

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и лекарственные поражения: патогенетические аспекты, лечение и профилактика

И.Г. Пахомова, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, pakhomova-inna@yandex.ru

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Резюме

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, или ассоциированная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени, является широко распространенным хроническим заболеванием, характеризующимся повышенной аккумуляцией жира в печени, в основе которой лежит дисфункция обмена веществ. При возникновении данного заболевания важное значение имеют кардиометаболические факторы: дислипидемия, нарушение углеводного обмена, инсулинорезистентность, которые нарастают по мере прогрессирования метаболически ассоциированной жировой болезни печени и чаще всего способствуют развитию сердечно-сосудистой патологии. В настоящее время метаболически ассоциированная жировая болезнь печени является мультисистемным заболеванием, ассоциированным с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями, хронической болезнью почек, онкологией и т. д. Данным заболеванием чаще всего страдают коморбидные пациенты, которые принимают немалое количество лекарственных препаратов. За последние десятилетия было выявлено много препаратов, которые потенциально могут вызывать стеатогепатит у предрасположенных к нему людей. Спектр лекарственных средств, обладающих гепатотоксичностью, достаточно большой: известно более 300 препаратов, способных вызывать лекарственное поражение печени. Вместе с тем истинная распространенность лекарственного поражения печени остается неизвестной, поскольку не всегда представляется возможным определить истинную причину поражения печени или конкретный лекарственный препарат. В связи с этим актуальным остается вопрос о тактике ведения пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени и ее лекарственным поражением, особенно когда речь идет о необходимости приема препаратов, являющихся жизненно необходимыми для пациента. В статье представлен обзор литературы по этиопатогенетическим, клиническим и диагностическим аспектам метаболически ассоциированной жировой болезни печени и в сочетании с лекарственным поражением печени, особенностям ведения коморбидных пациентов. Рассматриваются терапевтические подходы с акцентом на комплексное ведение (немедикаментозное и фармакотерапия). Эффективным в терапии таких пациентов может быть назначение препаратов эссенциальных фосфолипидов.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, лекарственные поражения печени, лечебная тактика, профилактика, эссенциальные фосфолипиды

Для цитирования: Пахомова ИГ. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и лекарственные поражения: патогенетические аспекты, лечение и профилактика. *Медицинский совет.* 2024;18(15):70–78. <https://doi.org/10.21518/ms2024-343>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and drug-induced injuries: Pathogenetic aspects, treatment and prevention

Inna G. Pakhomova, <https://orcid.org/0000-0002-3125-6282>, pakhomova-inna@yandex.ru

Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

Abstract

Metabolic-associated fatty liver disease or metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease is a common chronic disease characterized by increased fat accumulation in the liver and underlying metabolic dysfunction. In the occurrence of this disease, cardiometabolic factors are important: dyslipidemia, impaired carbohydrate metabolism, insulin resistance, which increase as metabolic dysfunction-associated steatotic liver progresses and most often contribute to the development of cardiovascular pathology. Currently, metabolic dysfunction-associated steatotic liver is a multisystem disease associated with obesity, type 2 diabetes, cardiovascular diseases, chronic kidney disease, oncology, etc. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver most often affects comorbid patients who take a considerable number of medications. Over the past decades, many drugs have been identified that have the potential to cause steatohepatitis in susceptible individuals. The range of drugs that have hepatotoxicity is quite large. More than 300 drugs are known to cause drug-induced liver injury. However, the true prevalence of drug-induced liver injury remains unknown, since it is not always possible to determine the true cause of liver damage or

a specific drug. In this regard, the issue of management tactics for patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver and drug-induced liver injury remains relevant, especially when it comes to the need to take medications that are vital for the patient. The article provides a review of the literature on the etiopathogenetic, clinical and diagnostic aspects of both metabolic dysfunction-associated steatotic liver and in combination with drug-induced liver injury, features of the management of comorbid patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver and drug-induced liver injury. Therapeutic approaches are reviewed with an emphasis on comprehensive management (non-pharmacological and pharmacotherapy). Prescribing essential phospholipids may be effective in the treatment of such patients.

Keywords: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, drug-induced liver damage, therapeutic tactics, prevention, essential phospholipids

For citation: Pakhomova IG. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and drug-induced injuries: Pathogenetic aspects, treatment and prevention. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(15):70–78. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-343>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), или ассоциированная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease – MASLD), является самой частой причиной поражения печени во всем мире, которая может прогрессировать через неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) до выраженного фиброза печени, цирроза или рака [1, 2]. МАЗБП, как известно, – это хроническое заболевание печени, характеризующееся накоплением жира более чем в 5% гепатоцитов (стеатоз) при отсутствии другой определяемой причины стеатоза печени: злоупотребление алкоголем, прием некоторых лекарственных средств, голодание и др.

Скорость прогрессирования заболевания – индивидуальный процесс, который длительное время протекает без клинических проявлений либо имеет неспецифическую симптоматику в виде гепатогенной слабости, утомляемости и т. д. Достаточно часто МАЗБП выявляется при плановом обследовании пациента, когда отмечаются отклонения в биохимическом анализе крови или по данным ультразвукового исследования (УЗИ) печени. Учитывая тот факт, что МАЗБП – это мультисистемное заболевание, данной проблемой страдают чаще всего коморбидные пациенты, которые принимают немалое количество лекарственных препаратов [3]. Более того, за последние десятилетия было выявлено много препаратов, которые потенциально могут вызывать стеатогепатит у предрасположенных к нему людей. Среди патогенетических механизмов гепатотоксичности важную роль могут играть митохондриальная дисфункция, нарушенная выработка аденозинтрифосфата (АТФ) и катаболизм жирных кислот (ЖК). В данном аспекте проблемы актуальным остается вопрос о тактике ведения пациентов с МАЗБП и лекарственным поражением печени (ЛПП), особенно когда речь идет о необходимости приема препаратов, являющихся жизненно необходимыми для пациента.

В обзорной статье рассматриваются вопросы этиопатогенетических аспектов течения МАЗБП и ЛПП, диагностические подходы и вопросы тактики ведения пациентов в случае необходимости и важности применения лекарственных препаратов у пациентов с МАЗБП, обладающих гепатотоксическим потенциалом.

ОСНОВНЫЕ ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Наиболее частыми причинами развития МАЗБП и прогностическими факторами более выраженного гистологического поражения печени являются ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД2) и гиперлипидемия. МАЗБП охватывает патологический спектр от стеатоза до стеатогепатита, фиброза и цирроза печени. Выделяют несколько типов МАЗБП: простой стеатоз и НАСГ [4]. Согласно современным представлениям, простой стеатоз и стеатогепатит представляют собой два различных патологических состояния (фенотипа) с различным прогнозом¹ [5].

Известно, что МАЗБП – это мультифакторное заболевание, которое в значительной мере ассоциировано с метаболическим синдромом. Имеет место четкая ассоциация МАЗБП с ожирением, СД2, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), хронической болезнью почек, онкологией и т. д. Убедительные доказательства позволяют предположить, что эти коморбидные или ассоциированные состояния оказывают двунаправленное влияние на свое естественное течение. В то же время сопутствующие заболевания печени у таких пациентов имеют потенциально серьезное влияние на терапию ожирения, гипергликемии, гиперхолестеринемии и артериальной гипертензии. Значимость влияния МАЗБП на развитие или ухудшение течения ССЗ показано и в крупном когортном исследовании пациентов, наблюдаемых после коронарографии, где подчеркнута ведущая роль стеатоза в развитии смертельных сосудистых рисков [6, 7]. В выводах авторы указали, что стеатоз увеличивал риск сердечно-сосудистых осложнений на 70% в сравнении с пациентами с неизменной печенью, а также оставался независимо связанным со смертельными рисками даже после коррекции показателей липидного обмена и стеноза сосудов.

Наиболее значимым механизмом накопления жиров в печени является избыточное поступление ЖК из висцеральной жировой ткани, что подтверждается фактом регистрации стеатоза при биопсии печени у лиц

¹ МКБ-11 для ведения статистики смертности и заболеваемости. DB92 неалкогольная жировая болезнь печени. Режим доступа: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/ru#1912806631>.

с висцеральным ожирением [8]. Помимо адипоцитов, доставляющих свободные ЖК в печень (примерно 60% – имеет место повышенное высвобождение свободных ЖК), основными источниками также являются липогенез *de novo* (около 26%, т. е. конверсия углеводов в жиры в печени) и избыточное потребление жиров в пищу (около 14%) [9]. Важно отметить, что у многих пациентов не выявлено строгой корреляции между выраженностью морфологических изменений печени и активностью aminотрансфераз [10].

В настоящее время в патогенезе МАЖБП рассматриваются различные параллельные процессы, такие как инсулинорезистентность, липотоксичность, воспаление, дисбаланс цитокинов и адипокинов, активация innate иммунитета и микробиоты, воздействие экологических и генетических факторов [3, 11].

ЛПП – это повреждение печени, вызванное всеми типами отпускаемых по рецепту или без рецепта лекарств, включая небольшие химические молекулы, биологические агенты, фитопрепараты, диетические добавки и биологически активные добавки к пище, и развившееся в период в среднем от 5 до 90 дней от начала приема [12].

Известно более 300 препаратов, обладающих гепатотоксичностью. Истинная распространенность ЛПП остается неизвестной, тем не менее, согласно некоторым источникам, частота составляет 1 случай на 10 000–100 000 населения [13, 14]. В реальной клинической практике диагноз ЛПП формулируется не всегда, чаще – только в случае тяжелых побочных лекарственных реакций, что может быть обусловлено нежеланием самого пациента сообщать о приеме некоторых препаратов (антидепрессантов, средств для повышения потенции, биологически активных добавок и др.), нежеланием врачей документировать ятрогенные заболевания и нередко просто неверной трактовкой разнообразной симптоматики и смешанного поражения печени [15, 16].

К факторам, повышающим риск ЛПП, можно отнести:

- фармакологические особенности самого препарата;
- длительность его приема и дозу;
- возраст;
- пол;
- генетическую предрасположенность;
- реакции гиперчувствительности;
- сопутствующие нарушения обмена веществ;
- существующие заболевания печени;
- параллельный прием нескольких лекарственных средств;
- прием алкоголя.

Патогенез развития ЛПП различен. Известны прямые гепатотоксические эффекты, обусловленные нарушением реакций окисления и гидроксилирования с образованием активных промежуточных метаболитов. Этот процесс происходит в результате самых разных изменений ферментов семейства цитохромов P450 (CYP) и нередко связан с генетической детерминантой дефектов в их работе. Возможно нарушение конъюгации метаболитов с глутатионом, сульфатом и глюкуроном, приводящих к блокаде образования нетоксичных гидрофильных соединений и выведение их в кровь и желчь. На каждом из указанных

этапов биотрансформации лекарственного препарата возможно подключение субклеточных механизмов воспаления с активацией каспаз, фрагментацией ДНК, повреждением внутренних структур митохондрий и лизосом, что приводит к развитию лекарственно-индуцированных липидозов и стеатозов. Немаловажную роль в развитии ЛПП играет блокада ферментов дыхательной цепи, приводящая к снижению продукции АТФ, изменению метаболизма ЖК и инициированию различных вариантов стеатоза [17, 18].

ЛПП могут проявляться:

- 1) дозозависимым поражением (истинно токсические);
- 2) метаболической (токсикоиммунологической) идиосинক্রазией;
- 3) иммуноаллергическими реакциями.

В клинической практике достаточно часто применяют антибиотики, нестероидные противовоспалительные (НПВП), противосудорожные препараты, на долю которых может приходиться до 60% всех ЛПП [15]. В группе антибиотиков наибольшим гепатотоксическим потенциалом обладает амоксициллина клавуланат; среди НПВП и анальгетиков лидируют парацетамол, диклофенак и, по некоторым данным, нимесулид [19–21]. Поражения печени, возникающие на фоне приема НПВП, обусловлены метаболической идиосинক্রазией, связанной с индивидуальной чувствительностью конкретного организма, которую невозможно прогнозировать.

Вместе с тем назначаемые в немалом количестве лекарственные препараты сами способны вызвать как микро-, так и макровезикулярный стеатоз печени, фосфолипидоз, а также стеатогепатит [22]. Лекарственные препараты, связанные с макровезикулярным стеатозом, включают вальпроевую кислоту, тетрациклин, аспирин, ибупрофен, зидовудин и витамин А. Макровезикулярный стеатоз можно наблюдать в сочетании с нитрофурантоином, метотрексатом, глюкокортикоидами, эстрогенами, парацетамолом, НПВП (ибупрофен, индометацин и сулиндак), антигипертензивными препаратами (метопролол) и тамоксифеном [23]. К препаратам, вызывающим фосфолипидоз (появление внутриклеточного накопления фосфолипидов и пластинчатых телец) относятся антибиотики (гентамицин), антидепрессанты, антипсихотики, противомаларийные и антиаритмические препараты (амиодарон) [24].

Макровезикулярный стеатоз (макростеатоз), известный как жировая печень, в условиях МАЖБП связан с кардиометаболическими факторами риска, такими как ожирение и СД [25]. Лекарственно-индуцированный макростеатоз возникает в условиях тяжелого нарушения митохондриального окисления ЖК [26]. Патогенез развития лекарственно-индуцированного фосфолипидоза до конца неясен. Выдвинуты две гипотезы для объяснения основных его механизмов [27]. Первая предполагает, что катионные амфифильные препараты напрямую связываются с фосфолипидами, что приводит к образованию неперевариваемых комплексов лекарственного средства с липидами, которые накапливаются и хранятся в форме лизосомальных пластинчатых телец. Вторая гипотеза основана на наблюдении, что образование пластинчатых телец связано с ингибированием активности фосфолипазы либо

из-за прямого ингибирования, либо из-за взаимодействия катионных амфифильных препаратов в фосфолипидном бислое лизосомы.

Истинный лекарственный стеатогепатит встречается редко и однозначно связан только с тремя препаратами – амиодароном, пергексилином и 4,4'-диэтиламино-этоксигексэстролом, механизм гепатотоксичности которых включает образование митохондриального АТФ и окисление ЖК. Такие препараты, как тамоксифен и метотрексат, способны усугубить течение уже имеющейся МАЖБП или НАСГ на фоне существующих кардиометаболических факторов риска, особенно ожирения. Другие препараты, такие как стероиды и противосудорожные средства, могут приводить к стеатогепатиту путем косвенной индукции метаболических факторов риска НАСГ, таких как нечувствительность к инсулину и гипертриглицеридемия.

Отдельно хотелось бы отметить применение статинов, которые являются ингибиторами гидроксиметилглутарил-кофермента А-редуктазы (ГМГ-КоА) и достаточно широко применяются в клинической практике [28]. Хотя статины в целом считаются безопасными и хорошо переносимыми, они связаны с некоторыми побочными эффектами, включая легкую дисфункцию печени, проявляющуюся повышением аминотрансфераз [29]. В редких случаях статины вызывают более серьезные повреждения печени, в том числе с аутоиммунными признаками [30]. Тяжелое повреждение печени при использовании статинов встречается редко и, как правило, обратимо без какого-либо вмешательства, кроме прекращения приема статинов [29, 30].

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И ЛЕКАРСТВЕННОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ

Клиническая картина МАЖБП неспецифична. У большинства пациентов со стеатозом печени нет никаких симптомов, а диагноз устанавливается случайно при выполнении УЗИ органов брюшной полости либо при биохимическом анализе крови, где выявляется небольшое повышение аминотрансфераз (чаще – аланинаминотрансферазы (АЛТ)) и (или) γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) [4]. В случае высокой биохимической активности при НАСГ пациенты могут испытывать слабость, утомляемость и (или) неприятные ощущения в области правого подреберья.

Для диагностики стеатоза печени можно использовать неинвазивные тесты, среди которых чаще применяются FLI (Fatty Liver Index – индекс жировой дистрофии печени, рассчитывается на основании объема талии, индекса массы тела, уровня триглицеридов, ГГТП) и SteatoTest, который используется как количественный биомаркер стеатоза [31].

УЗИ является наиболее широко используемым и приемлемым инструментом первой линии для выявления стеатоза в клинической практике. Вместе с тем при использовании данного метода диагностики могут быть неточности, связанные с опытом врача-диагноста, ожирением [32]. Метод количественной магнитно-резонансной томографии позволяет рассчитать количество жира (FF – fat fraction)

в печени. Эталонным, золотым стандартом для диагностики стеатогепатита у больных МАЖБП остается биопсия печени. Среди инструментальных методов для диагностики фиброза печени применяются транзитная эластография, эластография сдвиговой волны [33]. Однако важно помнить, что результат эластографии печени подвержен влиянию таких факторов, как уровень АЛТ, значение индекса массы тела, расстояние от кожи до капсулы, степень выраженности стеатоза [34].

Практический интерес представляет разработанная отечественными экспертами при участии реальных амбулаторных пациентов неинвазивная шкала стеатоза St-индекс, которая может помочь врачам диагностировать МАЖБП у пациентов высокого риска при отсутствии данных УЗИ [35]. В данной шкале для расчета St-индекса учитывается возраст в годах, наличие или отсутствие СД, а также отношение окружности талии к росту.

Диапазон клинических проявлений ЛПП разнообразен: от небольшого повышения уровня аминотрансфераз, не сопровождающегося клинической симптоматикой, до молниеносных гепатитов и развития циррозов. По изменению показателей уровня ферментов при повышении уровня аминотрансфераз в качестве преобладающего симптома можно говорить о гепатоцеллюлярном повреждении печени. В случае повышения уровня щелочной фосфатазы с гипербилирубинемией или без нее необходимо исключить холестатическое повреждение печени. ЛПП могут напоминать почти все существующие заболевания печени: острый гепатит, стеатогепатит, острую печеночную недостаточность, сосудистые реакции, холестатическое поражение и др. Лекарственные гепатиты, сопровождающиеся желтухой, могут протекать по цитолитическому, холестатическому или смешанному варианту.

Установление диагноза ЛПП включает тщательную оценку временного профиля приема препарата и начала заболевания печени, причем второе развивается после и как следствие первого [36]. Фактором, способствующим переходу гепатита в хроническое состояние, является длительный прием лекарственных препаратов.

МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ

В клинической практике нередко отмечается сочетанное течение МАЖБП и ЛПП, что особенно актуально для пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью. Среди часто назначаемых данной категории пациентов лекарственных препаратов применяются статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы), которые являются основой для эффективной первичной и вторичной профилактики атеросклероза у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска осложнений [37]. Статины – это препараты с высоким классом доказательности, которые достаточно прочно вошли в российские и международные рекомендации [38, 39].

Однако наряду с бесспорными позитивными эффектами статинов в отношении снижения риска кардиоваскулярных заболеваний предметом внимания практических

врачей являются их побочные реакции. Статины могут проявлять дозозависимые симптоматические побочные эффекты примерно в 10% случаев (головная боль, тошнота, сыпь и снижение либидо). Дозозависимые побочные эффекты включают миопатию, рабдомиолиз и повышение аминотрансфераз с частотой 0,1; 0,002 и 0,2–2,4% соответственно [40, 41]. Именно отклонение показателей аминотрансфераз как побочный печеночный эффект – одна из наиболее обсуждаемых проблем в рамках безопасности статинов. Вместе с тем отклонение печеночных ферментов до 2–3 норм от исходного нормального значения обычно отмечается в первые 3 мес. от начала терапии статинами, при этом показатели АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ) возвращаются к исходному уровню примерно у 70% пациентов с продолжающейся терапией статинами, значительно реже возвращаются к исходному уровню при прекращении приема препаратов [42]. Только примерно 3% пациентов с повышением аминотрансфераз испытывали стойкое повышение – более чем в 3 раза выше верхней границы нормы. Предполагается, что этиология бессимптомных и транзиторных отклонений в аминотрансферазах у пациентов может быть результатом неспецифических изменений в липидных мембранах гепатоцитов, приводящих к повышению их проницаемости и утечке печеночных ферментов [43]. Данные изменения нередко называют печеночной адаптацией, поскольку не обнаружено существенных гистопатологических изменений, связанных с незначительным повышением аминотрансфераз у пациентов, начавших принимать статины. Фактическая частота повреждения печени статинами считается намного ниже общих отклонений аминотрансфераз и составляет около 1%.

Вызванное статинами повреждение печени проявляется либо в гепатоцеллюлярной, либо в холестатической форме повреждения, хотя первая является преобладающей [44, 45]. Гепатоцеллюлярное повреждение, связанное со статинами, часто происходит через 5–90 дней после начала терапии.

Важным представляется изучение и понимание применения статинов при МАЖБП, оценки их безопасности, особенно у коморбидных пациентов в сочетании с кардиологическими и гипогликемическими препаратами. Практические наблюдения свидетельствуют, что среди пациентов, принимающих статины, у 1–3% развивается дозозависимое увеличение активности аминотрансфераз и этот показатель увеличивается у пациентов с алкогольными и метаболическими заболеваниями печени [46]. Среди пациентов с МАЖБП превышение активности аминотрансфераз выше верхней границы нормы более чем в 3 раза наблюдается гораздо чаще.

Описаны случаи развития аутоиммунного гепатита и идиосинкразической печеночной недостаточности при применении статинов [30]. Точный механизм аутоиммунного гепатита, вызванного статинами, не ясен. Некоторые исследования предполагают, что статины могут повышать регуляцию Toll-подобных рецепторов на активированных дендритных клетках, усиливать секрецию провоспалительных цитокинов и быть связаны с развитием аутоиммунного гепатита [30].

Важно отметить и тот факт, что клетки печени, являясь основной мишенью для фармакологического действия статинов, одновременно участвуют и в их биотрансформации и выведении. Элиминация практически всех статинов (за исключением правастатина) происходит путем оксидации ферментами цитохрома P450 через образование активных метаболитов. При этом основным изоферментом, через который метаболизируется предположительно 60% всех лекарственных препаратов, является CYP3A4 [47, 48]. Следовательно, транзиторные или клинически значимые побочные реакции чаще могут отмечаться при совместном применении с другими препаратами, метаболизирующимися данной изоформой цитохрома P450 в печени. Незначительный риск гепатотоксичности возникает при совместном применении потенциальных ингибиторов CYP3A4 (верапамила, дилтиазема) и CYP3A4-зависимых статинов [49].

Вопросы влияния статинов на функционально измененный гепатоцит при жировой инфильтрации печени до конца не изучены. Предполагается вероятность взаимодействия статинов с основными факторами, включенными в метаболизм жиров, такими как рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором (PPAR). В эксперименте в культуре клеток доказано, что многие статины стимулировали активацию PPAR в макрофагах и моноцитах, что потенциально может играть роль в индуцировании реакций перекисного окисления липидов [50].

Вместе с тем имеются данные клинических исследований, свидетельствующих о возможности уменьшения выраженности стеатоза на фоне лечения статинами у больных стеатогепатитом [51]. Когортное исследование, в котором приняли участие более 1,7 млн чел., показало, что регулярное использование статинов было связано со снижением коэффициента риска возникновения новых заболеваний печени на 15%, снижением коэффициента риска смертности, связанного с печенью, на 28% по сравнению с отсутствием статинов [52]. Было продемонстрировано снижение отношения риска до 74% для гепатоцеллюлярной карциномы у регулярно принимающих статины по сравнению с теми, кто не принимал их. Возможными механизмами благоприятного действия статинов при стеатогепатите могут быть: снижение уровня провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкин-6), C-реактивного белка, уменьшение количества свободных ЖК, доставляемых из адипоцитов в печень, влияние на инсулин через адипонектин.

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Стратегия лечения МАЖБП в первую очередь направлена на улучшение метаболических факторов, которые способствуют патогенезу заболевания, включая модификацию образа жизни, снижение массы тела при ее избытке или ожирении, физические упражнения, диетическую коррекцию (снижение калорийности, средиземноморский

вариант питания), контроль липидов и гликемии [53]. Важно подчеркнуть, что данный подход является ключевым направлением в лечении МАЖБП и позволяет не только уменьшить содержание жира в печени, но и значительно снизить риски кардиометаболических осложнений. Вместе с тем не все пациенты готовы или могут изменить образ жизни и диетические предпочтения. Так, несмотря на доказанный положительный эффект похудения в уменьшении жирового накопления в печени, около 40% пациентов не придерживаются мероприятий, направленных на снижение массы тела [54]. Согласно анализу базы данных Newcastle Liver, готовность заниматься физической активностью у пациентов с МАЖБП значительно ниже, чем у пациентов с первичным билиарным холангитом [55]. Данные открытого исследования, проведенного F. Baratta et al., в котором принимали участие 584 пациента, показали, что только 15% участников были высоко привержены средиземноморской диете [56].

Неясно, будут ли стратегии изменения образа жизни, такие как физические упражнения и потеря массы тела, играть какую-либо полезную роль в лечении лекарственного стеатогепатита, учитывая, что кардиометаболические факторы риска и резистентность к инсулину не являются ключевыми игроками в его патогенезе. В частности, для лекарственной ЖБП идентификация и удаление виновного препарата являются ключевыми и, соответственно, основой лечения. Поэтому оптимальным подходом к комплексной терапии МАЖБП или стеатогепатита является добавление фармакотерапии, направленной на улучшение функции печени, регенерацию клеток печени и (или) усиление детоксикации печени и др. При этом важно понимать, что в настоящее время, учитывая прогресс, который достигнут в понимании патогенеза, клинического течения и прогноза МАЖБП, на этапе стеатоза возможно обратное развитие процесса. Поэтому проведение профилактики прогрессирования заболевания печени и снижение кардиометаболических факторов риска при комплексном подходе к терапии ЖБП имеют важное значение. Лекарственная терапия необходима, когда немедикаментозные подходы не позволяют решить проблему. Существенным аспектом в лечении МАЖБП служит коморбидность, когда применяется немалое количество лекарственных препаратов, обладающих и гепатотоксическим потенциалом действия. Следовательно, оптимальный гепатотропный препарат должен оказывать одновременное воздействие на цели лечения МАЖБП и минимизировать риски побочных гепатотоксических реакций лекарственных препаратов, обеспечивая оптимизацию экономических затрат и обладая высоким профилем безопасности.

Если рассматривать вопрос лечения ЛПП, то наиболее радикальным подходом является отмена вызывающего заболевание препарата (препаратов) и избегание повторного воздействия [57]. После отмены препарата большинство поражений печени может восстановиться спонтанно, при этом процесс восстановления составляет от нескольких дней до нескольких недель. При этом сам факт самостоятельного восстановления печени после отмены восприимчивых препаратов или лекарств является важным

критерием в оценке причинно-следственной связи. Однако в клинической практике часто используются несколько «подозрительных» препаратов вместе, и трудно определить, какие конкретно препараты или лекарственные взаимодействия вызывают повреждение печени, особенно у коморбидных пациентов, которые уже имеют заболевание печени, в частности МАЖБП. Кроме того, в клинической практике могут встречаться ситуации, когда небольшие повышения показателей печени, вызванные лекарственными средствами, могут быть временными по своей природе и вернуться к исходному уровню даже при продолжении терапии.

Чтобы избежать риска обострения или рецидива основных заболеваний на фоне приема потенциально гепатотоксического препарата, его отмена или неиспользование являются разумными. Но если препарат жизненно необходим для применения, при развитии следующих признаков он должен быть отменен:

- 1) АЛТ или АСТ сыворотки более 8 норм от верхней границы показателя;
- 2) АЛТ или АСТ более 5 от верхней границы нормы, отклонения длительностью 2 нед.;
- 3) АЛТ или АСТ более 3 от верхней границы нормы, билирубин более 2 верхних границ нормы или международное нормализованное отношение более 1,5;
- 4) АЛТ или АСТ более 3 верхних границ нормы, что также сопровождается постепенно прогрессирующей слабостью, усталостью, симптомами желудочно-кишечной диспепсии и (или) повышенным уровнем эозинофилов (более 5%) [14, 15].

Данные клинические диагностические критерии могут служить ориентиром для принятия решения о дальнейшей тактике ведения пациента. Назначение пациентам с хронической болезнью печени лекарственных средств, обладающих гепатотоксическим действием, должно основываться на оценке риска и пользы рассматриваемого вида лечения в каждом конкретном случае.

Стратегии фармакотерапии в лечении пациентов с патологией печени в основном направлены на защиту и восстановление гепатоцитов, стабилизацию их мембран, минимизацию влияния перекисного окисления липидов и свободных радикалов, антиоксидантную защиту, улучшение детоксицирующей функции печени, иммунную регуляцию и т. д.

На российском фармацевтическом рынке гепатотропные препараты есть как монокомпонентные, так и комбинированные. Среди монокомпонентных гепатотропных заслуженную клиническую репутацию имеет препарат эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) Эссенциале® форте Н. Препарат Эссенциале® форте Н, являющийся препаратом полиненасыщенных ЖК, имеет огромную доказательную базу для лечения хронических заболеваний печени различной этиологии [58]. Так, в 5 рандомизированных контролируемых исследованиях (n = 410) был продемонстрирован положительный эффект Эссенциале® форте Н по снижению степени стеатоза по данным УЗИ органов брюшной полости, компьютерной томографии и биопсии печени по сравнению с контрольной

группой [59]. Полиненасыщенные ЖК рекомендуются для терапии гипертриглицеридемии у больных МАЖБП согласно рекомендациям American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) 2018 [60].

Наглядными по эффективности и безопасности являются данные наблюдательного многоцентрового исследования MANPOWER, в котором оценивались результаты терапии МАЖБП ЭФЛ в течение 24 нед. в условиях реальной клинической практики у 2843 пациентов с кардиометаболической коморбидностью [61, 62]. Самым распространенным коморбидным состоянием среди пациентов с МАЖБП было ожирение или избыточная масса тела (у 2298 пациентов, 80,8%). У пациентов со всеми четырьмя сопутствующими заболеваниями наиболее часто назначаемыми сопутствующими препаратами были бигуаниды (44,7%), за которыми следовали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (33,7%) и статины (30,1%). Статины были практически единственным классом назначаемых гиполипидемических средств. Пациенты также получали терапию ЭФЛ (Эссенциале® форте Н 300 мг), назначенную врачом дополнительно к стандартному в повседневной клинической практике лечению. Через 3 мес. терапии было отмечено улучшение картины УЗИ у 69%, а через 6 мес. – значимое улучшение УЗ-картины печени у 81,4% пациентов. На фоне терапией Эссенциале® форте Н отмечалась высокая удовлетворенность лечением и благоприятный профиль безопасности. На 24-й неделе исследования было отмечено снижение использования сопутствующих лекарств во всех четырех подгруппах сопутствующих заболеваний (гипертония, избыточная масса тела / ожирение, СД2 и высокий уровень холестерина).

ЭФЛ обладают мембраностабилизирующим действием, восполняя дефицит разрушенных фосфолипидов мембран гепатоцитов. Они являются субстратом для реакций перекисного окисления липидов, реализуя антиоксидантный эффект. Антифибротическое действие Эссенциале реализуется через стимуляцию распада коллагена (фактора развития фиброза) за счет увеличения активности коллагеназы [63].

Применение ЭФЛ в лечении МАЖБП указано во многих национальных регламентирующих документах. Так, например, в рекомендациях по неалкогольной ЖБП у взрослых ЭФЛ рекомендуются для лечения пациентов с признаками стеатоза печени вне зависимости от стадии заболевания. Данная рекомендация имеет высокий уровень убедительности рекомендаций и уровень достоверности доказательств [64].

В инструкции по применению Эссенциале® форте Н в показаниях, помимо жировой дистрофии печени различной этиологии, фигурируют и токсические поражения печени. Использование ЭФЛ при ЛПП эффективно при

холестатическом характере поражения печени, в то же время для гепатоцеллюлярного типа статистически значимых отличий не наблюдалось [65].

Принципиальным является вопрос применения статинов у пациентов с МАЖБП на стадии стеатогепатита. Как известно, допустимым отклонением печеночных ферментов при приеме статинов считается повышение АЛТ, АСТ до 2–3 норм от верхней границы. Однако если пациент имеет высокий или очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, отмена статинов представляется непростой задачей, поскольку данные препараты жизненно важны для пациента. В связи с этим оптимальным подходом к тактике ведения таких пациентов может быть назначение гепатотропных препаратов (например, Эссенциале® форте Н) для минимизации гепатотоксического потенциала статинов. Так, имеются данные, что ЭФЛ уменьшали активность АЛТ, наблюдаемую при длительной терапии ловастатином [66].

Рекомендуемый режим применения – внутривенное введение от 500 до 1000 мг в течение 7–10 дней с последующим переходом на прием внутрь в дозе 1800 мг/сут, разделенной на три приема. Длительность приема составляет 3–6 мес. Возможно изначальное назначение препарата внутрь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, МАЖБП, являясь самым часто встречаемым заболеванием печени, диагностируется у большинства коморбидных пациентов. Данный факт объясняется в том числе ассоциацией МАЖБП со многими заболеваниями. Особенно важно подчеркнуть, что МАЖБП – это важный фактор риска развития ССЗ, что требует более осмысленного подхода к назначению лекарственных препаратов, особенно с гепатотоксическим потенциалом, который быстрее проявится при уже имеющемся заболевании печени. Немедикаментозные подходы к терапии являются ключевым этапом лечения. Однако зачастую пациент нуждается в комплексной терапии МАЖБП и назначении гепатотропных препаратов, особенно у коморбидных пациентов, получающих не один лекарственный препарат. Для профилактики и лечения ЖБП, в том числе смешанного генеза, может быть рекомендован препарат ЭФЛ, обладающий мембраностабилизирующим, антиоксидантным, антифибротическим действием. Продолжительность терапии определяется состоянием печени, коморбидным фоном пациента, а также применением лекарственных препаратов, обладающих гепатотоксическим потенциалом. 

Поступила / Received 01.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 19.08.2024
Принята в печать / Accepted 21.08.2024

Список литературы / References

1. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, Abdelmalek MF, Caldwell S, Barb D et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797–1835. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000000323>.
2. Райхельсон КЛ, Маевская МВ, Жаркова МС, Гречишников ВР, Оковитый СВ, Деева ТА и др. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал*

гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):35–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-961>.

Raikhelson KL, Maevskaya MV, Zharkova MS, Grechishnikova VR, Okovityi SV, Deeva TA et al. Steatotic Liver Disease: New Nomenclature and Its Localization in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):35–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-961>.

3. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl.):S47–S64. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>.
4. Маевская МВ, Котовская ЮВ, Ивашкин ВТ, Ткачева ОН, Трошина ЕА, Шестакова МВ и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):216–253. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.
Maevskaya MV, Kotovskaya YV, Ivashkin VT, Tkacheva ON, Troshina EA, Shestakova MV et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2022;94(2):216–253. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.02.201363>.
5. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643–654.E9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.014>.
6. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Björnsson ES, Charatcharoenwittaya P et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389–397.E10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.043>.
7. Meyersohn NM, Mayrhofer T, Corey KE, Bittner DO, Staziaki PV, Szilveszter B et al. Association of Hepatic Steatosis With Major Adverse Cardiovascular Events, Independent of Coronary Artery Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(7):1480–1488.E14. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.030>.
8. Ismaiel A, Jaouani A, Leucuta DC, Popa SL, Dumitrascu DL. The Visceral Adiposity Index in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Liver Fibrosis-Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines*. 2021;9(12):1890. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9121890>.
9. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatol Commun*. 2020;4(4):478–492. <https://doi.org/10.1002/hep4.1479>.
10. Charatcharoenwittaya P, Lindor KD, Angulo P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2012;57(7):1925–1931. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2098-3>.
11. Xian YX, Weng JP, Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. *Chin Med J (Engl)*. 2020;134(1):8–19. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001263>.
12. Yu YC, Mao YM, Chen CW, Chen JJ, Chen J, Cong WM et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatol Int*. 2017;11(3):221–241. <https://doi.org/10.1007/s12072-017-9793-2>.
13. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950–966. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.131>.
14. Björnsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2014;34(2):115–122. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375953>.
15. Буверов АО. Лекарственные поражения печени. *ПМЖ*. 2012;(3):107–111. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Lekarstvennye_poragheniya_pecheni_1/.
Bueverov AO. Drug-induced liver damage. *PMJ*. 2012;(3):107–111. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/gastroenterologiya/Lekarstvennye_poragheniya_pecheni_1/.
16. Райхельсон КЛ, Пальгова ЛК, Кондрашина ЭА, Марченко НВ, Барановский АО. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). СПб.: Санкт-Петербургское общество гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов; 2017. 116 с.
17. Guengerich FP. Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. *Chem Res Toxicol*. 2001;14(6):611–650. <https://doi.org/10.1021/tx0002583>.
18. Ивашкин ВТ, Барановский АО, Райхельсон КЛ, Пальгова ЛК, Маевская МВ, Кондрашина ЭА и др. Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):85–115. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
Ivashkin VT, Baranovsky AYU, Raikhelson KL, Palgova LK, Maevskaya MV, Kondrashina EA et al. Drug-induced liver injuries (clinical guidelines for physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):85–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131>.
19. Björnsson ES. Drug-induced liver injury: an overview over the most critical compounds. *Arch Toxicol*. 2015;89(3):327–334. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1456-2>.
20. Banks AT, Zimmerman HJ, Ishak KG, Harter JG. Diclofenac-associated hepatotoxicity: analysis of 180 cases reported to the Food and Drug Administration as adverse reactions. *Hepatology*. 1995;22(3):820–827. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7657288/>.
21. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, González M. Letters to the Editor. Fatal hepatitis associated with nimesulide. *J Hepatol*. 2000;32(1):174. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80208-1](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80208-1).
22. Stravitz RT, Sanyal AJ. Drug-induced steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2003;7(2):435–451. [https://doi.org/10.1016/S1089-3261\(03\)00027-8](https://doi.org/10.1016/S1089-3261(03)00027-8).
23. Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol*. 2009;62(6):481–492. <https://doi.org/10.1136/jcp.2008.058248>.
24. Anderson N, Borlak J. Drug-induced phospholipidosis. *FEBS Lett*. 2006;580(23):5533–5540. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2006.08.061>.
25. Brunt EM. Pathology of nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(4):195–203. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.21>.
26. Begriche K, Massart J, Robin MA, Borgne-Sanchez A, Fromenty B. Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism: mechanistic diversity and deleterious consequences for the liver. *J Hepatol*. 2011;54(4):773–794. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.11.006>.
27. Reasor MJ, Hastings KL, Ulrich RG. Drug-induced phospholipidosis: issues and future directions. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(4):567–583. <https://doi.org/10.1517/14740338.5.4.567>.
28. Averbukh LD, Turshudzhyan A, Wu DC, Wu GY. Statin-induced Liver Injury Patterns: A Clinical Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(3):543–552. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00271>.
29. Gillett RC Jr, Norrell A. Considerations for safe use of statins: liver enzyme abnormalities and muscle toxicity. *Am Fam Physician*. 2011;83(6):711–716. Available at: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2011/0315/p711.html>.
30. Chi G, Feng XX, Ru YX, Xiong T, Gao Y, Wang H et al. TLR2/4 ligand-amplified liver inflammation promotes initiation of autoimmune hepatitis due to sustained IL-6/IL-12/IL-4/IL-25 expression. *Mol Immunol*. 2018;99:171–181. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.05.005>.
31. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratzliff V. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(10):1209–1222. <https://doi.org/10.1111/apt.12963>.
32. Bril F, Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Freckleton M, Chintapalli K et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Int*. 2015;35(9):2139–2146. <https://doi.org/10.1111/liv.12840>.
33. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. 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(5):1486–1501. <https://doi.org/10.1002/hep.29302>.
34. Papatheodoridis M, Hiriart JB, Lupson-Platon M, Bronte F, Boursier J, Elshaarawy O et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol*. 2021;74(5):1109–1116. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.050>.
35. Maev IV, Samsonov AA, Lazebnik LB, Golovanova EV, Pavlov CS, Vovk EI et al. A New, Non-Invasive Scale for Steatosis Developed Using Real-World Data From Russian Outpatients to Aid in the Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Adv Ther*. 2020;37(11):4627–4640. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01493-w>.
36. Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol*. 2009;62(6):481–492. <https://doi.org/10.1136/jcp.2008.058248>.
37. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(24):e285–e350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.003>.
38. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
39. Ежов МВ, Кухарчук ВВ, Сергиенко ИВ, Алиева АС, Анциферов МВ, Аншелес АА и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, Alieva AS, Antsiferov MB, Ansheles AA et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(5):5471. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>.
40. Smiley III WH, Khan BV, Sperling LS. Management of the statin-intolerant patient. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2009;11(4):263–271. <https://doi.org/10.1007/s11936-009-0027-3>.
41. Averbukh LD, Turshudzhyan A, Wu DC, Wu GY. Statin-induced Liver Injury Patterns: A Clinical Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2022;10(3):543–552. <https://doi.org/10.14218/JCTH.2021.00271>.
42. Bhardwaj SS, Chalasani N. Lipid-lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2007;11(3):597–613. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2007.06.010>.
43. Jose J. Statins and its hepatic effects: Newer data, implications, and changing recommendations. *J Pharm Bioallied Sci*. 2016;8(1):23–28. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.171699>.

44. Björnsson E, Jacobsen EI, Kalaitzakis E. Hepatotoxicity associated with statins: reports of idiosyncratic liver injury post-marketing. *J Hepatol.* 2012;56(2):374–380. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.07.023>.
45. Hussaini SH, Farrington EA. Idiosyncratic drug-induced liver injury: an over-view. *Expert Opin Drug Saf.* 2007;6(6):673–684. <https://doi.org/10.1517/14740338.6.6.673>.
46. Farmer JA, Torre-Amione G. Comparative tolerability of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Saf.* 2000;23(3):197–213. <https://doi.org/10.2165/00002018-200023030-00003>.
47. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(6):565–581. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2006.09.003>.
48. Williams D, Feely J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(5):343–370. <https://doi.org/10.2165/00003088-200241050-00003>.
49. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol.* 2006;97(8 Suppl. 1):S77–S81. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.12.014>.
50. Argo CK, Loria P, Caldwell SH, Lonardo A. Statins in liver disease: a mole-hill, an iceberg, or neither? *Hepatology.* 2008;48(2):662–669. <https://doi.org/10.1002/hep.22402>.
51. Gómez-Domínguez E, Gisbert JP, Moreno-Monteagudo JA, García-Buey L, Moreno-Otero R. A pilot study of atorvastatin treatment in dyslipidemic, non-alcoholic fatty liver patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(11):1643–1647. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02926.x>.
52. Vell MS, Loomba R, Krishnan A, Wangenstein KJ, Trebicka J, Creasy KT et al. Association of Statin Use With Risk of Liver Disease, Hepatocellular Carcinoma, and Liver-Related Mortality. *JAMA Netw Open.* 2023;6(6):e2320222. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.20222>.
53. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *QJM.* 2010;103(2):71–83. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcp158>.
54. Lemstra M, Bird Y, Nwankwo C, Rogers M, Moraros J. Weight loss intervention adherence and factors promoting adherence: a meta-analysis. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1547–1559. <https://doi.org/10.2147/PPA.S103649>.
55. Frith J, Day CP, Robinson L, Elliott C, Jones DE, Newton JL. Potential strategies to improve uptake of exercise interventions in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2010;52(1):112–116. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.10.010>.
56. Baratta F, Pastori D, Polimeni L, Bucci T, Ceci F, Calabrese C et al. Adherence to Mediterranean Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Effect on Insulin Resistance. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(12):1832–1839. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.371>.
57. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol.* 2019;70(6):1222–1261. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>.
58. Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drożdżik 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).
59. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Тихонов ИН, Широкова ЕН, Буверов 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>.
- Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, Tikhonov IN, Shirokova EN, Bueverov 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>.
60. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M 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):328–357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>.
61. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov CS, Vovk EI, Shirokova EN, Starostin 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>.
62. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov CS, 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>.
63. Кучерявый ЮА, Морозов СВ. *Гепатопротекторы: рациональные аспекты применения.* М.: Форте Принт; 2012. 36 с.
64. 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>.
65. Лазебник ЛБ, Голованова ЕВ, Хлынова ОВ, Алексеенко СА, Арямкина ОЛ, Бакулин ИГ и др. Лекарственные поражения печени (ЛПП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;2(2):29–54. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54>.
- Lazebnik LB, Golovanova EV, Khlynova OV, Alekseenko SA, Aryamkina OL, Bakulin IG et al. Medicinal liver damage in adults. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;2(2):29–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-29-54>.
66. Gurevich V, Bondarenko B, Gundermann KJ, Schumacher R, Astashkina T, Ivanov V et al. Polyunsaturated phospholipids increase the hypolipidemic effect of Lovastatin. *Eur J Intern Med.* 1997;8:13–18. Available at: https://www.researchgate.net/publication/292301430_Polyunsaturated_phospholipids_increase_the_hypolipidemic_effect_of_Lovastatin.

Информация об авторе:

Пахомова Инна Григорьевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с клиникой, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; pakhomova-inna@yandex.ru

Information about the author:

Inna G. Pakhomova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy with Clinic, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St. Petersburg, 197341, Russia; pakhomova-inna@yandex.ru