

Неалкогольная жировая болезнь печени – актуальная междисциплинарная проблема

Е.В. Бирюкова[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>, lena@obsudim.ru

Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4

Резюме

В статье раскрывается актуальность проблемы неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) – широко распространенного хронического заболевания печени, с которым приходится сталкиваться врачам различных специальностей. Число больных НАЖБП увеличилось значительно благодаря росту распространенности ожирения, метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета 2-го типа (СД2). Обсуждается международное экспертное консенсусное заявление, предлагающее новое понятие – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП). Уделено внимание эпидемиологии НАЖБП и НАЖБП-ассоциированной коморбидности. Описана роль инсулинорезистентности (ИР) в развитии заболевания. Особенностью НАЖБП является длительное бессимптомное течение, что может приводить к необратимому повреждению печени. Подчеркивается важность своевременной диагностики заболевания. В большинстве случаев стеатоз печени полностью обратим при условии устранения причин, ведущих к развитию заболевания. Обсуждаются современные подходы к лечению неалкогольной болезни печени. Снижение массы тела, регулярная физическая активность являются неотъемлемым компонентом успешного лечения НАЖБП. Отдельное внимание отведено эссенциальным фосфолипидам (ЭФЛ), раскрываются механизмы гепатопротективного действия, представлены результаты клинических исследований, посвященных эффективности ЭФЛ. Эссенциальные фосфолипиды включены в стандарты и клинические рекомендации по лечению НАЖБП и других болезней печени и могут быть рекомендованы пациентам с НАЖБП и сопутствующей сердечно-сосудистой и метаболической патологией (ожирение, артериальная гипертензия, СД2, дислипидемия). Для того чтобы достичь обсуждаемых гепатопротективных эффектов ЭФЛ в практике лечения НАЖБП, необходимо учесть, что в рамках клинических исследований длительность приема ЭФЛ (содержание не менее 70%) составила 3–6 мес. в дозе 1800 мг в день (600 мг 3 раза в день).

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность

Для цитирования: Бирюкова ЕВ. Неалкогольная жировая болезнь печени – актуальная междисциплинарная проблема. *Медицинский совет*. 2024;18(6). <https://doi.org/10.21518/ms2024-159>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Non-alcoholic fatty liver disease: a current challenge of interdisciplinary research

Elena V. Biryukova[✉], <https://orcid.org/0000-0001-9007-4123>, lena@obsudim.ru

Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; 4, Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia

Abstract

This article describes the urgency of the issue of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), a widespread chronic liver disease that physicians in different specialties have to deal with. Due to the rising prevalence of obesity, metabolic syndrome (MS) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) the number of patients with NAFLD has increased significantly. A new definition proposed by an international expert consensus statement – a metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is discussed. We also paid attention to the epidemiology of NAFLD and NAFLD-associated comorbidity. The role of insulin resistance (IR) in the development of the disease is described. NAFLD is characterized by a long-term asymptomatic course that can lead to irreversible liver injury. The importance of timely diagnosis of the disease is stressed. In most cases, hepatic steatosis is completely reversible if the causes leading to the development of the disease are eliminated. Advanced approaches to the treatment of non-alcoholic liver disease are discussed. Weight loss and regular physical activity are an integral part of successful treatment of NAFLD. Worthy of separate attention are essential phospholipids (EPL), which mechanisms of hepatoprotective action are disclosed, and the results of clinical studies on the efficacy of EPL are presented. Essential phospholipids are included in the standards and clinical guidelines for the treatment of NAFLD and other liver diseases and can be recommended to patients with NAFLD and concomitant cardiovascular and metabolic pathologies (obesity, arterial hypertension, T2DM, dyslipidemia). To achieve the discussed hepatoprotective effects of EPL in the NAFLD treatment practice, it is necessary to take into account that the course of administration of EPL (content of > 70%) in clinical studies was 3–6 months at a dose of 1800 mg per day (600 mg 3 times a day).

Keywords: metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance

For citation: Biryukova EV. Non-alcoholic fatty liver disease: a current challenge of interdisciplinary research. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(6). (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-159>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время огромное внимание уделяется неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), заболеваемость которой по последним оценкам составляет 47 случаев на 1000 населения [1, 2]. Мировая распространенность НАЖБП за 20-летний период увеличилась практически вдвое, составляя, по данным различных авторов, 25–46% (в зависимости от метода диагностики, возраста, пола и этнической принадлежности) среди населения развитых стран, в то время как количество других хронических заболеваний печени значимо не изменилось [3–5]. Число больных этим хроническим прогрессирующим заболеванием печени в последнее время увеличилось так значительно благодаря распространенности ожирения, метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета 2-го типа (СД2) [6, 7].

НАЖБП включает в себя несколько клинко-морфологических форм: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз с возможным исходом в цирроз и развитием гепатоцеллюлярной карциномы [8]. Учитывая прогрессирующую распространенность ожирения, СД2, которые являются главными предикторами НАЖБП, неудивительно, что с этой хронической патологией печени приходится сталкиваться не только эндокринологам, гастроэнтерологам, но и специалистам разного профиля. Важно осознавать, что клиническое бремя НАЖБП не ограничивается только исходами, связанными непосредственно с патологией печени, доказана прямая связь НАЖБП с возникновением и усугублением сердечно-сосудистых заболеваний, СД2, хронической болезни почек и др., что отражается на прогнозе [2, 7, 9].

По своей сути НАЖБП – это междисциплинарная проблема, что подчеркивает необходимость активного вовлечения более широкого круга специалистов в своевременное выявление этой патологии, а также осуществление первичных профилактических мер. В реальной практике своевременная диагностика НАЖБП и ассоциированных с ней метаболических нарушений имеет принципиальное значение, поскольку эта патология представляет собой потенциально обратимое состояние на начальных этапах. Клиницистам необходимо выявлять пациентов с высоким риском на более ранних стадиях заболевания и знать о внепеченочных проявлениях НАЖБП, чтобы улучшить клинические исходы [9]. Комплексные своевременные немедикаментозные, медикаментозные воздействия на различные патогенетические звенья патогенеза НАЖБП позволяют добиться регресса или стабилизации процесса [3, 7, 8].

В 2020 г. международная консенсусная группа предложила рассмотреть новый термин – метаболически

ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП). По мнению экспертов, это позволяет более точно отразить накопленные за последнее время знания о патофизиологии недуга, а также помочь клиницистам в стратификации риска вследствие неоднородности этой патологии с различными причинами, проявлениями и течением, а также пересмотреть критерии диагностики в сторону увеличения релевантности именно метаболических факторов [2, 9, 10]. Кроме того, было предложено отказаться от классической дихотомической классификации (стеатоз и стеатогепатит), рассматривая МАЖБП как единый патологический процесс, тяжесть которого оценивается по степени активности воспаления и стадии фиброза печени. Диагностические критерии МАЖБП представлены на рис. 1 [2]. Основой диагностики МАЖБП является наличие доказанного стеатоза печени в сочетании с одним из следующих критериев: избыточная масса тела / ожирение, наличие СД2, а в случае нормальной массы тела при наличии двух и более метаболических нарушений (например, предиабета, гипертриглицеридемии).

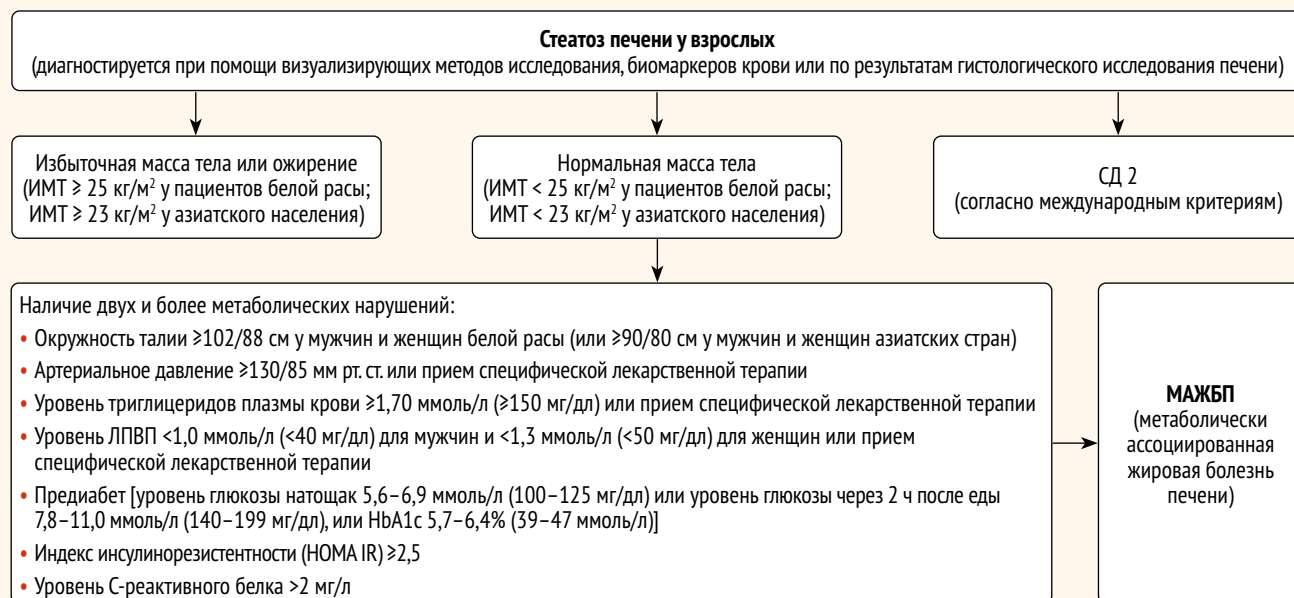
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НАЖБП И АССОЦИИРОВАННЫХ ПАТОЛОГИЙ

НАЖБП характеризуется целым спектром факторов риска (ФР), оказывающих влияние на предрасположенность к ее развитию и прогноз. Эпидемиологические данные подтверждают факт частого сочетания ожирения (особенно абдоминального типа), СД2 и НАЖБП, каждое из них может взаимно утяжелять друг друга, способствуя ухудшению течения, исходов [2, 11–13]. Переедание, употребление пищи с высоким содержанием насыщенных жиров, легкоусвояемых углеводов, низкая физическая активность, а также наследственная предрасположенность являются общими ФР для этих патологий, которые также объединяет общность патогенеза – инсулинорезистентность (ИР) [2, 13–15]. Неудивительно, что НАЖБП встречается как минимум вдвое чаще среди лиц, имеющих критерии МС, который представляет собой кластер ФР, предрасполагающих к развитию СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Вместе с тем сама НАЖБП ассоциирована с более высоким риском фатальных и смертельных сердечно-сосудистых событий, таких как инсульт, инфаркт миокарда или коронарная реваскуляризация, по сравнению с лицами без НАЖБП [9].

Согласно мультицентровому исследованию DIREG 2, включавшему 50 145 пациентов в 16 городах Российской Федерации, распространенность НАЖБП составила 37,3%, при этом ведущими ФР патологии были МС, ожирение и СД2 [16]. Согласно результатам Российского наблюдательного многоцентрового исследования MANPOWER

● **Рисунок 1.** Диагностические критерии метаболически ассоциированной жировой болезни печени [2]

● **Figure 1.** Diagnostic criteria for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease [2]



самым распространенным коморбидным состоянием среди пациентов с НАЖБП было ожирение / избыточная масса тела (80,8% пациентов) [14]. Ожирение является не только ключевым фактором риска НАЖБП (увеличивает вероятность развития НАЖБП в 3,5 раза), но и прогрессирования заболевания; так, среди лиц с избыточной массой тела / ожирением распространенность НАСГ составила 18,5–34%, цирроза печени – 9–10% [11, 12, 17]. Помимо увеличения смертности от всех причин, наличие ожирения повышает смертность у пациентов с НАЖБП [18, 19].

В эпидемиологических исследованиях показано, что риск развития СД2 увеличивается примерно в 2–5 раз у пациентов с НАЖБП, что зависит от исследуемой популяции, длительности наблюдения и метода, используемого для диагностики НАЖБП [14, 20]. В свою очередь риск развития НАЖБП при СД2 увеличивается в соответствии с увеличением гликированного гемоглобина (HbA1c) и ИР, независимо от ожирения [20]. В качестве примера можно привести масштабное 10-летнее исследование с участием 173 643 больных с СД2 и 650 620 пациентов без СД2, в котором было выявлено 2-кратное увеличение риска заболеваний печени в группе пациентов с СД2 по сравнению с группой пациентов без СД2 [21]. СД2 является фактором риска более быстрого прогрессирования НАЖБП в НАСГ, выраженный фиброз или цирроз печени [9, 14]. По оценкам, распространенность НАСГ у пациентов с СД2 и неизменными биохимическими показателями функции печени составляет 20% [22].

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ – ВЕДУЩИЙ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ НАЖБП

Патогенетические механизмы развития НАЖБП продолжают активно изучаться. За последнее время накопилось много доказательств того, что НАЖБП является

следствием системной метаболической дисфункции, ассоциированной с ИР. Согласно современным представлениям, печень играет ведущую роль во всех метаболических процессах и одновременно является органом мишенью при становлении и прогрессировании метаболических нарушений, в частности, ИР, ожирения [11, 23, 24]. Патологическое воздействие ИР реализуется через каскад сопряженных нарушений, включающих оксидативный стресс, липотоксичность, дисбаланс секреции адипоцитокинов, дислипидемию (в особенности гипертриглицеридемию), эндотелиальную дисфункцию, системное хроническое воспаление, иммунную дисфункцию, которые нарастают по мере прогрессирования патологических изменений печени от стеатоза к НАСГ [3, 4, 11].

В ходе исследований А.Ю. Майорова и соавт. подтверждена ассоциация ИР и НАЖБП при использовании гиперинсулинемического эугликемического клэмп-тест и биопсии печени [25]. Стеатоз является независимым признаком ИР, а накопление внутримышечного и висцерального жира, с другой стороны, является предиктором развития резистентности к инсулину. Снижение чувствительности тканей к инсулину приводит к гиперинсулинемии, что способствует увеличению печеночного липогенеза через регуляцию липогенных транскрипционных факторов [26]. Как следствие, нарушается экспорт триглицеридов из гепатоцитов и возникает стеатоз печени. В случае СД повышенный уровень гликемии служит дополнительным субстратом для синтеза триглицеридов.

Системная ИР приводит к нарушению супрессии инсулином процессов липолиза в жировой ткани и повышенной продукции адипоцитами свободных жирных кислот (СЖК), обладающих потенциалом токсичности и реализующих метаболические нарушения в органах-мишенях, и в первую очередь в печени. Тесная связь развития НАЖБП с висцеральным ожирением может объясняться

повышенным притоком по портальной системе СЖК непосредственно к печени. СЖК оказывают значительное влияние на метаболические процессы, происходящие в этом органе. Накопление жира в печени является результатом дисбаланса в процессе метаболизма СЖК: увеличение притока в печень, снижение скорости β -окисления в митохондриях и усилению этерификации СЖК [17, 22, 23].

Увеличение доставки СЖК способствует интенсификации синтеза атерогенных фракций липопротеидов; активные формы кислорода повреждают ферменты дыхательной цепи митохондрий. Избыток СЖК оказывает прямой повреждающий эффект на мембраны гепатоцитов, способствует повреждению эндоплазматического ретикулума клетки, вызывает дисфункцию митохондрий, окислительный стресс и апоптоз гепатоцитов. СЖК являются лигандами рецептора толлподобного рецептора (TLR4), а их взаимодействие ведет к активации сигнального пути NF- κ B и повышенной продукции различных провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкины-1 α/β , -6, 8, 18) [24, 27]. Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и воспалительные субстанции стимулируют звездчатые клетки и синтез коллагена. В совокупности это приводит к развитию хронического персистирующего воспаления на фоне избыточного накопления жира в печени – стеатогепатиту [11, 17, 27]. Дополнительным провоцирующим фактором воспаления является питание, богатое насыщенными жирами с недостаточным количеством пищевых волокон.

В настоящее время большая роль в патогенезе НАЖБП отводится изменению состава кишечной микробиоты, что поддерживает воспаление, ИР, способствует нарушению метаболизма желчных кислот и холина. Показано, что тяжесть НАЖБП связана со снижением содержания *Firmicutes* и обогащением *Bacteroides* (обладают выраженным провоспалительным потенциалом) у пациентов с НАСГ по сравнению со здоровыми лицами [28]. Синдром избыточного бактериального роста приводит к развитию оксидативного стресса и активации системного воспалительного ответа. Эндотоксины микроорганизмов способствуют образованию свободных радикалов, которые играют ключевую роль в формировании стеатогепатита, в результате происходят морфофункциональные изменения в печени [11, 17].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА

Характерной чертой НАЖБП является длительное бессимптомное / малосимптомное течение, которое может приводить к необратимому повреждению печени [3, 8, 29]. У большинства пациентов НАЖБП выявляется случайно при рутинном обследовании, что нацеливает на активную своевременную диагностику при наличии факторов риска. В клинической картине на первый план выходят симптомы, характерные для МС: висцеральное ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия, гипергликемия [16, 17, 22]. Признаки МС имеют более 90% с НАЖБП, все компоненты МС присутствуют у каждого третьего пациента с НАЖБП [22]. Разнообразные проявления НАЖБП являются определяющими факторами

полиморбидности, что способствует поздней диагностике этого заболевания [3].

ВОЗ использует термин ожирение с ИМТ ≥ 30 кг/м² (применительно к лицам европеоидной расы); нормальная масса тела соответствует значению ИМТ 18,5–24,9 кг/м². Лиц с ИМТ 25–29,9 кг/м² считают имеющими избыток массы тела. ИМТ в диапазоне от 30,0 до 34,9 кг/м² соответствует ожирению первой степени; от 35,0 до 39,9 кг/м² – ожирению второй степени, ИМТ более 40 кг/м² – ожирению третьей степени (морбидное ожирение, МО). ИМТ ≥ 35 кг/м² при наличии серьезных осложнений также соответствует МО. Среди антропометрических параметров измерение окружности талии (ОТ) позволяет получить ценную информацию о характере распределения жира и в большей степени о висцеральной жировой ткани, чего не дает оценка ИМТ. ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин является диагностическим критерием висцерального (абдоминального) ожирения [30].

На стадии НАСГ могут отмечаться жалобы неспецифического характера, в том числе быстрая утомляемость, слабость, дискомфорт и тяжесть в правом подреберье без четкой связи с приемом пищи, по интенсивности не коррелирующие со степенью активности процесса. Проявления на стадии фиброза опосредованы возникновением спленомегалии (анемия, лейкопения, тромбоцитопения), развитием портальной гипертензии, что, в свою очередь, затрудняет диагностику [3].

При лабораторном обследовании может быть выявлено повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы; у большинства больных преобладает активность АЛТ, соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса), как правило, не превышает 1,3, но возрастает при выраженном фиброзе [8]. К сожалению, уровень трансаминаз не может достоверно отразить степень воспалительного процесса в печени, прогрессирование НАСГ до фиброза возможно и без повышения их уровня [5, 31]. Отсутствие изменений в лабораторных маркерах состояния печени не исключает наличие НАЖБП / НАСГ. У пациентов с НАЖБП необходимо проводить скрининг нарушений углеводного обмена и других компонентов МС: дисгликемия и дислипидемия могут быть обнаружены у 30–50% пациентов с НАЖБП [5, 11, 31].

Существуют предикторы, позволяющие предположить высокий риск прогрессирования НАЖБП с развитием стеатогепатита и фиброза [32]: возраст старше 45 лет, женский пол, ИМТ более 30 кг/м², СД2, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия, АСТ/АЛТ более 1,3, гиперферритинемия, инфекция, вызванная вирусом гепатита С, холецистэктомия в анамнезе.

Диагностика НАЖБП включает в себя УЗИ печени (для выявления 20–30% стеатоза), которое в рутинной практике является основным методом, позволяющим заподозрить стеатоз печени, особенно при наличии у больного факторов риска развития НАЖБП. Ультрасонография выявляет усиление эхогенности печени с ухудшением визуализации внутрипеченочных сосудов (нечеткость и обеднение сосудистого рисунка), дистальное затухание

эхо сигнала, гепатомегалию (при наличии) [5, 8, 33]. При стеатозе <20% или ИМТ обследуемого >40 кг/м² чувствительность этого метода исследования ограничена. Методы визуализации, такие как КТ, МРТ, также могут дать представление о степени поражения печени.

Эластометрия печени позволяет судить об изменении эластических свойств печени, степени стеатоза, фиброза (степень фиброза оценивается по шкале Metavir). Лимитируют применение эластометрии ИМТ > 30 кг/м², ОТ > 102 см, активный гепатит, наличие асцита, холестаз, венозного застоя в системе воротной вены, межреберная толщина брюшной стенки >25 мм, опыт оператора. Этот метод может использоваться как для скрининга и ранней диагностики, так и для уточнения стадии поражения печени и контроля за эффективностью проводимой терапии [5, 33, 34].

Для установления степени выраженности стеатоза, активности некротически-воспалительного процесса и стадии фиброза печени у больных НАЖБП применяют различные неинвазивные тесты (индексы), с помощью которых на основе ряда клинико-лабораторных показателей путем математического анализа проводят расчет соответствующего индекса [29, 33, 34].

Для оценки стеатоза используются неинвазивные тесты – индекс жировой дистрофии печени (Fatty Liver Index; FLI), индекс стеатоза печени (Hepatic Steatosis Index, HSI) и другие, которые взаимосвязаны с ИР и позволяют прогнозировать наличие стеатоза (но не его тяжесть) [33, 34]. При установлении диагноза НАЖБП, дальнейшее обследование должно быть направлено на выявление наличия фиброза с помощью определения биомаркеров фиброза (расчетные индексы): как непатентованные (FIB-4, NAFLD, fibrosis score, BARD и другие), так и патентованные (Фибротест и другие) формулы [35]. Наибольшую диагностическую точность из непатентованных методов имеет FIB-4 (онлайн-калькулятор¹). При расчете FIB-4 оцениваются возраст, количество тромбоцитов, уровень АЛТ и АСТ. При значении индекса FIB-4 $\geq 2,67$ с достоверностью 80% можно утверждать о наличии выраженного фиброза, при уровне FIB-4 $\leq 1,30$ с достоверностью 90% – об отсутствии значимого фиброза. Интервал значений индекса FIB-4 от 1,3 до 2,67 попадает в слепую зону, что не позволяет отнести его к универсальным методам оценки фиброза при НАЖБП.

Золотым стандартом диагностики НАЖБП остается гистологическое исследование гепатобиоптата, в настоящее время это единственный надежный метод, позволяющий достоверно диагностировать НАСГ. Вместе с тем, инвазивный характер этой процедуры, а также ряд других очевидных недостатков (невозможность частого выполнения процедуры в рутинной практике, относительно высокая стоимость, риск возможных осложнений) ограничивает ее широкое применение [5, 35]. В пользу диагноза НАЖБП говорят такие гистологические изменения, как макровезикулярный стеатоз, баллонная дистрофия гепатоцитов с лобулярным воспалением и возможным присутствием телец Маллори [8, 36]. Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score – NAS) позволяет оценить

степень морфологических изменений в баллах (от 0 до 8): выраженность стеатоза печени, внутридолькового (лобулярного) воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и стадии фиброза. Согласно действующим рекомендациям выполнение пункционной биопсии печени пациентам с подозрением на НАЖБП с последующим гистологическим исследованием гепатобиоптата с целью определения количественного содержания жира, воспаления и фиброза в случаях, когда другие методы диагностики не дают исчерпывающего ответа, либо имеет место прогрессирующее течение патологии [8].

ЛЕЧЕНИЕ

Основной целью лечения НАЖБП является уменьшение выраженности стеатоза печени, предупреждение развития и прогрессирования фиброза, устранение ФР и коррекция сопутствующих метаболических нарушений (ожирение, СД2, дислипидемия и др.), снижение сердечно-сосудистого риска [7, 18, 32, 35]. К сожалению, по-прежнему нет общепринятых единых алгоритмов лечения пациентов с НАЖБП. Лечение НАЖБП предполагает снижение массы тела пациента и коррекцию метаболических нарушений, что доказанно улучшает исходы этой патологии [11, 37, 38]. Употребление высококалорийной, богатой жирами пищи является одним из важных факторов риска развития НАЖБП. Необходимо признать значительную роль изменения стиля жизни – характера питания и физической активности в соответствии с широко известными клиническими рекомендациями. Модификация образа жизни, особенно на ранних стадиях НАЖБП, связана со снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также с улучшением морфофункционального состояния печени [9, 11, 17].

Ожирение – один из ключевых факторов, способствующих стеатозу печени и его прогрессированию в стеатогепатит с последующим развитием фиброза [8, 11, 37, 38]. Снижение массы тела на 5% и более приводит к улучшению клинико-лабораторных показателей со снижением выраженности стеатоза, потеря 7–10% веса необходима для снижения воспаления и >10% для влияния на фиброз. Даже небольшая потеря массы тела может оказаться эффективной. Важным моментом является скорость снижения массы тела. Резкое похудение может привести к ухудшению течения коморбидной патологии, в частности, при быстром снижении массы тела может наблюдаться ухудшение гистологических изменений, характерных для НАЖБП, вследствие ускоренной мобилизации жира из депо и отложения его в печени [8].

Основной принцип – умеренно гипокалорийное питание (дефицит калорий 500–700 ккал от физиологической потребности с учетом массы тела, возраста и пола), сбалансированная по пищевым ингредиентам и ограничению насыщенных жиров, легкоусвояемых углеводов, трансжиров, продуктов с высоким содержанием фруктозы, алкоголя. Пациентам с НАЖБП полезна средиземноморская диета: продукты, содержащие повышенное количество мононенасыщенных и ω -3-полиненасыщенных жирных кислот,

¹ <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>.

растительная клетчатка и продукты, имеющие низкий гликемический индекс (медленные углеводы) [7, 35, 38]. Интересно, что потребление кофе обратно пропорционально тяжести стеатогепатита [9].

Большинство различных типов диет являются равно эффективными при соблюдении принципа ограничения общей калорийности рациона [30]. По мере похудения улучшается как периферическая чувствительность к инсулину, так и печеночная. Оптимальным считается умеренное постепенное снижение массы тела – не более 1,0 кг в нед. [37, 38]. Несмотря на преимущества снижения веса, немногие пациенты могут добиться необходимой потери веса с помощью изменения образа жизни [9].

В проспективном клиническом исследовании E. Vilar-Gomez et al. с участием 293 пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ доказано, что изменение образа жизни, направленное на снижение веса, в течение 52 нед. приводит к разрешению стеатогепатита у 25% пациентов, снижению его гистологической активности почти у половины и регрессии фиброза у 1/5 из них. У 90% пациентов, потерявших $\geq 10\%$ от исходной массы тела, наблюдалось разрешение НАСГ, а у 45% – регресс фиброза [39]. Рекомендуется физическая активность в виде умеренных аэробных нагрузок, которые должны длиться как минимум 30–40 мин ежедневно (≥ 150 –200 мин в нед.), что уменьшает ИР [38]. Показано положительное влияние физических нагрузок на жировой обмен и стеатоз печени даже в отсутствие выраженного снижения массы тела [9, 38]. Вместе с тем изменения образа жизни, как правило, поддерживать в долгосрочной перспективе сложно.

Фармакологические препараты для лечения ожирения у больных с НАЖБП могут назначаться при ИМТ ≥ 30 кг/м² или при наличии ассоциированных с ожирением заболеваний у пациентов с ИМТ 27 кг/м² (орлистат, сибутрамин, лираглутид в дозе 3 мг), эти препараты доказали положительное влияние на течение НАЖБП [37, 38]. При неэффективности мероприятий по снижению веса могут быть рекомендованы альтернативные бариатрические методы, которые главным образом используются у лиц с морбидным ожирением.

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Для снижения выраженности повреждения печени (окислительного стресса, воспаления, фиброза) применяются гепатопротекторные средства различных фармакологических групп, способные воздействовать на механизмы патогенеза НАЖБП – урсодезоксихолевая кислота, адеметионин, глицирризиновая кислота, препараты, содержащие силибинин и эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) [8, 13, 35, 38].

Гепатопротективный эффект ЭФЛ хорошо известен, и в настоящее время их применение не утратило своего значения и эти препараты продолжают быть востребованными в лечении НАЖБП [40–42]. ЭФЛ рекомендуются для лечения пациентов с признаками стеатоза печени вне зависимости от стадии заболевания (НАЖБП / НАСГ); эффективность и безопасность этих средств показана в

рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и исследованиях реальной клинической практики [8, 42–45].

ЭФЛ являются незаменимыми амфифильными молекулами, которые формируют двойной липидный слой клеточных мембран [46, 47]. Эффективность ЭФЛ реализуется за счет способности основного действующего вещества – фосфатидилхолина (3-sn-фосфатидилхолина, ФХ) – включаться в поврежденные участки мембран гепатоцитов. ФХ является основным структурным функциональным компонентом биологических мембран, которые на 65% состоят из фосфолипидов, и обеспечивает их высокую активность. Молекулы ФХ содержат незаменимые, преимущественно полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), не синтезируемые организмом, а поступающие с пищей [47]. При НАЖБП триглицериды накапливаются в виде жировых капель в гепатоцитах, при этом клеточные мембраны подвергаются свободно-радикальному окислению, что приводит к воспалению. Низкие уровни ФХ могут стимулировать липогенез *de novo* путем активации белка 1, связывающего регуляторные элементы стеролов. Соотношение ФХ и фосфатидилэтаноламина в клетках является одним из факторов, способствующих развитию НАЖБП [48]. Пациенты с НАЖБП / НАСГ имеют более низкое соотношение ФХ / фосфатидилэтаноламина по сравнению с лицами без патологии печени [49, 50].

Существенным для практики эффектом применения ЭФЛ является улучшение функционирования и увеличение пластичности клеточных мембран гепатоцитов, поскольку ЭФЛ способны конкурентно замещать эндогенные фосфолипиды с меньшим количеством полиненасыщенных жирных кислот. Кроме того, ЭФЛ не только стабилизируют мембраны, но и обладают антиоксидантным, цитопротективным и противовоспалительным действием [40–43].

ЭФЛ, применяемые в медицинской практике, по своему строению близки эндогенным фосфолипидам, однако превосходят их по действию, благодаря высокому содержанию полиненасыщенных жирных кислот ($>70\%$), включая восстановление структуры мембран гепатоцитов, сохранение клеточной структуры печени, ферментной активности гепатоцитов, подавление ПОЛ, торможение аккумуляции коллагена 1-го типа, увеличение активности коллагеназы, подавление трансформации звездчатых клеток печени в продуцирующие коллаген миофибробласты, улучшение метаболизма липидов печени [40, 42, 49]. Ввиду мембранопротективного, антиоксидантного и антифиброзного действия назначение ЭФЛ при НАЖБП / НАСГ патогенетически оправдано [41–43, 48].

В крупном наблюдательном исследовании MANPOWER по оценке клинической эффективности ЭФЛ (Эссенциале Форте Н) в лечении пациентов с НАЖБП и сопутствующими кардиометаболическими заболеваниями приняли участие 2843 взрослых пациента. Пациенты имели как минимум 1 из 4 сопутствующих заболеваний / состояний НАЖБП: избыточный вес / ожирение (80,8%), дислипидемию (74,6%), артериальную гипертензию (57,8%) и СД2 (16,8%). В течение 6 мес. пациенты получали ЭФЛ в качестве дополнительного компонента терапии. Согласно результатам этого исследования был

продемонстрирован регресс стеатоза: улучшение УЗ-картины через 3 и 6 мес. у 69 и 81,4% пациентов ($p < 0,05$) соответственно (рис. 2), а также значимое снижение АЛТ, АСТ, ГГТ ($p < 0,05$) (рис. 3). Важно подчеркнуть, что эффективность проводимой терапии не зависела от количества сопутствующих кардиометаболических патологий, таких как СД2, избыточная масса тела / ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия. Проведенное исследование подтвердило как клиническую эффективность, так и благоприятный профиль безопасности [16].

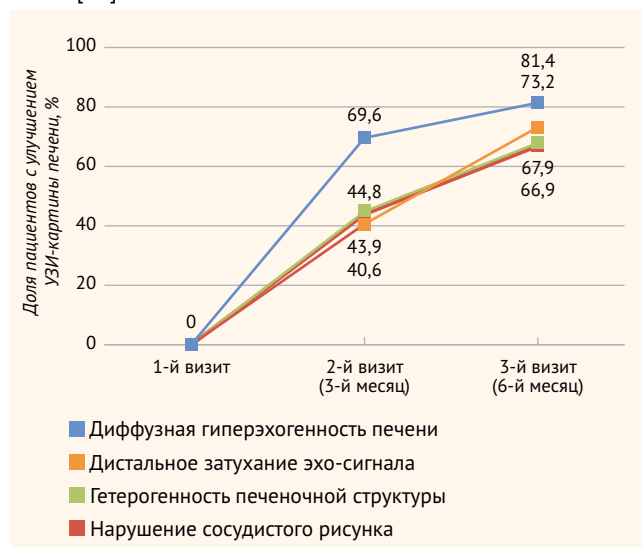
Результаты другого российского наблюдательно-го широкомасштабного исследования амбулаторно-поликлинической практики назначения ЭФЛ (Эссенциале форте Н) LIDER продемонстрировало высокую эффективность терапии и безопасность препарата в повседневных условиях при использовании в рекомендованных дозах (1800 мг/сут) с длительностью приема до 12 нед. [51].

У 80% больных НАЖБП выявляется атерогенная дислипидемия, следовательно, целесообразно применение статинов. По данным исследования MANPOWER, в комбинации со статинами ЭФЛ могут иметь дополнительное благоприятное воздействие на липидный профиль у такой категории пациентов [16]. При повышении уровня трансаминаз на фоне приема статинов, гепатотоксический эффект может быть нивелирован за счет дополнительного назначения препаратов ЭФЛ.

Опубликован анализ K.J. Gundermann et al., основанный на 25 клинических исследованиях продолжительностью от 4 до 24 мес., выполненный с целью оценки эффективности ЭФЛ у пациентов с НАЖБП. Показано значимое снижение АЛТ, АСТ, ГГТ, улучшение показателей липидного спектра крови при применении ЭФЛ, которое приводило к улучшению морфофункционального состояния печени и регрессу стеатоза у больных НАЖБП по данным УЗИ печени и гепатобиопсии [43]. Представлены данные в отношении замедления процесса фиброобразования при длительном

● **Рисунок 2.** Результаты исследования MANPOWER: влияние ЭФЛ на стеатоз [16]

● **Figure 2.** MANPOWER study results: effects of EPL on steatosis [16]



применении ЭФЛ у больных НАЖБП [41]. Метаанализ A.I. Dajani et al. подтвердил положительное влияние на трансаминазы, липидный профиль и регресс стеатоза (по данным УЗИ) на фоне терапии ЭФЛ у больных с НАЖБП [42].

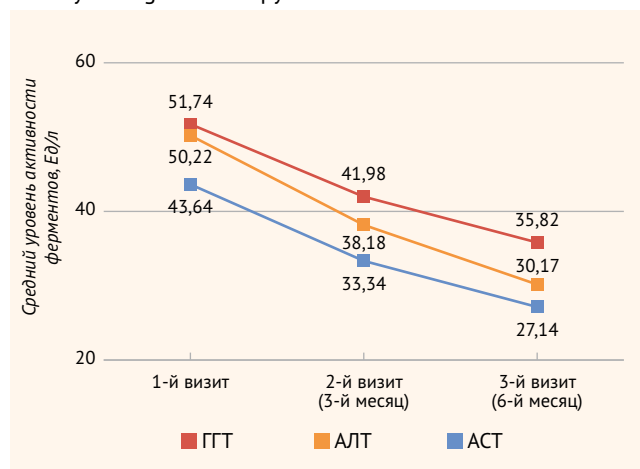
Эффективность терапевтических вмешательств напрямую связана с удовлетворенностью пациентов лечением, которая оказывает существенное влияние на течение и контроль заболевания, а также с уровнем приверженности. Пациенты с НАЖБП, получавшие дополнительную терапию ЭФЛ в реальной клинической практике в России в рамках исследований MANPOWER, LIDER 1, LIDER 2, показали высокую приверженность лечению и удовлетворенность лечением. Улучшение лабораторных и ультразвуковых показателей, а также динамики симптомов пациентов положительно коррелировало с соблюдением режима лечения и удовлетворенностью [44].

ЭФЛ включены в стандарты и клинические рекомендации по лечению НАЖБП и других болезней печени и могут быть рекомендованы пациентам с НАЖБП и сопутствующей сердечно-сосудистой и метаболической патологией (ожирение, артериальная гипертензия, СД2, дислипидемия) [8, 35]. Для того чтобы достичь обсуждаемых гепатопротективных эффектов ЭФЛ в практике лечения НАЖБП, необходимо учесть, что в рамках клинических исследований длительность приема ЭФЛ (содержание не менее 70%) составила 3–6 мес. в дозе 1800 мг в день (600 мг 3 раза в день).

При наличии СД2 необходимо оптимизировать сахароснижающую терапию; наличие НАЖБП накладывает определенные ограничения на ее выбор. Преимущества имеют препараты, способствующие снижению массы тела, – агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (агонисты рецептора ГПП-1), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГКТ-2) или обладающие нейтральным влиянием на массу тела (ингибиторы дипептидилпептидазы-4). Кроме того, результаты клинических исследований агонистов рецептора ГПП-1, иНГКТ-2 демонстрируют позитивное влияние на функцию печени у больных НАЖБП и СД2 [9, 11, 38, 52].

● **Рисунок 3.** Результаты исследования MANPOWER: динамика активности печеночных ферментов на фоне терапии ЭФЛ через 3 и 6 мес.

● **Figure 3.** MANPOWER study results: changes in liver enzyme activity during EPL therapy at 3 and 6 months.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НАЖБП – широко распространенное хроническое заболевание печени, с которым приходится сталкиваться врачам различных специальностей. Наибольший эффект от лечения НАЖБП можно ожидать при раннем выявлении этой хронической патологии печени и назначении

комплексной терапии, направленной на коррекцию всех звеньев, вовлеченных в патологический процесс, и ассоциированных метаболических заболеваний.



Поступила / Received 10.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 25.03.2024
Принята в печать / Accepted 26.03.2024

Список литературы / References

1. Teng MLT, Ng CH, Huang DQ, Chan KE, Tan DJH, Lim WH et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl):S32–S42. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0365>.
2. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – заболевание XXI века. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):325–332. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201532>.
3. Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Metabolically associated fatty liver disease – a disease of the 21st century. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):325–332. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201532>.
4. Селиверстов ПВ, Джадхав СН, Цурцумия ДБ, Ситкин СИ, Радченко ВГ. Неалкогольная жировая болезнь печени: возможности диагностики. *РМЖ*. 2019;5(3):36–40. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Nealkogolynaya_ghirovaya_bolezny_pecheni_vozmoghnosti_diagnostiki/.
5. Seliverstov PV, Dzhadkhav SN, Tsurtsumia DB, Sitkin SI, Radchenko VG. Diagnostic capabilities in non-alcoholic fatty liver disease. *RMJ*. 2019;5(3):36–40. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Nealkogolynaya_ghirovaya_bolezny_pecheni_vozmoghnosti_diagnostiki/.
6. Russo MF, Lembo E, Mari A, Angelini G, Verrastro O, Nanni G et al. Insulin Resistance Is Central to Long-Term Reversal of Histologic Nonalcoholic Steatohepatitis After Metabolic Surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):750–761. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa892>.
7. Li Q, Dhyani M, Grajo RJ, Sirlin C, Samir AE. Current status of imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2018;10(8):530–542. <https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i8.530>.
8. Janssen A, Grobbee DE, Dendale P. Non-alcoholic fatty liver disease, a new and growing risk indicator for cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(10):1059–1063. <https://doi.org/10.1177/2047487319891783>.
9. Jeeyavudeen MS, Khan SKA, Fouda S, Pappachan JM. Management of metabolic-associated fatty liver disease: The diabetology perspective. *World J Gastroenterol*. 2023;29(1):126–143. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i1.126>.
10. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Тихонов ИН, Широкова ЕН, Бугаев АО и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>.
11. Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, Tikhonov IN, Shirokova YeN, Buyeverov AO et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian Gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42>.
12. Wijarnpreecha K, Aby ES, Ahmed A, Kim D. Evaluation and management of extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27(2):221–235. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0239>.
13. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202–209. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.
14. Zarghamravanbakhsh P, Frenkel M, Poretzky L. Metabolic causes and consequences of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabol Open*. 2021;12:100149. <https://doi.org/10.1016/j.metop.2021.100149>.
15. Lu FB, Hu ED, Xu LM, Chen L, Wu J-L, Li H et al. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12(5):491–502. <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1460202>.
16. Targher G, Corey KE, Byrne CD, Roden M. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus – mechanisms and treatments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):599–612. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00448-y>.
17. Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(1):20–30. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(22\)00317-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(22)00317-X).
18. Ивашкин ВТ, Жаркова МС, Корочанская НВ, Хлынов ИБ, Успенский ЮП. Фенотипы неалкогольной жировой болезни печени в различных регионах Российской Федерации, диагностические и лечебные подходы в клинической практике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):7–18. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18>.
19. Ivashkin VT, Zharkova MS, Korochanskaya NV, Khlynov IB, Uspensky YuP. Phenotypes of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Different Regions of the Russian Federation, Diagnostic and Therapeutic Approach in Clinical Practice. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):7–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18>.
20. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov CS, Vovk EI, Shirokova EN, Starostinn KM. Effectiveness of phosphatidylcholine in alleviating steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic comorbidities (MANPOWER study). *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7(1):e000341. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000341>.
21. Godoy-Matos AF, Júnior WSS, Valerio CM. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:60. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00570-y>.
22. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019;92:82–97. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.014>.
23. Sung KC, Kim SH. Interrelationship between Fatty Liver and Insulin Resistance in the Development of Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):1093–1097. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2190>.
24. Leite NC, Salles GF, Araujo A, Villela-Nogueira CA, Cardoso CRL. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int*. 2009;29(1):113–119. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01718.x>.
25. Lazo M, Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis*. 2008;28(4):339–350. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1091978>.
26. Lim S, Kim JW, Targher G. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2021;32(7):500–514. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.04.008>.
27. Fujii H, Kawada N, Japan Study Group Of Nafld J-N. The role of insulin resistance and diabetes in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):3863. <https://doi.org/10.3390/ijms21113863>.
28. Sakurai Y, Kubota N, Yamauchi T, Kadowaki T. Role of Insulin Resistance in NAFLD. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4156. <https://doi.org/10.3390/ijms22084156>.
29. Мишина ЕЕ, Майоров АЮ, Богомолов ПО, Люсина ЕО, Бугаев АО. Ассоциация инсулинорезистентности и неалкогольной жировой болезни печени. *Сахарный диабет*. 2020;23(5):412–423. <https://doi.org/10.14341/DM12234>.
30. Mishina EE, Mayorov AY, Bogomolov PO, Liusina EO, Bueverov AO. Association of insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):412–423. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12234>.
31. Castro AV, Kolka CM, Kim SP, Bergman RN. Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(6):600–609. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003223>.
32. Саль ТС, Щербак ЕС, Ситкин СИ, Вахитов ТЯ, Бакулин ИГ, Демьянова ЕВ. Молекулярные механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени. *Профилактическая медицина*. 2021;24(4):120–131. <https://doi.org/10.17116/profmed20212404120>.
33. Sall TS, Shcherbakova ES, Sitkin SI, Vakhitov TYa, Bakulin IG, Demyanova EV. Molecular mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease development. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;24(4):120–131. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/profmed20212404120>.
34. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizzanne L, Araujo-Perez F et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016;63(3):764–775. <https://doi.org/10.1002/hep.28356>.
35. Neuschwander-Tetri BA, Clark JM, Bass NM, Van Natta ML, Unalp-Arida A, Tonascia J et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52(3):913–924. <https://doi.org/10.1002/hep.23784>.
36. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Шестакова МВ, Трошина ЕА, Мазурина НВ, Шестакова ЕА и др. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):53–70. <https://doi.org/10.14341/omzet2018153-70>.

- Dedov II, Mel'nichenko GA, Shestakova MV, Troshina EA, Mazurina NV, Shestakova EA et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and Metabolism*. 2018;15(1):53–70. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet2018153-70>.
31. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology*. 2008;48(3):792–798. <https://doi.org/10.1002/hep.22429>.
 32. Буверов АО, Рощина КМ, Богомолов ПО. Неалкогольная жировая болезнь печени: новый взгляд на аспекты коморбидности. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(6):32–38. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-6-32-38>. Buyeverov AO, Roshchina KM, Bogomolov PO. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a New Look at Aspects of Comorbidity. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(6):32–38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-6-32-38>.
 33. Li G, Zhang X, Lin H, Liang LY, Wong GL-HV, Wong VW-S. Non-invasive tests of non-alcoholic fatty liver disease. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(5):532–546. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002027>.
 34. Серкова МЮ, Скворцова ТЭ, Бакулин ИГ. Диагностические возможности метода эластографии и стеатометрии сдвиговой волны у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;12(1):49–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-184-12-49-52>. Serkova MYu, Skvortsova TE, Bakulin IG. Diagnostic possibilities of the method of elastography and shear wave steatometry in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;12(1):49–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-184-12-49-52>.
 35. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Туркина СВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Драпкина ОМ 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. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>. Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, Raikhelson KL, Okovityy SV, Drapkina OM 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 Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
 36. Rastogi A, Shasthry SM, Agarwal A, Bihari C, Jain P, Jindal A, Sarin S. Non-alcoholic fatty liver disease – Histological scoring systems: A large cohort single-center, evaluation study. *APMIS*. 2017;125(11):962–973. <https://doi.org/10.1111/apm.12742>.
 37. Finer N. Weight loss interventions and nonalcoholic fatty liver disease: Optimizing liver outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(Suppl 2):44–54. <https://doi.org/10.1111/dom.14569>.
 38. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings: co-sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract*. 2022;28(5):528–562. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>.
 39. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Olmas B, Gonzalez-Fabian L et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367–378. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>.
 40. Стародубова АВ. Избыточная масса тела и ожирение как факторы риска неалкогольной жировой болезни печени. *Архив внутренней медицины*. 2014;5(19):10–20. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/izbytochnaya-mass-tela-i-ozhirenie-kak-factory-riska-nealkogolnoy-zhirovoy-bolezni-pecheni>. Starodubova AV. Overweight and obesity as risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Archive of Internal Medicine*. 2014;5(19):10–20. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/izbytochnaya-mass-tela-i-ozhirenie-kak-factory-riska-nealkogolnoy-zhirovoy-bolezni-pecheni>.
 41. Varganova DL, Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Glud C. Essential phospholipids for people with non-alcoholic fatty liver disease (protocol). *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(4):CD013301. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013301>.
 42. 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):5235–5249. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i21.5235>.
 43. Gundermann KJ, Gundermann S, Drozdziak M, Mohan Prasad VG. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:105–117. <https://doi.org/10.2147/CEG.S96362>.
 44. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Shirokova EN, Maev IV, Samsonov AA, Sas EI, Palgova LK, Starostin K. 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):369–382. <https://doi.org/10.1007/s40801-021-00250-x>.
 45. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov ChS, Shirokova E, Starostin KM. 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;6(1):e000307. <https://doi.org/10.1136/bmjgast-2019-000307>.
 46. Маев ИВ, Дичева ДТ, Лебедева ЕГ, Зайцева ЕВ. Роль эссенциальных фосфолипидов в современных схемах лечения неалкогольного стеатогепатита. *Consilium Medicum*. 2011;1(1):34–37. Maev IV, Dicheva DT, Lebedeva EG, Zaytseva EV. The role of essential phospholipids in modern treatment regimens for non-alcoholic steatohepatitis. *Consilium Medicum*. 2011;1(1):34–37. (In Russ.)
 47. Gundermann K-J, Kuenker A, Kuntz E, Drozdziak M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep*. 2011;63(3):643–659. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(11\)70576-x](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(11)70576-x).
 48. van der Veen JN, Kennelly JP, Wan S, Vance JE, Vance DE, Jacobs RL. The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease. *Biochim Biophys Acta Biomembr*. 2017;1859(9):1558–1572. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2017.04.006>.
 49. Puri P, Baillie RA, Wiest MM, Mirshahi F, Choudhury J, Cheung O et al. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2007;46(4):1081–1090. <https://doi.org/10.1002/hep.21765>.
 50. Ильченко ЛЮ, Осканова РС, Федоров ИГ. Эссенциальные фосфолипиды: от фармакологических свойств к терапевтическому эффекту. *Терапия*. 2015;2:56–63. Режим доступа: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/31789>. Ilchenko LY, Oskanova RS, Fedorov IG. Essential phospholipids: from the pharmacological properties to the therapeutic effect. *Therapy*. 2015;2:56–63. (In Russ.) Available at: <https://therapy-journal.ru/ru/archive/article/31789>.
 51. Ивашкин ВТ, Драпкина ОМ, Маев ИВ, Трухманов АС, Блинов ДВ, Пальгова ЛК и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(6):31–38. Режим доступа: https://old-gastro-j.ru/files/rasprostranennost_nealkogolnoy_zhirovoy_bolezni_pecheni_u_patsientov_ambulatorno_1458154245.pdf. Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV, Trukhmanov AS, Blinov DV, Palgova LK et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–38. (In Russ.) Available at: https://old-gastro-j.ru/files/rasprostranennost_nealkogolnoy_zhirovoy_bolezni_pecheni_u_patsientov_ambulatorno_1458154245.pdf.
 52. Miao L, Xu J, Targher G, Byrne CD, Zheng M-H. Old and new classes of glucose-lowering agents as treatments for non-alcoholic fatty liver disease: A narrative review. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(4):725–738. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0015>.

Информация об авторе:

Бирюкова Елена Валерьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии, Российский университет медицины (РосУниМед); 127006, Россия, Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; lena@obsudim.ru

Information about the author:

Elena V. Biryukova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology, Russian University of Medicine (ROSUNIMED); 4, Dolgoroukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; lena@obsudim.ru