

Современные аспекты терапии метаболически ассоциированной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

С.В. Булгакова[✉], osteoporosis63@gmail.com, Ю.А. Долгих, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева, Е.В. Тренева, П.Я. Мерзлова, Д.П. Курмаев

Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) является на данный момент самым распространенным заболеванием печени. Основными факторами риска ее развития являются нерациональное питание, малоподвижный образ жизни и ожирение. МАЗБП ассоциируется с различными кардиометаболическими состояниями – нарушением липидного обмена, сердечно-сосудистой патологией и нарушениями углеводного обмена. Ассоциация МАЗБП и сахарного диабета (СД) 2-го типа является распространенной среди пациентов, т. к. эти заболевания имеют общее звено патогенеза – инсулинорезистентность. Сочетание этих заболеваний оказывает обоюдное негативное влияние друг на друга и увеличивает риски возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализаций, а также риски прогрессирования фиброза печени. Поэтому выявление МАЗБП и ее лечение при СД 2-го типа крайне важны для улучшения прогноза пациента. Диагностика МАЗБП включает лабораторные и инструментальные методы исследования. «Золотым стандартом» диагностики считается биопсия печени, но в связи с тем, что данный метод является инвазивным, то он используется редко и только для дифференциальной диагностики МАЗБП с другими патологиями печени. Наиболее доступным инструментальным методом выявления стеатоза печени является ультразвуковое исследование. Лечение МАЗБП в первую очередь предполагает изменение образа жизни (рациональное питание с ограничением простых углеводов и животных жиров, адекватные физические нагрузки) и снижение массы тела. Также определенное положительное влияние на МАЗБП могут оказывать сахароснижающие препараты, применяемые для лечения СД 2-го типа (метформин, пиоглитазон, агонисты глюкагоноподобного пептида-1). Важным компонентом лечения МАЗБП являются также эссенциальные фосфолипиды, которые оказывают мембраностабилизирующий, антиоксидантный и антифибротический эффекты. Ряд отечественных и зарубежных исследований показал высокую эффективность эссенциальных фосфолипидов как в отношении биохимических показателей у пациентов с сочетанием СД 2-го типа и МАЗБП, так и в отношении ультразвуковых признаков, улучшая функцию и структуру печени при МАЗБП, а также замедляя прогрессирование фиброза печени.

Ключевые слова: стеатоз печени, стеатогепатит, метформин, пиоглитазон, агонисты глюкагоноподобного пептида-1, эссенциальные фосфолипиды

Для цитирования: Булгакова СВ, Долгих ЮА, Шаронова ЛА, Косарева ОВ, Тренева ЕВ, Мерзлова ПЯ, Курмаев ДП. Современные аспекты терапии метаболически ассоциированной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет.* 2024;18(16):184–192. <https://doi.org/10.21518/ms2024-414>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern aspects of therapy of metabolic associated liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus

Svetlana V. Bulgakova[✉], osteoporosis63@gmail.com, Yulia A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova, Olga V. Kosareva, Ekaterina V. Treneva, Polina Ya. Merzlova, Dmitriy P. Kurmayev

Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia

Abstract

Metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) is currently the most common liver disease. The main risk factors for its development are poor nutrition, sedentary lifestyle and obesity. MAFLD is associated with various cardiometabolic conditions – lipid metabolism disorders, cardiovascular pathology and carbohydrate metabolism disorders. The association of MAFLD and type 2 diabetes mellitus (DM) is common among patients, since these diseases have a common pathogenesis link – insulin resistance. The combination of these diseases has a mutual negative effect on each other and increases the risks of cardiovascular diseases, hospitalizations, as well as the risks of liver fibrosis progression. Therefore, the detection of MAFLD and its treatment in type 2 DM are extremely important to improve the patient's prognosis. Diagnostics of MAFLD includes laboratory and instrumental research methods. The "gold standard" of diagnostics is considered to be liver biopsy, but due to the fact that this method is invasive, it is rarely used and only for differential diagnostics of MAFLD with other liver pathologies. The most accessible instrumental method for detecting liver steatosis is ultrasound. Treatment of MAFLD primarily involves lifestyle changes (rational nutrition with limitation of simple carbohydrates and animal fats, adequate physical activity) and weight loss. Also, hypoglycemic drugs used to treat type 2 diabetes (metformin, pioglitazone, glucagon-like peptide-1 agonists) can have

a certain positive effect on MAFLD. Essential phospholipids, which have membrane-stabilizing, antioxidant and antifibrotic effects, are also an important component of MAFLD treatment. A number of domestic and foreign studies have shown the high efficiency of Essential Phospholipids both in relation to biochemical parameters in patients with a combination of type 2 diabetes and MAFLD, and in relation to ultrasound signs, improving the function and structure of the liver in MAFLD, as well as slowing the progression of liver fibrosis.

Keywords: liver steatosis, steatohepatitis, metformin, pioglitazone, glucagon-like peptide-1 agonists, essential phospholipids

For citation: Bulgakova SV, Dolgikh YuA, Sharonova LA, Kosareva OV, Treneva EV, Merzlova PYa, Kurmayev DP. Modern aspects of therapy of metabolic associated liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(16):184–192. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-414>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) является наиболее часто встречающейся патологией печени среди населения во всем мире [1]. Частота МАЗБП в России неуклонно возрастает. Так, в исследованиях, в которых набор пациентов производился до 2015 г., обобщенная частота МАЗБП составила 22,409%. При этом в работах с набором пациентов после 2015 г. этот показатель составил 35,874% [2]. Эти данные согласуются с результатами зарубежных метаанализов, которые показывают, что примерно каждый 3–4-й человек в популяции страдает этой патологией [3, 4]. В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ-2 распространенность стеатоза печени, по данным расчета индекса ожирения печени FLI (Fatty Liver Index), составила в общей популяции 31,8%. При этом данная патология чаще отмечалась у мужчин – 38,5%, у женщин – 26,6% и значительно увеличивалась с возрастом. Отмечено преобладание стеатоза печени среди жителей сельских регионов [5].

МАЗБП – это состояние, при котором более 5% гепатоцитов аккумулирует жир, что происходит в отсутствие чрезмерного употребления алкоголя и других экзогенных факторов. Это состояние тесно связано с инсулинорезистентностью (ИР), ожирением, повышенным употреблением жирной пищи, нарушениями углеводного обмена и другими факторами. Так, по данным ЭССЕ-РФ-2, высокий индекс ожирения печени FLI у мужчин был связан с низкой двигательной активностью, а у женщин – с курением [5].

Выделяют несколько типов МАЗБП:

- простой стеатоз – доброкачественное состояние, при котором отсутствует воспаление, нет прогрессирования патологического процесса в печени;
- неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который, помимо стеатоза, характеризуется лобулярным воспалением, баллонной дегенерацией и фиброзом.

Уже на стадии стеатоза МАЗБП является фактором риска атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, которые являются основной причиной смерти у пациентов с МАЗБП [6]. Отмечен повышенный риск как фатальных, так и нефатальных сердечно-сосудистых событий и аритмических осложнений (гипертрофия левого желудочка, склероз аортального клапана и некоторые аритмии) у пациентов с МАЗБП независимо от общих факторов риска ССЗ [7].

НАСГ характеризуется быстрым прогрессированием фиброза [8], а в дальнейшем может приводить к циррозу печени, а также к гепатоцеллюлярному раку (ГЦР). По данным F. Kanwal et al. 2018 г., риск ГЦР был выше у пациентов с МАЗБП на стадии цирроза печени [9]. Кроме того, МАЗБП связана с риском рака и внепеченочной локализации. В отличие от ГЦР повышенный риск внепеченочного рака при МАЗБП не зависит от стадии фиброза печени [10].

МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА

СД 2-го типа и МАЗБП – это два патологических состояния, которые являются компонентами метаболического синдрома. Они неразрывно связаны друг с другом и имеют общее основное звено патогенеза – ИР. Сочетание ожирения и СД 2-го типа в 50–100% ассоциируется с наличием МАЗБП или НАСГ [11–13]. Объединенный анализ 1 832 125 пациентов показал, что распространенность МАЗБП и НАСГ при СД 2-го типа составила 65,04% и 31,55% соответственно. У 35,54% лиц с СД 2-го типа и МАЗБП был клинически значимый фиброз, а у 14,95% – прогрессирующий фиброз [14]. При уже имеющемся стеатозе печени нарушения углеводного обмена (СД 2-го типа или преддиабет) выявляются в 34–75% случаев [15].

МАЗБП и СД 2-го типа обоюдно влияют друг на друга. Отмечено, что СД 2-го типа способствует развитию МАЗБП, а нарушение функции β-клеток является предиктором ее развития [16]. В свою очередь, стеатоз печени, особенно в сочетании с воспалением, также предшествует возникновению СД 2-го типа. МАЗБП связана с прогрессирующим ухудшением функции β-клеток поджелудочной железы и повышением риска СД 2-го типа [17]. В связи с этим пациентам с МАЗБП рекомендуется исследование показателей углеводного обмена для выявления СД.

В практике эндокринолога зачастую патологии печени уделяется недостаточно пристальное внимание. Это может приводить к таким последствиям, как развитие более тяжелой формы МАЗБП и ассоциированных с ней состояний, повышение риска госпитализаций, развитие атерогенной дислипидемии и затруднение достижения компенсации показателей углеводного обмена у пациентов с СД 2-го типа [18]. Сочетание СД 2-го типа и МАЗБП увеличивает риск развития сердечно-сосудистых ССЗ на 53%,

цирроза и ГЦР – в 2–2,5 раза [19, 20], а также повышает риск смерти от всех причин даже при легкой МАЖБП [21]. У больных с СД 2-го типа частота кардио- и цереброваскулярных заболеваний, поражения периферических сосудов, а также нефро- и ретинопатии значительно выше при сочетании его с МАЖБП [22]. Кроме того, МАЖБП связана с эндотелиальной дисфункцией у больных СД 2-го типа. Этот риск сопоставим с риском, связанным с артериальной гипертензией, что подчеркивает важность скрининга и лечения МАЖБП у этих пациентов [23].

Наличие СД 2-го типа, особенно недостаточно компенсированного, ухудшает течение МАЖБП и увеличивает риск фиброза и тяжелых форм НАСГ и цирроза печени [15, 24, 25].

ДИАГНОСТИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Учитывая высокую частоту сочетания СД 2-го типа и МАЖБП, стоит проводить активную диагностику патологии печени у всех пациентов с нарушениями углеводного обмена.

Клинические проявления МАЖБП на стадии стеатоза печени могут отсутствовать или быть неспецифичными. Данное заболевание может проявляться астеническим синдромом, диспепсическими явлениями, тупыми болями и/или тяжестью в правом подреберье, возможна гепато- и/или спленомегалия.

Лабораторная диагностика. Лабораторная диагностика включает общеклинические анализы, биохимический анализ крови с определением уровней печеночных трансаминаз (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)), гаммаглутаминтранспептидазы (ГГТ), билирубина, общего белка, мочевой кислоты, щелочной фосфатазы (ЩФ). Содержание печеночных трансаминаз в крови у пациентов при стеатозе печени в большинстве случаев не превышает границ нормы. На стадии НАСГ уже наблюдается повышение АЛТ и АСТ, что является признаком цитолиза, но они увеличиваются не более чем в 5–7 раз выше верхних границ нормы. Отмечается преобладанием повышения АЛТ по сравнению с АСТ. В случае если АСТ все же выше, чем АЛТ, то соотношение АСТ/АЛТ, как правило, не превышает значение 1,3. Хотя при выраженном фиброзе наблюдается его увеличение. Данный показатель может использоваться при дифференциальной диагностике с алкогольной причиной болезни печени (при алкогольном поражении соотношение АСТ/АЛТ будет выше 2). Стоит отметить, что по данным клинических исследований связь между повышением активности АЛТ и выраженностью воспалительной реакции и фиброза печени может отсутствовать [26]. Увеличение уровня ЩФ встречается не часто, и этот показатель, как правило, превышает референсные значения не более чем в 2 раза. У части пациентов с МАЖБП выявляют умеренное (в 1,5–2 раза) увеличение содержания общего билирубина за счет прямой фракции. Но в большинстве случаев этот показатель в норме на ранних стадиях. Как правило, концентрация билирубина повышается уже на стадии цирроза печени.

У большинства пациентов с МАЖБП наблюдается повышение ГГТ уже на стадии стеатоза. Это увеличение в среднем не превышает 3–4 верхних границ нормы.

Исследование липидного профиля обязательно для оценки риска развития атеросклероза и ССЗ, т. к. при МАЖБП выявляется атерогенная дислипидемия у 40–45% пациентов [27]. Она развивается независимо от стадии и степени выраженности заболевания и способствует прогрессированию поражения печени и развитию ССЗ [28].

При прогрессировании процесса и формировании цирроза печени с печеночно-клеточной недостаточностью при лабораторном исследовании выявляют нарушения белково-синтетической функции печени, что проявляется тромбоцитопенией, снижением сыровоточных уровней общего белка, альбумина, протромбина и факторов свертывания крови, синтезирующихся в печени. В связи с этим пациентам с подозрением на МАЖБП рекомендовано исследование коагулограммы, общего белка и альбумина в крови. При этом ранние стадии цирроза печени не сопровождаются подобными изменениями, поэтому отсутствие изменений в лабораторных показателях не исключает цирроз печени [27].

Инструментальная диагностика. При диагностике МАЖБП следует помнить, что отсутствие изменений в лабораторных маркерах состояния печени не исключает наличие МАЖБП [29, 30], поэтому необходимо использование инструментальных методов диагностики для выявления изменений структуры печени и оценки степени их выраженности.

Самым простым и доступным, но при этом и достаточно информативным методом исследования является ультразвуковое исследование (УЗИ). Это основной скрининговый метод выявления стеатоза печени при подозрении на МАЖБП. Наличие признаков стеатоза печени по данным УЗИ после исключения других причин его развития позволяет установить диагноз «МАЖБП» [29, 30]. Основные ультразвуковые маркеры стеатоза печени – дистальное затухание эхосигнала, диффузная гиперэхогенность печени («яркая белая печень»), увеличение эхогенности печени по сравнению с почками, нечеткость и обеднение сосудистого рисунка. Так как данные лабораторных методов исследования могут не отражать наличие или отсутствие МАЖБП, то данный диагноз может быть поставлен только на основании результатов УЗИ [28].

Также дополнительным ультразвуковым признаком, определяющим степень выраженности структурных изменений в печени, является характеристика контура нижнего края печени. По данным Ж.А. Алдашевой 2013 г., закругленность контура нижнего края печени нарастает по мере прогрессирования процесса. При стеатозе край печени закруглен в 21,7% случаях, при НАСГ – в 52,3%, а при циррозе печени – в 100% исследований [31].

Компьютерная томография (КТ) не рекомендуется в качестве скринингового метода для выявления МАЖБП, т. к. этот метод имеет низкую специфичность, но может быть использован для диагностики новообразований печени при необходимости. На КТ при стеатозе рентгеноплотность печени уменьшается до 3–5 HU, при норме

до 50–75 HU, и становится меньше рентгеноплотности селезенки. Кроме того, внутривенные сосуды (воротная, нижняя полая вена) визуализируются как более плотные структуры по сравнению с печеночной тканью, а для очаговой жировой инфильтрации характерно пересечение нормальными кровеносными сосудами печени зон пониженной рентгеноконтрастности [29]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является более точным методом диагностики, но и более дорогостоящим. В связи с этим его использование ограничено и для рутинной практики не используется.

Для исключения тяжелого фиброза может использоваться транзитная эластография печени, с помощью которой определяется плотность печеночной ткани [32]. Однако результаты этого метода могут быть подвержены влиянию таких факторов, как уровень АЛТ, значение ИМТ, расстояние от кожи до капсулы и степени выраженности стеатоза. В качестве альтернативы этому методу используется ультразвуковую эластографию.

«Золотым стандартом» диагностики МАЖБП считается биопсия печени. Этот метод является единственным достоверным способом выявления НАСГ, позволяет оценить выраженность стеатоза, воспаления и фиброза. Гистологически НАСГ характеризуется стеатозом, баллонной дистрофией и преимущественно лобулярным воспалением. Кроме того, этот метод помогает выявить специфические признаки поражения печени, характерные для других патологий (например, гемохроматоз, гепатоцеребральная дистрофия, лекарственные поражения и др.) [33]. Однако биопсия печени является инвазивным методом с потенциальными рисками, поэтому применяется только в случаях, когда дифференциальная диагностика МАЖБП и других заболеваний печени невозможна при использовании только неинвазивных методов исследования, а также когда другие методы диагностики не дают возможности убедительно верифицировать заболевание либо его прогрессирующее течение.

Также для оценки фиброза у пациентов групп риска могут быть использованы разные расчетные индексы, при расчете которых используются лабораторные показатели, а также в зависимости от конкретного индекса может учитываться возраст, ИМТ и другие параметры. Существуют как непатентованные формулы, например, FIB-4, NAFLD, fibrosis score, BARD и др., так и патентованные – Фибротест и др. [29]. Особенно удобны онлайн-калькуляторы. Так, индекс FIB-4 обладает достаточно высокой диагностической точностью в отношении фиброза. Это онлайн-калькулятор¹. При расчете данного индекса оцениваются возраст, количество тромбоцитов, уровень АЛТ и АСТ. При значении индекса FIB-4 $\geq 2,67$ можно сделать вывод о наличии выраженного фиброза, при уровне FIB-4 $\leq 1,30$ – об отсутствии значимого фиброза. При этом значения от 1,3 до 2,67 считаются «слепой зоной», из-за чего данный индекс не может быть использован как универсальный метод оценки фиброза при МАЖБП. Шкала NFS (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score), онлайн-калькулятор², также может быть использована для оценки фиброза при

МАЖБП. Расчет производится на основе возраста, уровня глюкозы в крови, ИМТ, количества тромбоцитов, уровня альбумина и соотношения АСТ/АЛТ. Значение индекса менее –1,455 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4, тогда как значение более 0,676 указывает на наличие выраженного фиброза печени. Однако у данной шкалы тоже есть «серая зона» в интервале от –1,455 до 0,675, куда может попадать большая доля пациентов. Такие пациенты не могут быть классифицированы как имеющие высокий или низкий риск фиброза. Индекс стеатоза печени FLI (англ. Fatty Liver Index) признан суррогатным маркером МАЖБП и включает оценку уровня триглицеридов и ГГТ в плазме крови, а также ИМТ и окружность талии. Для расчета используются калькуляторы³. Значение FLI менее 30 исключает стеатоз печени, а показатель выше 60 подтверждает его наличие.

Лечение МАЖБП у пациентов с СД 2-го типа заключается в первую очередь в коррекции метаболических нарушений и включает немедикаментозные и медикаментозные методы.

К немедикаментозным методам относятся снижение массы тела (гипокалорийная диета, физические нагрузки, бариатрическая хирургия). Медикаментозные методы включают в себя препараты, действие которых потенциально может быть направлено на коррекцию множественных метаболических нарушений, характерных для МАЖБП: уменьшение ИР, коррекция атерогенной дислипидемии, нормализация артериального давления, влияние на оксидативный стресс, уменьшение жира и восстановление морфологии и функции печени.

Изменение образа жизни при МАЖБП. Нерациональное питание и низкая физическая активность являются важными факторами риска и СД 2-го типа, и стеатоза печени, поэтому нормализация образа жизни важна для профилактики и лечения этих патологий у данной категории пациентов.

Коррекция образа жизни включает диетотерапию и регулярные физические нагрузки. Диета должна быть направлена на снижение массы тела, а при нормальном весе рекомендуется проведение коррекции рациона пациента. В первую очередь необходимо исключить продукты, способствующие развитию МАЖБП: простые (быстрые) углеводы, продукты и напитки с высоким содержанием фруктозы, полуфабрикаты, фастфуд и т. д. Снижение массы тела за счет диетических рекомендаций должно быть постепенным. Для уменьшения выраженности стеатоза печени снижение веса должно составлять не менее 3–5% от исходной массы тела, а для коррекции изменений в печени на фоне НАСГ – не менее 10% [29].

Снижение калоража пищи способствует снижению веса. Рекомендуется уменьшение суточной калорийности на 500–1000 ккал в сутки [33]. Однако важно не только уменьшить количество калорий, но и изменить рацион. Отмечено, что средиземноморская диета, которая ограничивает углеводы, но при этом предполагает высокое содержание полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), оказывает положительное влияние на течение МАЖБП и способствует уменьшению стеатоза печени [29, 33, 34].

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

² <http://naflfdscore.com>.

³ <https://www.mdapp.co/fatty-liver-index-fl-i-calculator-356/>.

Показано, что диета с потреблением ПНЖК снижает ИР, уровень внутривисцеральных триглицеридов и улучшает течение НАСГ [35]. Средиземноморская диета включает употребление оливкового масла первого отжима, бобовые, цельнозерновые злаки, фрукты и овощи, морепродукты. При этом ограничено употребление мяса, потребление молочных продуктов умеренное, в основном за счет сыра и йогурта. Такая диета более эффективна в отношении уменьшения стеатоза печени по сравнению с диетой с низким содержанием жиров и высоким содержанием углеводов и снижает ИР даже без потери веса [36, 37].

Рекомендации по физической активности также важны при лечении МАЖБП. Показано, что физические упражнения связаны с уменьшением содержания жира в печени [38]. Это могут быть как статические упражнения, так и аэробные нагрузки. По данным систематического обзора, в который было включено 17 исследований, статические упражнения не уступают аэробным нагрузкам по способности уменьшать стеатоз печени, но при этом требуют меньших энергетических затрат [39]. За счет аэробных физических нагрузок происходит активация липолиза в жировой ткани. Статические упражнения с отягощениями приводят к гипертрофии мышечных волокон 2-го типа, характеризующихся более быстрым метаболизмом глюкозы, и регулируют образование молекул, которые определяют внутриклеточную чувствительность к инсулину [40].

Коррекция ИР. Резистентность к инсулину является общим звеном патогенеза и МАЖБП, и СД 2-го типа, поэтому сахароснижающие препараты, влияющие на ИР, также могут оказывать благоприятное влияние на МАЖБП.

Метформин является препаратом выбора для старта терапии пациентов с СД 2-го типа, а также показан на этапе преддиабета. Он повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками, тормозит глюконеогенез в печени, задерживает всасывание углеводов в кишечнике, стимулирует синтез гликогена, воздействуя на гликогенсинтазу. Кроме того, в ряде работ было показано, что метформин оказывает значимое влияние на дислипидемию [41, 42]. Он улучшает липидный профиль, снижая уровень триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП. Это обусловлено как прямым влиянием на метаболизм свободных жирных кислот в печени, так и косвенно, уменьшая гиперинсулинемию [43].

Однако, несмотря на преимущества метформина, как специфическое средство для лечения МАЖБП этот препарат не рекомендован. Это связано с тем, что его применение, несмотря на снижение ИР, трансаминаз и массы тела, незначительно влияет на содержание жира или экспрессию воспалительных маркеров при МАЖБП. Уменьшения выраженности стеатоза печени на фоне его применения удается достигнуть только у 30% пациентов [29]. Поэтому целесообразность назначения метформина определяется уменьшением ИР и снижением массы тела. Кроме того, по данным исследований, использование метформина ассоциировано со снижением числа выявлений гепатоцеллюлярного рака [44].

К препаратам, влияющим на ИР, относятся также тиазидиониды, основным представителем которых является

пиоглитазон, который в настоящее время применяется у пациентов с СД 2-го типа и входит в состав комбинированных сахароснижающих препаратов. Его применение может оказывать благоприятное влияние на состояние печени у пациентов с СД. Пиоглитазон селективно стимулирует ядерные гамма-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (гамма-PPAR), модулирует транскрипцию генов, участвующих в контроле уровня глюкозы и метаболизме липидов, повышает чувствительность тканей к инсулину и оказывает положительное влияние на липидный обмен (уменьшает уровень триглицеридов и повышает уровень ЛПВП) [45].

По данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования в течение 24 мес. отмечено значительное снижение уровней трансаминаз на фоне применения пиоглитазона, уменьшение выраженности стеатоза, баллонной дистрофии и воспаления у пациентов с НАСГ и нарушенной толерантностью к глюкозе или СД 2-го типа. Индекс активности МАЖБП улучшился у 73% пациентов, принимавших пиоглитазон, по сравнению с 24% пациентов, принимавших плацебо, а также отмечена тенденция к улучшению течения фиброза [46]. Поэтому данный препарат может быть рекомендован пациентам для уменьшения выраженности стеатоза и фиброза печени. Однако при назначении данного препарата стоит помнить, что он может вызывать прибавку массы тела и противопоказан при сердечной недостаточности.

Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1). Эти препараты стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина, уменьшают липогенез *de novo*, приводят к снижению массы тела, инсулинорезистентности и уровня печеночных трансаминаз. Их применение пациентам с МАЖБП и СД 2-го типа может быть рекомендовано с целью снижения массы тела, уменьшения ИР и нормализации уровня сывороточных трансаминаз за счет уменьшения выраженности воспаления. В 2016 г. была закончена II фаза рандомизированного контролируемого исследования по безопасности и эффективности лираглутида при НАСГ. В данное исследование вошли 52 пациента с НАСГ, половина из которых получали лираглутид в дозе 1,8 мг в течение 48 нед., а другая половина получала плацебо. Первичной конечной точкой считался регресс НАСГ без ухудшения фиброза. В результате 39% пациентов из группы пациентов, получавших лираглутид, достигли первичной конечной точки, в то время как в группе плацебо данный параметр был равен 9% [47].

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). Эта группа препаратов применяется на любой стадии МАЖБП и НАСГ. ЭФЛ – это незаменимые в жировом обмене амфифильные молекулы, являющиеся основными элементами структуры оболочки клеток и клеточных органелл и служащие стабилизатором для гидрофобных молекул. При МАЖБП происходит повреждение оболочек клеток, что приводит к нарушениям активности связанных с ними ферментов и систем рецепторов, ухудшению функциональной активности печеночных клеток и снижению способности к регенерации. Также нарушается жировой обмен, и триглицериды накапливаются в виде капель в гепатоцитах, что

является патогенетической основой стеатоза печени. ЭФЛ, главным образом, дилинолеилфосфатидилхолин, встраиваются в естественный жировой обмен, влияя патогенетически на стеатоз [48]. Кроме того, мембраны клеток подвергаются свободнорадикальному окислению, что приводит к воспалению и является основой для стеатогепатита. Препараты, содержащие ЭФЛ, помогают поддерживать жизнеспособность клеточных мембран, где регулируется подавляющее большинство функций печени. Также ЭФЛ препятствуют развитию фиброза и ускоряют его обратное развитие за счет замедления синтеза коллагена, повышения активности коллагеназы, а также подавления трансформации звездчатых клеток печени в продуцирующие коллаген миофибробласты [49]. Таким образом, у ЭФЛ имеется несколько основных положительных терапевтических эффектов: мембраностабилизирующий, антиоксидантный и антифибротический.

Оригинальным препаратом, содержащим ЭФЛ, является препарат Эссенциале Форте Н, который содержит 300 мг ЭФЛ в 1 капсуле и применяется, согласно инструкции, по 2 капсулы 3 раза в день, что обеспечивает адекватную суточную дозу ЭФЛ⁴.

ЭФЛ эффективны у пациентов с МАЖБП в сочетании с различными сопутствующими заболеваниями, в т.ч. и с СД 2-го типа. Ряд исследований продемонстрировал улучшение клинических симптомов и результатов лабораторных и инструментальных методов обследования.

Так, прием ЭФЛ у пациентов как с изолированной МАЖБП, так и в сочетании с СД 2-го типа привел к значительному улучшению симптомов и среднему снижению АЛТ на 50,8 МЕ и АСТ на 46,1 МЕ на пациента, а УЗИ органов брюшной полости показало нормализацию структуры печени у 4,6% и ее улучшение у 24% пациентов [50].

Положительный эффект ЭФЛ был показан и для пациентов с НАСГ. Было проведено слепое рандомизированное клиническое исследование, в котором приняли участие 189 пациентов с СД 2-го типа и НАСГ. Оценка фиброза печени проводилась по данным биопсии и теста Фибромакс. У пациентов, получавших ЭФЛ (препарат Эссенциале Форте Н) в суточной дозе 1 368 мг, фиброз печени прогрессировал медленнее по сравнению с контрольной группой [51].

Российскими исследователями также были проведены работы по оценке эффективности ЭФЛ при МАЖБП у коморбидных пациентов.

Так, в 2015–2016 гг. было проведено исследование MANPOWER. В нем приняли участие 2 843 взрослых пациента из 174 медицинских учреждений в 6 федеральных округах России с впервые диагностированной МАЖБП, у которых было по крайней мере одно из четырех сопутствующих заболеваний: избыточный вес/ожирение (самая частая патология – 80,8%), гипертония, СД 2-го типа и гиперхолестеринемия. Причем у большинства пациентов было не одно, а несколько сопутствующих состояний. Так, у 79,6% пациентов было по крайней мере два метаболических заболевания, связанных с МАЖБП [52]. Все пациенты

получали ЭФЛ (препарат Эссенциале Форте Н) в качестве дополнительного лечения к стандартной терапии.

Исходно наиболее часто выявляемыми отклонениями при УЗИ были гиперэхогенность печени (84,0%) и гетерогенная структура печени (62,9%) [52].

Согласно результатам проведенного исследования, применение Эссенциале Форте Н сопровождалось улучшением картины УЗИ печени у 69,9% пациентов через 3 мес. терапии и у 81,4% – через 6 мес. Улучшение эхогенности наблюдалось у 68,3% пациентов, а улучшение структуры печени – у 42,7% пациентов. Анализ ультразвуковых признаков по количеству сопутствующих заболеваний выявил схожие результаты: эхогенность печени улучшилась у 67,2–69,3%, а структура печени – у 35,6–45,3% пациентов в зависимости от количества сопутствующих заболеваний [52]. При подробной оценке изменений ультразвуковых признаков у пациентов с МАЖБП и СД 2-го типа было отмечено, что улучшение диффузной гиперэхогенности печени наблюдалось у 68,2% пациентов, неоднородности структуры печени – у 40,6%, улучшение нечеткости и/или подчеркнутости сосудистого рисунка – у 24,8%, дистальное затухание эхосигнала изменилось у 22,7% [53].

Также наблюдалось снижение лабораторных показателей крови (АЛТ и АСТ) через 6 мес. В четырех подгруппах сопутствующих заболеваний наблюдалось среднее снижение уровней АЛТ в диапазоне от 19,7 до 22,0 Ед/л, АСТ – с 16,9 до 18,4 Ед/л и ГГТ – с 17,2 до 18,7 Ед/л. Аналогичные результаты были получены в подгруппах с одним, двумя, тремя или четырьмя сопутствующими заболеваниями, при этом наблюдалось значительное снижение уровня печеночных ферментов в диапазоне от 18,4 до 22,4 Ед/л для АЛТ, от 14,8 до 18,7 Ед/л – для АСТ и от 15,5 до 19,5 Ед/л – для ГГТ [54].

Таким образом, эффективность проводимой терапии не зависела от количества сопутствующих кардиометаболических патологий. Проведенное исследование подтвердило клиническую эффективность и благоприятный профиль безопасности Эссенциале Форте Н в рутинной клинической практике у пациентов с МАЖБП и сопутствующей кардиометаболической патологией [55].

Важным аспектом эффективной терапии любой патологии является комплаентность пациента и удобство приема препарата. В трех наблюдательных российских исследованиях, в число которых, помимо исследования MANPOWER (2015–2016 гг.), вошли также исследования LIDER 1 (2012–2013 гг.) и LIDER 2 (2013 г.), ЭФЛ использовались в течение не менее 12 нед. при лечении МАЖБП. В этих исследованиях было в общей сложности включено 3 384 пациента, из которых 82% больных соблюдали рекомендованное лечение в течение не менее 12 нед. Большинство врачей и пациентов отметили высокую и очень высокую удовлетворенность лечением. В результате были выявлены положительные корреляции между соблюдением режима лечения и удовлетворенностью пациентов и значительным улучшением лабораторных и ультразвуковых параметров, а также уменьшением клинических симптомов. Отмечено было снижение уровня трансаминаз, улучшение липидного профиля

⁴ Инструкция по применению Эссенциале® форте Н. Режим доступа: https://www.vidal.ru/drugs/essentiale_forte_n_1025.

и уменьшение выраженности стеатоза печени по данным УЗИ через 24 нед. Наилучшие результаты лечения продемонстрированы у пациентов мужского пола, пациентов с нездоровым образом жизни и у тех, у кого были сопутствующие заболевания [56]. В связи с этим ЭФЛ могут эффективно использоваться для лечения МАЖБП у пациентов с сопутствующими метаболическими заболеваниями, в т. ч. и с СД 2-го типа.

Кроме того, ЭФЛ оказывают антихолестатический эффект [57] и дополнительное благоприятное воздействие на липидный профиль [51]. По данным метаанализа, добавление ЭФЛ к обычной сахароснижающей терапии пациентам с СД 2-го типа и МАЖБП сопровождалось не только уменьшением трансаминаз, но и снижением уровня триглицеридов и общего холестерина [58].

Для лучшего эффекта лечение должно быть курсовым. В рандомизированных клинических исследованиях, которые продемонстрировали значимое влияние на стеатоз печени, длительность приема ЭФЛ составила от 3 до 6 мес. в дозе 1 800 мг в сутки (600 мг 3 раза в день). По мнению зарубежных авторов, лечение может быть и более длительным. Так, по данным А.И. Дагани 2015 г., снижение дозы ЭФЛ через 6 мес. привело к рецидиву у 43,8–63,2% пациентов как с изолированной МАЖБП, так и в сочетании с СД 2-го типа. В связи с этим авторы делают вывод о необходимости непрерывного лечения, чтобы избежать рецидива [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение МАЖБП представляет собой непростую задачу. Используют как немедикаментозные методы (снижение массы тела с помощью коррекции рациона питания, физических нагрузок и/или бариатрической хирургии), так и медикаментозные методы, которые включают в себя препараты, влияющие на ИР, атерогенную дислипидемию, нормализацию артериального давления, оксидативный стресс, и восстанавливают морфологию и функцию печени. ЭФЛ, оригинальным препаратом которых является Эссенциале Форте Н, обладают разнонаправленным действием на ткань печени, оказывая мембраностабилизирующий, антиоксидантный и антифибротический эффекты. В различных рандомизированных контролируемых исследованиях данный препарат показал высокую эффективность как в отношении биохимических показателей МАЖБП (снижение уровня трансаминаз, улучшение липидного профиля), так и в отношении ультразвуковых признаков, улучшая функцию и структуру печени при МАЖБП, а также замедляя прогрессирование фиброза при НАСГ. Для достижения необходимого эффекта лечение должно быть курсовым и длительным – от 3 до 6 мес. в дозе 1 800 мг в сутки (600 мг 3 раза в день).



Поступила / Received 30.08.2024
Поступила после рецензирования / Revised 23.09.2024
Принята в печать / Accepted 25.09.2024

Список литературы / References

- Wong VW, Ekstedt M, Wong GL, Hagström H. Changing epidemiology, global trends and implications for outcomes of NAFLD. *J Hepatol.* 2023;79(3):842–852. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.036>.
- Маев ИВ, Андреев ДН, Кучерявый ЮА. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum.* 2023;25(5):313–319. <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155>.
Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum.* 2023;25(5):313–319. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2023.5.202155>.
- Le MH, Yeo YH, Li X, Li J, Zou B, Wu Y et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(12):2809–2817.e28. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.002>.
- Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023;77(4):1335–1347. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004>.
- Евстифеева СЕ, Шальнова СА, Куценко ВА, Яровая ЕБ, Баланова ЮА, Имаева АЭ и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(9):3356. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>.
Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, Yarovaeva EV, Balanova YuA, Imayeva AE et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(9):3356. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>.
- Duell PB, Welty FK, Miller M, Chait A, Hammond G, Ahmad Z et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2022;42(6):e168–e185. <https://doi.org/10.1161/atv.0000000000000153>.
- Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease-related risk of cardiovascular disease and other cardiac complications. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(2 Suppl):28–43. <https://doi.org/10.1111/dom.14484>.
- Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet.* 2021;397(10290):2212–2224. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32511-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32511-3).
- Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, Natarajan Y, Chayanupatkul M, Richardson PA et al. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2018;155(6):1828–1837.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.024>.
- Thomas JA, Kendall BJ, El-Serag HB, Thrift AP, Macdonald GA. Hepatocellular and extrahepatic cancer risk in people with non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2024;9(2):159–169. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00275-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00275-3).
- Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism.* 2016;65(8):1096–1108. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.01.001>.
- Tilg H, Moschen AR, Roden M. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(1):32–42. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.147>.
- 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>.
- En Li Cho E, Ang CZ, Quek J, Fu CE, Lim LKE, Heng ZEQ et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2023;72(11):2138–2148. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330110>.
- Буеверов АО, Рощина КМ, Богомолов ПО. Неалкогольная жировая болезнь печени: новый взгляд на аспекты коморбидности. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;18(6):32–38. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/nealkogolnaya_zhirovaya_bolezn_pecheni_novyy_vzglyad_na_aspekty_komorbidnosti.html.
Buyerov 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.) Available at: https://umedp.ru/articles/nealkogolnaya_zhirovaya_bolezn_pecheni_novyy_vzglyad_na_aspekty_komorbidnosti.html.
- Chen X, Xiao J, Pang J, Chen S, Wang Q, Ling W. Pancreatic beta-cell dysfunction is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2021;13(9):3139. <https://doi.org/10.3390/nu13093139>.
- Mitsuhashi K, Hashimoto Y, Hamaguchi M, Obora A, Kojima T et al. Impact of fatty liver disease and metabolic syndrome on incident type 2 diabetes: a population based cohort study. *Endocr J.* 2017;64(11):1105–1114. <https://doi.org/10.1507/endocr.je17-0245>.
- Targher G. Is it time for non-alcoholic fatty liver disease screening in patients with type 2 diabetes mellitus? *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020;9(2):239–241. <https://doi.org/10.21037/hbsn.2019.10.21>.

19. Musso G, Gambino R, Cassader M. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obes Rev.* 2010;11(6):430–445. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789x.2009.00657.x>.
20. Петунина НА, Тельнова МЕ. Неалкогольная жировая болезнь печени при сахарном диабете 2-го типа. *Медицинский совет.* 2016;(4):92–95. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-4-84-89>.
21. Petunina NA, Tel'nova ME. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Meditsinskiy Sovet.* 2016;(4):92–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-4-84-89>.
22. Kim KS, Hong S, Han K, Park CY. Association of non-alcoholic fatty liver disease with cardiovascular disease and all cause death in patients with type 2 diabetes mellitus: nationwide population based study. *BMJ.* 2024;384:e076388. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-076388>.
23. Sinha A, Rajan M, Hoerger T, Pogach L. Costs and consequences associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(4):695–700. <https://doi.org/10.2337/dc09-1488>.
24. Montazeri Z, Hashemi-Madani N, Iraj H, Sohrabi M, Alaei-Shahmiri F, Emami Z et al. Non-alcoholic fatty liver disease and compromised endothelial function in people with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord.* 2023;23(1):202. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01460-w>.
25. Jarvis H, Craig D, Barker R, Spiers G, Stow D, Anstee QM, Hanratty B. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med.* 2020;17(4):e1003100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003100>.
26. Bian H, Zhu X, Xia M, Yan H, Chang X, Hu X et al. Impact of type 2 diabetes on nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Endocr Pract.* 2020;26(4):444–453. <https://doi.org/10.4158/EP-2019-0342>.
27. Павлов ЧС, Глушенков ДВ, Коновалова ОН, Ивашкин ВТ. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре. *Клиническая медицина.* 2009;87(11):40–45. Режим доступа: <https://elibrary.ru/lajkvx>. Pavlov ChS, Glushenkov DV, Konovalova ON, Ivashkin VT. The scope of clinical applications of noninvasive methods for the assessment of liver fibrosis results of original studies in a multi-field hospital. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2009;87(11):40–45. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/lajkvx>.
28. Голованова ЕВ, Туркина СВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Драпкина ОМ, Маев ИВ и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клинические рекомендации. М., 2022. 65 с. Режим доступа: http://disuria.ru/_id/121229_kr22K76pOK74p6M.pdf.
29. Лазебник ЛБ, Радченко ВГ, Голованова ЕВ, Звенигородская ЛА, Конев ЮВ, Селиверстов ПВ и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия). *Терапия.* 2017;(3):6–23. Режим доступа: <https://elibrary.ru/yqzfez>. Lazebnik LB, Radchenko VG, Golovanova YeV, Zvenigorodskaya LA, Konev YuV, Seliverstov PV et al. Nonalcoholic fatty liver disease: clinic, diagnostics, treatment (guidelines for the specialists on internal medicine, 2nd version). *Therapy.* 2017;(3):6–23. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/yqzfez>.
30. 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/10.51146/1682-8658-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/10.51146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.
31. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(30):3361–3373. <https://doi.org/10.5748/wjg.v24.i30.3361>.
32. Алдашева ЖА. Неалкогольная жировая болезнь печени: роль ультразвукового метода исследования в ее диагностике. *Вестник КРСУ.* 2013;13(11):28–31. Режим доступа: <https://elibrary.ru/sngugv>. Aldasheva ZhA. Non-alcoholic fatty liver disease: the role of ultrasound in its diagnosis. *Vestnik KRSU.* 2013;13(11):28–31. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/sngugv>.
33. Bjornsson 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>.
34. 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>.
35. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.
36. Levy JR, Clore JN, Stevens W. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids decrease hepatic triglycerides in Fischer 344 rats. *Hepatology.* 2004;39(3):608–616. <https://doi.org/10.1002/hep.20093>.
37. Watanabe M, Tozzi R, Risi R, Tuccinardi D, Mariani S, Basciani S et al. Beneficial effects of the ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive review of the literature. *Obes Rev.* 2020;21(8):e13024. <https://doi.org/10.1111/obr.13024>.
38. Mirabelli M, Chieffari E, Arcidiacono B, Corigliano DM, Brunetti FS, Muggisano V et al. Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases. *Nutrients.* 2020;12:1066. <https://doi.org/10.3390/nu12041066>.
39. Van der Windt DJ, Sud V, Zhang H, Tsung A, Huang H. The Effects of Physical Exercise on Fatty Liver Disease. *Gene Expr.* 2018;18(2):89–101. <https://doi.org/10.3727/105221617X15124844266408>.
40. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol.* 2017;66(1):142–152. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.025>.
41. Oh YS, Kim HJ, Ryu SJ, Cho KA, Park YS, Park H et al. Exercise type and muscle fiber specific induction of caveolin-1 expression for insulin sensitivity of skeletal muscle. *Exp Mol Med.* 2007;39(3):395–401. <https://doi.org/10.1038/emmm.2007.44>.
42. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):569–574. <https://doi.org/10.1210/ncem.87.2.8261>.
43. Ng EH, Wat NM, Ho PC. Effects of metformin on ovulation rate, hormonal and metabolic profiles in women with clomiphene-resistant polycystic ovaries: a randomized, double-blinded placebo-controlled trial. *Hum Reprod.* 2001;16(8):1625–1631. <https://doi.org/10.1093/humrep/16.8.1625>.
44. Sin HY, Kim JY, Jung KH. Total cholesterol, high density lipoprotein and triglyceride for cardiovascular disease in elderly patients treated with metformin. *Arch Pharm Res.* 2011;34(1):99–107. <https://doi.org/10.1007/s12272-011-0112-5>.
45. Zhang H, Gao C, Fang L, Zhao HC, Yao SK. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(1):78–87. <https://doi.org/10.3109/00365521.2012.719926>.
46. Мисникова ИВ, Древаль АВ, Лакеева ТС. Влияние метформина и пиогли- тазона на факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, установленным во время скрининга. *Альманах клинической медицины.* 2013;(29):23–28. Режим доступа: <https://almclinmed.ru/jour/article/view/26>. Misnikova IV, Dreval AV, Lakeeva TS. Effect of mefformin and pyoglitazon on the risk factors of cardiovascular pathology diagnosed during screening of patients with type 2 diabetes mellitus. *Almanac of Clinical Medicine.* 2013;(29):23–28. (In Russ.) Available at: <https://almclinmed.ru/jour/article/view/26>.
47. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Dardant C, Finch J, Hardies J et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2006;355(22):2297–2307. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060326>.
48. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet.* 2016;387(10019):679–690. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00803-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00803-X).
49. 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>.
50. Грищенко ЕБ. Место фосфолипидных препаратов в современной терапевтической практике. *Медицинский совет.* 2013;(3):52–57. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-3-52-57>. Grishchenko EB. The role of essential phospholipids in modern therapy. Proven efficacy and safety. *Meditsinskiy Sovet.* 2013;(3):52–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2013-3-52-57>.
51. Dajani AI, Abu Hammour AM, Zakaria MA, Al Jaber MR, Nounou MA, Semrin AI. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. *Arab J Gastroenterol.* 2015;16(3–4):99–104. <https://doi.org/10.1016/j.ajg.2015.09.001>.
52. Sas E, Grinevich V, Efimov O, Scherbina N. Beneficial influence of polyunsaturated phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study. *J Hepatol.* 2013;58(Suppl 1):S549. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(13\)61365-3](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(13)61365-3).
53. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov CS, Vovk EI, Shirokova EN et al. 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>.
54. Maev I, Pavlov Ch, Starostin KM, Porovic V. Практические данные о положительных эффектах эссенциальных фосфолипидов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Evidence for Self-Medication.* 2022;2. <https://doi.org/10.52778/efsm.22.0104>.

54. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, Pavlov CS, Shirokova EN, Vovk EI et al. Effectiveness of phosphatidylcholine as adjunctive therapy in improving liver function tests in patients with non-alcoholic fatty liver disease and metabolic comorbidities: real-life observational study from Russia. *BMJ Open Gastroenterol.* 2020;7(1):e000368. <https://doi.org/10.1136/bmj-gast-2019-000368>.
55. 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>.
56. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Shirokova EN, Maev IV, Samsonov AA, Sas EI et al. Correlation of Objective Endpoints and Subjective Patient-Reported Outcomes in NAFLD Treatment with Essential Phospholipids: Real-World Data Based on Pooled Analysis of Observational Studies. *Drugs Real World Outcomes.* 2021;8(3):369–382. <https://doi.org/10.1007/s40801-021-00250-x>.
57. Küllenberg D, Taylor LA, Schneider M, Massing U. Health effects of dietary phospholipids. *Lipids Health Dis.* 2012;11:3. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-3>.
58. 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>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.В. Булгакова, Ю.А. Долгих

Написание текста – С.В. Булгакова, Ю.А. Долгих, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева, Е.В. Тренева, П.Я. Мерзлова

Анализ материала – С.В. Булгакова, Ю.А. Долгих, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева, Е.В. Тренева, Д.П. Курмаев

Редактирование – Ю.А. Долгих, Л.А. Шаронова, О.В. Косарева

Утверждение окончательного варианта статьи – С.В. Булгакова

Contribution of authors:

Concept of the article – Svetlana V. Bulgakova, Yulia A. Dolgikh

Text development – Svetlana V. Bulgakova, Yulia A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova, Olga V. Kosareva, Ekaterina V. Treneva, Polina Ya. Merzlova

Material analysis – Svetlana V. Bulgakova, Yulia A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova, Olga V. Kosareva, Ekaterina V. Treneva, Dmitry P. Kurmayev

Editing – Yulia A. Dolgikh, Lyudmila A. Sharonova, Olga V. Kosareva

Approval of the final version of the article – Svetlana V. Bulgakova

Информация об авторах:

Булгакова Светлана Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>; osteoporosis63@gmail.com

Долгих Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>; yulyadoll@mail.ru

Шаронова Людмила Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>; l.a.sharonova@samsmu.ru

Косарева Ольга Владиславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>; o.v.kosareva@samsmu.ru

Тренева Екатерина Вячеславовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-0097-7252>; eka1006@yandex.ru

Мерзлова Полина Ярославовна, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0009-0004-6243-6528>; p.ya.merzlova@samsmu.ru

Курмаев Дмитрий Петрович, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии, Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>; geriatry@mail.ru

Information about the authors:

Svetlana V. Bulgakova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>; osteoporosis63@gmail.com

Yulia A. Dolgikh, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Professor of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>; yu.a.dolgikh@samsmu.ru

Lyudmila A. Sharonova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>; l.a.sharonova@samsmu.ru

Olga V. Kosareva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>; o.v.kosareva@samsmu.ru

Ekaterina V. Treneva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0097-7252>; eka1006@yandex.ru

Polina Ya. Merzlova, Assistant of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-6243-6528>; p.ya.merzlova@samsmu.ru

Dmitry P. Kurmayev, Cand. Sci. (Med.), Assistant of Department of Endocrinology and Geriatrics, Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya St., Samara, 443099, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>; geriatry@mail.ru