почечных канальцах способствуют выведению глюкозы с мочой. В исследовании 2018 г., направленном на изучение влияния эмпаглифлозина у пациентов с СД 2 и НАЖБП, установлено, что данный препарат действительно значительно уменьшал количество жира в печени по сравнению с контрольной группой [33]. В метаанализе 2020 г., включившем 7 рандомизированных клинических исследований (РКИ), также проводилась оценка влияния иНГЛТ-2 на НАЖБП. По сравнению с плацебо или стандартной терапией эмпаглифлозин, канаглифлозин или ипраглифлозин показали небольшое снижение содержания жира в печени, оцениваемое с использованием УЗИ, Фиброскана и МРЭ. Во всех РКИ применение иНГЛТ-2 ассоциировалось со снижением активности трансаминаз, что свидетельствует о возможном улучшении состояния печени [34].

### **Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1**

Наиболее изученное благоприятное влияние на НАЖБП или НАСГ среди сахароснижающих препаратов оказывают агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ар-ГПП-1). В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании, включившем пациентов с ожирением и подтвержденным биопсией НАСГ, использование лираглутида в дозе 1,8 мг в день в течение 48 нед эффективно индуцировало гистологическое разрешение НАСГ без ухудшения фиброза по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (39% против 9%;  $p=0,019$ ) [35]. У пациентов с подтвержденным биопсией НАСГ и фиброзом печени стадий F1–F3 также изучается влияние семаглутида в дозировках 0,1, 0,2 или 0,4 мг. Разрешение НАСГ без ухудшения фиброза достигнуто у 40% в группе 0,1 мг, 36% – в группе 0,2 мг, 59% – в группе 0,4 мг и 17% – в группе плацебо [36]. При этом и лираглутид, и другие пролонгированные ар-ГПП-1 независимо снижают риск неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД 2.

### **Ведение пациентов с ожирением и НАЖБП**

Препараты ар-ГПП-1 могут использоваться не только в рамках сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2, но и для лечения ожирения вне диабета при неэффективности немедикаментозных методов коррекции массы тела. К доступным в нашей стране для лечения ожирения препаратам помимо ар-ГПП-1 относятся также орлистат (ингибитор желудочно-кишечных липаз) в дозе 120 мг/сут, сибутрамин (регулятор аппетита) в дозе 10–15 мг/сут [37]. Данные препараты также могут оказывать опосредованное влияние на течение НАЖБП посредством воздействия на основной фактор риска – избыточную массу тела и объем жировой ткани.

При неэффективности консервативной коррекции ожирения в некоторых случаях для снижения массы тела может быть показана *бариатрическая хирургия*. Результаты некоторых исследований указывают на улучшение состояния печени после бариатрической хирургии [38], в том числе с регрессом гистологических изменений и снижением уровня провоспалительных цитокинов. В одном из недавних исследований описано гистопатологическое разрешение НАСГ у 84% наблюдаемых пациентов через 5 лет после бариатрической операции, в том числе у 45,5% пациентов, у которых исходно имелся выраженный фиброз, который разрешился через 5 лет по данным контрольной биопсии [39].

### **Гиполипидемическая терапия при НАЖБП**

Так как НАЖБП является независимым фактором риска ССЗ, важную роль в профилактике неблагоприятных последствий играет контроль липидного профиля крови. В лечении пациентов с дислипидемией применяются статины, эзетимиб, и в некоторых случаях – омега-3-полиненасыщенные ЖК.

На фоне применения статинов могут наблюдаться снижение активности ферментов печени, уменьшение стеатоза и воспаления, но не фиброза при НАЖБП. Имеются также данные о снижении риска возникновения гепатоцеллюлярного рака на фоне приема статинов [40]. Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с НАЖБП, разработанным Российским обществом по изучению печени, прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 10–15 мг/кг в сутки на фоне приема статинов сопровождается более выраженным снижением уровня липопротеидов низкой плотности и рекомендуется для применения в реальной клинической практике [41].

### **Препараты для лечения НАЖБП, обладающие гепатопротекторным эффектом**

Для снижения выраженности повреждения печени при НАЖБП в настоящее время применяются препараты, обладающие так называемым гепатопротекторным эффектом. К таким препаратам можно отнести метаболиты желчных кислот, агонисты фарнеозидного X-рецептора, эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ), витамин Е, адеметионин и др. К основным предполагаемым эффектам данных препаратов относят антиоксидантный, антистеатозный, антифибротический, антихолестатический и др. Препараты данной группы могут назначаться в монотерапии, однако с учетом высокой коморбидности таких пациентов в большинстве случаев возникает необходимость их комбинации с другими группами.

### **Метаболиты желчных кислот и агонисты фарнеозидного X-рецептора**

Согласно действующим руководствам, пациентам с НАЖБП как на стадии стеатоза печени, так и при стеатогепатите с целью нормализации печеночных функциональных тестов рекомендуется назначение УДХК. УДХК оказывает антиоксидантное и, воздействуя на фарнеозидные рецепторы, антифибротическое действие, влияет на процесс апоптоза, обладает антиканцерогенным эффектом. А другой модифицированный агонист фарнеозидных рецепторов, обетихолевая кислота, по данным опубликованных работ, способна также уменьшать фиброз и гистологические признаки заболевания печени у пациентов с НАСГ [42]. Таким образом, препараты ЖК, включая УДХК, могут являться эффективными при НАЖБП, особенно с признаками вне- и внутрипеченочного холестаза.

### **Витамин Е**

В качестве другого инструмента, оказывающего выраженный антиоксидантный эффект, используется витамин Е, предложенный для лечения НАЖБП в рекомендациях различных стран для пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ, без СД 2 и цирроза печени [43, 44].  $\alpha$ -Токоферола ацетат рассматривается как протектор клеточных мембран от окислительного повреждения. По результатам исследования PIVENS, в котором витамин Е в дозе 800 МЕ в день применялся на протяжении 22 мес, отмечено влияние на стеатоз, воспаление и баллонную дистрофию у пациентов с НАСГ, но без эффекта в отно-

шении фиброзных изменений. При этом вопрос применения витамина Е все еще остается дискуссионным, так как, согласно результатам метаанализа, опубликованного в 2005 г., применение высоких доз витамина Е связано с повышением смертности от всех причин [45]. Эти данные опровергнуты в более позднем метаанализе [46], однако настороженность в профессиональных сообществах все еще сохраняется.

### Эссенциальные фосфолипиды

В исследованиях *in vitro* и на животных препараты фосфолипидов продемонстрировали противовоспалительный, антиоксидантный, антифиброгенный, антиапоптотический, мембранопротекторный и липидрегулирующий эффекты [47].

Клинические испытания у пациентов с НАЖБП показали, что ЭФЛ, содержащие фосфатидилхолин, к которым относится препарат Эссенциале Н, улучшают течение стеатоза печени, поэтому руководства по лечению в нескольких странах рекомендуют добавлять ЭФЛ к базовой терапии. Согласно действующим клиническим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России по ведению НАЖБП у взрослых, ЭФЛ могут быть применены для лечения пациентов с признаками стеатоза печени вне зависимости от стадии заболевания (НАЖБП/НАСГ) [44].

Значимый регресс стеатоза у пациентов с НАЖБП и НАСГ на фоне приема пероральной формы фосфолипидов по данным биопсии печени, УЗИ и КТ отмечен в ряде РКИ [48–50]. В данных исследованиях также показано значимое снижение трансаминаз (АЛТ, АСТ,  $\gamma$ -глутамил-транспептидаза) и, что не менее важно, липидного профиля. Так, согласно результатам РКИ, длившегося с 1998 по 2012 г. [49], на фоне терапии фосфолипидами наблюдались значительное снижение активности всех ферментов печеночной панели, улучшение УЗ-картины печени у 101/152 (66,4%) пациентов в исследуемой группе против 7/152 (4,6%) пациентов исследуемой группы, у которых не отмечено изменений. В группе долгосрочного наблюдения тест Fibromax показал, что у пациентов с НАЖБП, дополнительно получавших фосфолипиды, отмечалось более медленное прогрессирование фиброза печени, чем в группе контроля (результат теста Fibromax: F2 против F3;  $p=0,03$ ).

Группа соавторов во главе с А. Dajani [50] продемонстрировали, что применение ЭФЛ в качестве дополнительной терапии приводило к значительному улучшению клинических показателей и активности трансаминаз у всех пациентов с НАЖБП ( $p=0,001$ ). Улучшение результатов УЗИ (полное или частичное) наблюдалось у 20–26% пациентов ( $p=0,07$ ), результаты эластографии также показали аналогичную тенденцию с благоприятным средним снижением показателя жесткости печени с 3,1 до 3,4 Кпа.

В работе В.Т. Ивашкина и соавт. [51] объединены данные трех наблюдательных российских исследований – MANPOWER (2015–2016 гг.), LIDER 1 (2012–2013 гг.) и LIDER 2 (2013 г.; общее число больных – 3384). Отмечена положительная корреляция между приверженностью, удовлетворенностью пациентов и значительным улучшением лабораторных (трансаминазы, липидный профиль;  $p<0,001$ ) и ультразвуковых (стеатоз,  $p<0,001$ ) показателей, а также улучшением симптомов ( $p<0,001$ ) после 24 нед терапии ЭФЛ.

В ряде исследований проведена оценка возможностей дополнительного назначения фосфолипидов у пациентов с НАЖБП в сочетании с СД 2. В одной из работ [52],

включавшей 185 пациентов с жировой дистрофией печени на фоне СД, препарат Эссенциале Н добавлялся к немедикаментозной и сахароснижающей терапии. Общая эффективность в группе терапии составила 90,2%, в группе контроля – 51,0%, разница в общем уровне эффективности терапии оказалась статистически значимой между двумя группами ( $p<0,05$ ) до и после терапии. А в метаанализе 2020 г. [53] добавление ЭФЛ к основной сахароснижающей терапии также связано со значительно большим снижением активности АЛТ [средняя разница (MD) 11,28 ед/л (95% доверительный интервал – ДИ -17,33–5,23),  $p=0,0003$ ], ТГ [MD -49,33 мг/дл (95% ДИ -66,43–32,23),  $p<0,0001$ ] и уровня общего холестерина [MD -29,74 мг/дл (95% ДИ -38,02–21,45),  $p<0,0001$ ]. Описанные результаты могут указывать на то, что прием фосфолипидов ассоциирован с улучшением не только функции клеток печени, но и липидного профиля пациентов с СД 2 и НАЖБП.

Чаще всего рекомендуется прием ЭФЛ в дозе 1800 мг/сут, обычно по 600 мг 3 раза в день, курсами по 3–6 мес – 2–3 раза в год. А учитывая имеющиеся гиполипидемические свойства ЭФЛ, данные препараты могут быть рекомендованы пациентам с НАЖБП и ассоциированными кардиометаболическими заболеваниями в качестве дополнительной терапии.

При этом ЭФЛ обладают доказанным высоким профилем безопасности, в связи с чем могут добавляться к терапии большинства пациентов, в том числе с ассоциированной патологией [54].

### Адеметионин

Адеметионин является донатором метиловой группы, участвующей в синтезе компонентов клеточных мембран. Предполагается, что при хронических заболеваниях печени нарушение целостности мембран гепатоцитов опосредовано снижением эндогенной продукции адеметионина и способствует внутрипеченочному холестазу. Накопление вторичных ЖК в системном кровотоке на фоне холестаза приводит к гепатоцеллюлярному повреждению, развитию окислительного стресса и в последующем – фиброза. В некоторых работах адеметионин продемонстрировал эффективность в отношении проявлений холестаза у пациентов с заболеваниями печени, за счет чего может быть достигнуто улучшение течения НАЖБП [55, 56].

### Заключение

Таким образом, НАЖБП является одним из стремительно распространяющихся заболеваний современного общества. В большинстве случаев жировая инфильтрация печени может выступать как один из компонентов метаболического синдрома у пациентов с ожирением, СД 2 и ССЗ. Ввиду такой коморбидности ведение данных пациентов в клинической практике должно носить комплексный многофакторный характер. Лечение зачастую включает препараты, направленные на коррекцию липотоксичности, ИР, системного воспаления, а также непосредственно поражения гепатоцитов. Ряд исследований, проведенных в разных странах, демонстрировал некоторое преимущество терапии фосфолипидами в отношении стеатоза печени, лабораторных маркеров функции печени, а также липидного профиля в целом (в качестве монотерапии или при добавлении к базисной терапии) по сравнению с другими исследуемыми препаратами или базисной терапией, что может свидетельствовать о пользе применения ЭФЛ при освещаемых заболеваниях печени.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

## Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза  
ар-ГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
ДИ – доверительный интервал  
ЖК – жирные кислоты  
иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2  
ИР – инсулинорезистентность  
ЛПС – липополисахариды  
МАЗБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени  
МРЭ – магнитно-резонансная эластография

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит  
РКИ – рандомизированные клинические исследования  
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ТГ – триглицериды  
ТЭ – транзитная эластография  
УДХК – урсодезоксихолевая кислота  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ЭФЛ – эссенциальные фосфолипиды

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kleiner DE, Makhlof HR. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. *Clin Liver Dis*. 2016;20(2):293-312. DOI:10.1016/j.cld.2015.10.011
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64:73-84. DOI:10.1002/hep.28431
- Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:32-42. DOI:10.1038/nrgastro.2016.147
- Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15:11-20. DOI:10.1038/nrgastro.2017.109
- Huber Y, Schulz A, Schmidtman I, et al. Prevalence and risk factors of advanced liver fibrosis in a population-based study in Germany. *Hepatol Commun*. 2022;6:1457-66. DOI:10.1002/hep4.1899
- Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011;141:1249-53. DOI:10.1053/j.gastro.2011.06.061
- Kelly T, Yang W, Chen CS, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431-7. DOI:10.1038/ijo.2008.102
- Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Commun*. 2018;2(4):376-92. DOI:10.1002/hep4.1155
- Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2016;65(3):589-600. DOI:10.1016/j.jhep.2016.05.013
- Golabi P, Paik JM, Eberly K, et al. Causes of death in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), alcoholic liver disease and chronic viral hepatitis B and C. *Ann Hepatol*. 2022;27:100556. DOI:10.1016/j.aohp.2021.100556
- Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, et al. Mortality in biopsyconfirmed nonalcoholic fatty liver disease: results from a nationwide cohort. *Gut*. 2021;70:1375-82. DOI:10.1136/gutjnl-2020-322786
- Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2019.11.312
- Younossi ZM, Rinella ME, Sanyal AJ, et al. From NAFLD to MAFLD: implications of a premature change in terminology. *Hepatology*. 2021;73:1194-8. DOI:10.1002/hep.31420
- Grunder C, Grabherr F, Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiological concepts and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2023;119(9):1787-98. DOI:10.1093/cvr/cvad095
- Duan Y, Pan X, Luo J, et al. Association of inflammatory cytokines with non-alcoholic fatty liver disease. *Front Immunol*. 2022;13:880298. DOI:10.3389/fimmu.2022.880298
- Samuel VT, Liu ZX, Qu X, et al. Mechanism of hepatic insulin resistance in non-alcoholic fatty liver disease. *J Biol Chem*. 2004;279:32345-53. DOI:10.1074/jbc.M313478200
- Aron-Wisnewsky J, Vigliotti C, Witjes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17:279-97. DOI:10.1038/s41575-020-0269-9
- Alferink LJM, Radjabzadeh D, Erler NS, et al. Metagenomics P. And hepatic steatosis in a population-based study of 1,355 adults. *Hepatology*. 2021;73:968-82. DOI:10.1002/hep.31417
- Lee G, You HJ, Bajaj JS, et al. Distinct signatures of gut microbiome and metabolites associated with significant fibrosis in non-obese NAFLD. *Nat Commun*. 2020;11:4982. DOI:10.1038/s41467-020-18754-5
- Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatol Communications*. 2020;4(4):478-92. DOI:10.1002/hep4.1479
- Haas JT, Francque S, Staels B. Pathophysiology and mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:181-205. DOI:10.1146/annurev-physiol021115-105331
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57. DOI:10.1002/hep.29367
- Bril F, Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Internat*. 2015;35:2139-46. DOI:10.1111/liv.12840
- Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66:1486-501. DOI:10.1002/hep.29302
- Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut*. 2022;71:1006-19. DOI:10.1136/gutjnl-2021-324243
- European Association for the Study of the Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease

- severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol.* 2021;75(3):659-89. DOI:10.1016/j.jhep.2021.05.025
27. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64:1388-402. DOI:10.1016/j.jhep.2015.11.004
  28. Ginès P, Castera L, Lammert F, et al. Population screening for liver fibrosis: toward early diagnosis and intervention for chronic liver diseases. *Hepatology.* 2022;75:219-28. DOI:10.1002/hep.32163
  29. Howard BV, Wylie-Rosett J. Sugar and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the committee on nutrition of the council on nutrition, physical activity, and metabolism of the American Heart Association. *Circulation.* 2002;106:523-7. DOI:10.1161/01.cir.0000019552.77778.04
  30. Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:772-81. DOI:10.1111/apt.12038
  31. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes Mellitus: a randomized trial. *Ann Int Med.* 2016;165:305-15. DOI:10.7326/M15-1774
  32. Kumar J, Memon RS, Shahid I, et al. Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis and evidence map. *Dig Liver Dis.* 2021;53(1):44-51. DOI:10.1016/j.dld.2020.08.021
  33. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT trial). *Diabetes Care.* 2018;41:1801-8. DOI:10.2337/dc18-0165
  34. Mantovani A, Byrne CD, Sciorletti E, et al. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drugs in patients with non-alcoholic fatty liver disease with or without diabetes: an updated systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab.* 2020;46:427-41. DOI:10.1016/j.diabet.2019
  35. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387:679-90. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00803-X
  36. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384:1113-24. DOI:10.1056/NEJMoa2028395
  37. Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., и др. Ожирение. Клинические рекомендации. *Consilium Medicum.* 2021;23(4):311-25 [Dedov II, Mokrysheva NG, Mel'nichenko GA, et al. Obesity. Clinical guidelines. *Consilium Medicum.* 2021;23(4):311-25 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2021.4.200832
  38. Chauhan M, Singh K, Thuluvath PJ. Bariatric surgery in NAFLD. *Dig Dis Sci.* 2022;67:408-22. DOI:10.1007/s10620-021-07317-3
  39. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology.* 2020;159:1290-301. DOI:10.1053/j.gastro.2020.06.006
  40. Simon TG, Duberg AS, Aleman S, et al. Lipophilic statins and risk for hepatocellular carcinoma and death in patients with chronic viral hepatitis: results from a Nationwide Swedish Population. *Ann Intern Med.* 2019;171(5):318-27. DOI:10.7326/M18-2753
  41. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(4):104-40 [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(4):104-40 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
  42. Rinella ME, Dufour JF, Anstee QM, et al. Non-invasive evaluation of response to obeticholic acid in patients with NASH: results from the REGENERATE study. *J Hepatol.* 2022;76:536-48. DOI:10.1016/j.jhep.2021.10.029
  43. Ando Y, Jou JH. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2021;17(1):23-8. DOI:10.1002/cld.1045
  44. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;1(1):4-52 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;1(1):4-52 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
  45. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):37-46. DOI:10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110
  46. Abner EL, Schmitt FA, Mendiondo MS, et al. Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis. *Curr Aging Sci.* 2011;4(2):158-70. DOI:10.2174/1874609811104020158
  47. Gundermann KJ, Gundermann S, Drozdzik M, Mohan Prasad VG. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;9:105-17. DOI:10.2147/CEG.S96362
  48. Sas E, Grinevich V, Efimov O, Shcherbina N. Beneficial influence of polyunsaturated phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with nonalcoholic steatohepatitis accompanied by diabetes type 2. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study [abstract]. *J Hepatol.* 2013;58:S549.
  49. Zhiguo L. Efficacy of polyene phosphatidylcholine in combination with metformin for diabetes complicated with non-alcoholic fatty liver disease. *Inner Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine.* 2013;31:10-1.
  50. Dajani AI, Abu Hammour AM, Zakaria MA, et al. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. *Arab J Gastroenterol.* 2015;16(3-4):99-104. DOI:10.1016/j.ajg.2015.09.001
  51. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Shirokova EN, et al. Correlation of Objective Endpoints and Subjective Patient-Reported Outcomes in NAFLD Treatment with Essential Phospholipids: Real-World Data Based on Pooled Analysis of Observational Studies. *Drugs Real World Outcomes.* 2021;8(3):369-82. DOI:10.1007/s40801-021-00250-x
  52. Yin D, Kong L. Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. *Med J Q Ilu.* 2000;15:277-8.
  53. Dajani AI, Popovic B. Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *World J Clin Cases.* 2020;8(21):5235-49. DOI:10.12998/wjcc.v8.i21.5235
  54. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, et al. Real-world comorbidities and treatment patterns among patients with non-alcoholic fatty liver disease receiving phosphatidylcholine as adjunctive therapy in Russia. *BMJ Open Gastroenterol.* 2019;18;6(1):e000307. DOI:10.1136/bmjgast-2019-00030
  55. Manzillo G, Piccinino F, Surrenti C, et al. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAME) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Invest.* 1994;24:90-100. DOI:10.1007/BF03258369
  56. Shankar R, Virukalpattigopalratham MP, Singh T. Heptral (Ademetionine) in intrahepatic cholestasis due to chronic non-alcoholic liver disease: subgroup analysis of results of a multicentre observational study in India. *J Clin Experim Hepatol.* 2014;4(S2):s30-8.



Статья поступила в редакцию /  
The article received: 13.07.2023

OMNIDOCTOR.RU