

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени: роль в развитии коморбидных состояний и перспективы терапии

Т.Ю. Демидова, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

В.В. Титова[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8684-6095>, meteora-vica@mail.ru

А.Н. Левицкая, <https://orcid.org/0000-0002-9430-0391>, levitskaya.anastasiya@internet.ru

М.А. Гёзальян, <https://orcid.org/0009-0000-6052-0233>, marygyozalyan26@gmail.com

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Рост распространенности избыточной массы тела и ожирения приобрел характер глобальной эпидемии, что повлекло за собой увеличение частоты ассоциированных метаболических нарушений. Среди них ведущее место занимает метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), которая признана наиболее распространенной хронической патологией печени в мире, затрагивающей, по различным оценкам, около 38% населения. МАЗБП представляет собой спектр состояний, включающий простой стеатоз, метаболически ассоциированный стеатогепатит, фиброз и цирроз печени. Значимость МАЗБП обусловлена не только ее высокой распространенностью, но и значительным влиянием на общую заболеваемость и смертность. Данное заболевание ассоциировано с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек и некоторых видов злокачественных новообразований. При этом основной причиной смерти пациентов с МАЗБП являются не печеночные, а кардиоваскулярные осложнения, что подчеркивает системный характер метаболических нарушений, лежащих в основе патогенеза. Современная диагностика заболевания все больше смещается в сторону использования неинвазивных методов, позволяющих оценить степень стеатоза и фиброза печени, что особенно важно для скрининга и динамического наблюдения в условиях большой распространенности патологии. Терапевтические подходы к МАЗБП продолжают активно развиваться. В то время как модификация образа жизни остается основой лечения, все большую роль приобретает фармакотерапия, включающая как препараты с метаболическим действием, так и гепатотропные средства, например, эссенциальные фосфолипиды. Появление новых лекарственных средств, целенаправленно воздействующих на ключевые звенья патогенеза, открывает возможности для патогенетической терапии и улучшения долгосрочных исходов. Цель данного обзора – анализ современных представлений о диагностике, патогенезе и перспективных направлениях терапии МАЗБП, а также оценка места различных классов лекарственных препаратов, в том числе эссенциальных фосфолипидов, в комплексном ведении пациентов с данным заболеванием.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, эссенциальные фосфолипиды, стеатогепатоз, сахарный диабет 2-го типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Для цитирования: Демидова ТЮ, Титова ВВ, Левицкая АН, Гёзальян МА. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени: роль в развитии коморбидных состояний и перспективы терапии. *Медицинский совет*. 2025;19(16):238–250. <https://doi.org/10.21518/ms2025-456>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Role in the development of comorbid conditions and therapeutic management

Tatiana Yu. Demidova, <https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>, t.y.demidova@gmail.com

Victoria V. Titova[✉], <https://orcid.org/0000-0002-8684-6095>, meteora-vica@mail.ru

Anastasiya N. Levitskaya, <https://orcid.org/0000-0002-9430-0391>, levitskaya.anastasiya@internet.ru

Mary A. Gyozyalyan, <https://orcid.org/0009-0000-6052-0233>, marygyozalyan26@gmail.com

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

The rising prevalence of overweight and obesity has grown into a global epidemic, which entailed the increased incidence of associated metabolic disorders. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) ranks highest among them. It is recognized as the most common chronic liver disease worldwide, affecting approximately 38% of the global population, by various estimates. MASLD represents a range of conditions including simple steatosis, metabolically associated

steatohepatitis, fibrosis, and cirrhosis. The significance of MASLD is caused by not only its high prevalence, but also by its essential impact on overall morbidity and mortality rates. This disease is associated with an increased risk of developing type 2 diabetes, cardiovascular disease, chronic kidney disease, and certain malignancies. Moreover, the leading cause of death in patients with MASLD is not liver-related but cardiovascular complications, which emphasises the systemic nature of the metabolic abnormalities underlying its pathogenesis. Modern diagnostic techniques of the disease are increasingly shifting towards noninvasive methods allowing to evaluate the severity of steatosis and liver fibrosis, which is particularly important for screening and case follow-up in settings where the disease affects a large number of people. MASLD management strategies remain under active development. While lifestyle modification remains the mainstay of treatment, the drug therapy, including both metabolic agents and hepatotropic drugs such as essential phospholipids, continually gains in importance. The emergence of new drugs that specifically target the key components of pathogenesis opens up potential for pathogenetic therapy and improvement of long-term outcomes. This review is aimed to analyse the present-day ideas of the diagnosis, pathogenesis, and promising directions of MASLD treatment, as well as to assess the role of different classes of drugs, including essential phospholipids, in the comprehensive management of patients with this disease.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, obesity, essential phospholipids, steatohepatitis, type 2 diabetes mellitus, glucagon-like peptide-1 receptor agonists

For citation: Demidova TYu, Titova VV, Levitskaya AN, Gyzalyan MA. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Role in the development of comorbid conditions and therapeutic management. *Meditsinskiy Sovet*. 2025;19(16):238–250. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-456>.

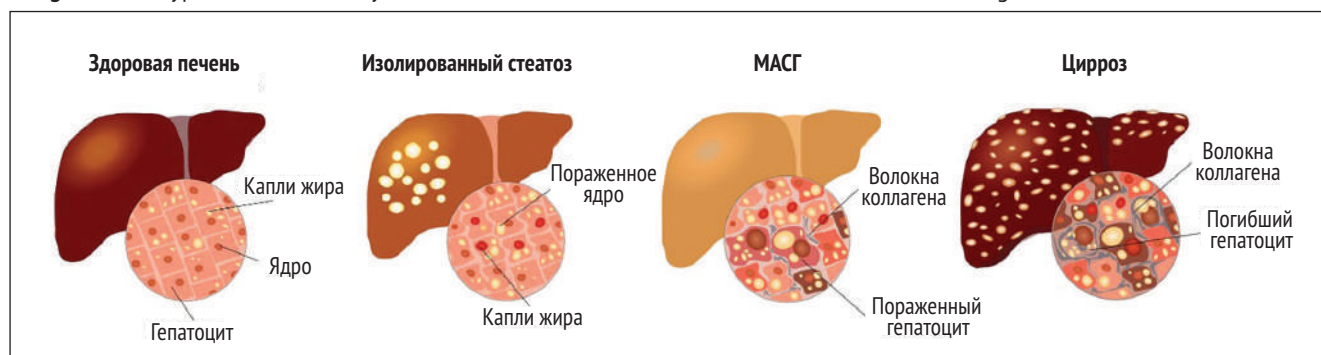
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Рост распространенности избыточного веса и ожирения приводит к целому ряду последствий, включая развитие сахарного диабета 2-го типа (СД2), артериальной гипертензии, атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), метаболического синдрома, дислипидемии, холестеринового холелитиаза, некоторых злокачественных новообразований, повышенного риска тяжелого течения COVID-19 и метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЗБП), наряду с другими состояниями и связанными с ними осложнениями [1]. Глобальная распространенность МАЗБП в настоящее время оценивается в 38% [2]. Прогрессирующая подгруппа МАЗБП, метаболически ассоциированный стеатогепатит (МАСГ), представляет собой большую клиническую проблему из-за риска прогрессирования до выраженного фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [3]. Кроме того, люди с МАЗБП, особенно при наличии МАСГ и фиброза печени, подвержены повышенному риску развития СД2, ССЗ, хронической болезни почек (ХБП) и определенных видов внепеченочных злокачественных новообразований [4].

МАЗБП – это общий термин для широкого спектра клиничко-патологических изменений, который включает различные состояния, такие как изолированный стеатоз печени, метаболически ассоциированный стеатоз печени (МАС), МАСГ, а также фиброз и цирроз (рис. 1). Термин «МАЗБП» был введен Международным экспертным консенсусом под эгидой Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) в 2020 г. в качестве замены ранее использовавшегося термина «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП). Для подтверждения диагноза МАЗБП необходимо наличие стеатоза печени в сочетании с метаболическими факторами риска (рис. 1). В 2023 г. глобальный совет экспертов, в состав которого вошли представители ведущих гепатологических ассоциаций (EASL, AASLD, ALEN, APASL, AMAGE, INASL, SAASL, TASL), а также сообщества гастроэнтерологов, эндокринологов, патоморфологов и пациентов, на основе применения дельфийского метода утвердил новый термин: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), в русскоязычной литературе сохранивший название «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени». Критерием для постановки диагноза МАЗБП/MASLD, как и ранее для МАЗБП/MAFLD, является объективно подтвержденное наличие стеатоза в сочетании

- **Рисунок 1.** Подтипы метаболически ассоциированной жировой болезни печени и их гистологические особенности
- **Figure 1.** Subtypes of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and their histological features



с кардиометаболическими факторами риска (КМФР), входящими в состав метаболического синдрома, среди которых – ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия и дислипидемия (табл. 1, 2).

МАЗБП следует дифференцировать с другими этиологическими причинами стеатотической болезни печени

● **Таблица 1.** Факторы кардиометаболического риска в определении метаболически ассоциированной жировой болезни печени [6]

● **Table 1.** Cardiometabolic risk factors in defining metabolic dysfunction-associated steatotic liver [6]

Метаболический фактор риска	Критерии для взрослых
Избыточный вес или ожирение	Индекс массы тела: ≥25 кг/м ² (≥23 кг/м ² у азиатов) Окружность талии: • европейцы: ≥94 см у мужчин и ≥80 см у женщин • южноазиаты и китайцы: ≥90 см у мужчин и ≥80 см у женщин • японцы: ≥85 см у мужчин и ≥90 см у женщин
Дисгликемия или СД2	Предиабет: • HbA1c 5,7–6,4% • или уровень глюкозы в плазме натощак 5,6–6,9 ммоль/л • или уровень глюкозы в плазме через 2 ч во время ОГТТ 7,8–11 ммоль/л СД2: • HbA1c ≥ 6,5% • или уровень глюкозы в плазме натощак ≥ 7,0 ммоль/л • или уровень глюкозы в плазме через 2 ч во время ОГТТ ≥ 11,1 ммоль/л • или лечение СД2
Триглицериды в плазме	• ≥1,7 ммоль/л (≥150 мг/дл) • или гиполипидемическая терапия
Холестерин ЛПВП	• ≤1,0 ммоль/л (≤39 мг/дл) у мужчин • ≤1,3 ммоль/л (≤50 мг/дл) у женщин • или гиполипидемическая терапия
Артериальное давление	• ≥130/85 мм рт.ст. • или прием антигипертензивных препаратов

Примечание. СД2 – сахарный диабет 2-го типа; HbA1c – гликированный гемоглобин; ОГТТ – оральный тест на толерантность к глюкозе; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

● **Таблица 2.** Различия в критериях определения неалкогольной жировой болезни печени и метаболически ассоциированной жировой болезни печени (MAFLD/MASLD) [7]

● **Table 2.** Differences between non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease criteria (MAFLD/MASLD) [7]

Критерии	Стеатоз печени		
	НАЖБП	МАЗБП/MAFLD	МАЗБП/MASLD
Критерий включения		1 из: • избыточная масса тела/ожирение • диабет • и ≥2 МФР	≥1 из 5 КМФР
Критерий исключения	• Избыточное потребление алкоголя • Другая этиология стеатоза и хронической болезни печени		• Избыточное потребление алкоголя • Другая этиология стеатоза и хронической болезни печени

Примечание. МФР – метаболические факторы риска; КМФР – кардиометаболические факторы риска.

(СБП), к которым относятся МАЗБП с умеренным (повышенным) потреблением алкоголя (МетАБП), алкогольная болезнь печени (АлБП), СБП специфической этиологии (например, лекарственно-индуцированные, моногенные заболевания) и криптогенная СБП (рис. 2) [5, 6].

МАЗБП характеризуется внутривиточным накоплением триглицеридов (ТГ), превышающим 5%, и представляет собой сложный континуум заболеваний [8]. При МАС поражение печени характеризуется только стеатозом, портальным воспалением или баллонной дистрофией гепатоцитов. Для оценки стеатоза используется простая четырехбалльная шкала (от 0 до 3). Она учитывает только макро- и/или микровезикулярный стеатоз и оценивает процент гепатоцитов, покрытых стеатотическими вакуолями [9]. Нормальная печень (степень 0) содержит жир в <5% гепатоцитов, тогда как при стеатозе степени I жир содержится в <33% стеатозных гепатоцитов. При стеатозе степени II и III жир присутствует не менее чем в 33 и 66% гепатоцитов соответственно. У пациентов со стеатозом и без дополнительных признаков поражения печени клиническое течение может быть относительно доброкачественным, без увеличения смертности, связанной с заболеваниями печени, по сравнению с общей популяцией аналогичного возраста и пола [10].

При МАСГ типичные признаки включают архитектурное искажение, повреждение клеток и воспаление, баллонную дегенерацию гепатоцитов и воспаление печеночных долек, ацидофильные апоптотические тельца, умеренное хроническое портальное воспаление, перисинусоидальное отложение коллагена, приводящее к акцентуации зоны 3 по типу «куриной сетки», портальный фиброз без перисинусоидального или перипортального фиброза, тельца Маллори – Денка (ранее называвшиеся тельцами Маллори или гиалином Маллори), мегамитохондрии, PAS-диастазорезистентные клетки Купфера, гликогенизированные (вакуолизированные) ядра в перипортальных гепатоцитах, дольчатые липогранулемы, умеренный печеночный сидероз, вовлекающий перипортальные гепатоциты или панацинарные ретикулоэндотелиальные клетки и макронодулярный цирроз, который является конечным результатом МАСГ [11]. Примерно у 22% пациентов МАСГ переходит в цирроз, а у пациентов с тяжелым циррозом может развиваться ГЦК.

- **Рисунок 2.** Номенклатура стеатозной болезни печени, предложенная консенсусом ALEH, AASLD и EASL [6]
 ● **Figure 2.** Steatotic liver disease nomenclature proposed by the ALEH, AASLD, and EASL consensus [6]



* Например, дефицит кислой лизосомальной липазы, болезнь Коновалова – Вильсона, гипобетапопротеинемия и др.

** Вирусный гепатит С, дефицит питания.

Фиброз является важным признаком МАЖБП. На ранних стадиях поражения фиброз начинается с тонкого перисинуоидального отложения коллагеновых волокон в перипортальной зоне. На более поздних стадиях поражения коллагеновые волокна могут окружать гепатоциты. Перипортальный фиброз может прогрессировать как самостоятельно, так и с развитием перипортального фиброза. Стадии фиброза (F1–F4) определяются по системе CRN: F1 – перисинуоидальный/перипортальный фиброз без перегородок, F2 – портальный и центральный фиброз с небольшим количеством перегородок, F3 – мостовидный фиброз, F4 – цирроз.

Развитие стеатоза печени связано с наличием КМФР, в частности абдоминальным ожирением, дислипидемией, гипергликемией, инсулинорезистентностью (ИР) и субклиническим воспалением [4]. Соответственно, самая высокая глобальная совокупная распространенность МАЖБП наблюдается у людей с ожирением (75%, 95% ДИ 71–79%) и СД2 (69%, 95% ДИ 63–74%) [12]. Как уже отмечалось, ожирение и кардиометаболические нарушения способствуют повышению риска развития различных заболеваний: СД2, атеросклероза, ССЗ, ХБП и некоторых злокачественных новообразований [13]. В свою очередь, МАЖБП также независимо связана со схожими коморбидными состояниями.

У пациентов с МАСГ повышен риск развития цирроза и ГЦК. Примерно у 20% таких людей может развиваться декомпенсированный цирроз [14], при этом степень тяжести фиброза печени является важным предиктором неблагоприятных исходов. Так, стадии фиброза F3 (тяжелый фиброз) и F4 (цирроз) были связаны с повышенным риском осложнений со стороны печени и смерти [15]. Причем

у пациентов с СД2 был существенно более высокий риск возникновения печеночной декомпенсации (коэффициент риска (HR) 3,29, 95% ДИ 2,21–4,90) и возникновения ГЦК (HR 7,72, 95% ДИ 2,61–22,87) по сравнению с пациентами без диабета [16]. Основными причинами смерти пациентов с МАЖБП являются ССЗ и злокачественные новообразования. По данным недавнего систематического обзора и метаанализа популяционных исследований, опубликованных в период с 1990 по 2019 г., совокупный показатель смертности от всех причин составил 17,05 (95% ДИ 10,31–28,05) на 1 000 человеко-лет. При этом показатель смертности, обусловленной конкретными причинами, составил 1,75 (95% ДИ 0,58–2,91) для смертности, связанной с заболеваниями печени; 4,21 (95% ДИ 1,94–6,48) – для смертности, связанной с внепеченочными злокачественными новообразованиями; 5,54 – для смертности, связанной с заболеваниями сердца (95% ДИ 2,72–8,35), и этот показатель был самым высоким среди перечисленных [2]. Эти результаты указывают на то, что ИР, нарушенный липидный обмен веществ и субклиническое воспаление, которые являются установленными факторами риска ССЗ, также могут быть основными движущими силами клинических исходов, связанных с МАЖБП.

ПАТОГЕНЕЗ

При МАЖБП накопление липидов в печени, в основном в форме ТГ, является следствием дисбаланса между их поступлением и выведением. Свободные жирные кислоты (СЖК) поступают в гепатоциты из трех основных источников: около 60% от общего пула поступает

в результате липолиза ТГ в жировой ткани, 25% СЖК образуется в гепатоцитах в результате липогенеза *de novo* из пищевых углеводов, около 15% – из пищевых источников. Гипертрофия адипоцитов и ИР, возникающие при ожирении, способствуют активации липолиза и избыточному транспорту СЖК в печень [17], которые представляют собой основной субстрат для синтеза ТГ путем эстерификации. Чрезмерное накопление СЖК в печени запускает каскад негативных процессов, включая липотоксичность [18], дисфункцию митохондриального и эндоплазматического ретикулума [19], активацию сигнальных путей, связанных с метаболизмом и воспалением [20], а также активацию рецепторов, которая будет способствовать воспалению [21]. Повышенное потребление СЖК, глюкозы и фруктозы способствует субклиническому воспалению в жировой ткани и печени, а также ИР в жировой ткани, печени и скелетных мышцах [22]. Не только СЖК, но и промежуточные продукты липогенеза *de novo*, включая диацилглицерол, ответственны за дальнейшее нарушение метаболического гомеостаза [23]. Эти процессы приводят к чрезмерной продукции активных форм кислорода, которые возникают из-за нарушения функции митохондрий [24]. Возникающий в результате клеточный стресс и активация макрофагов напрямую и косвенно активируют фиброгенный ответ в звездчатых клетках печени, что может способствовать прогрессированию цирроза. Эти процессы обуславливают потенциальную эволюцию от простого стеатоза к метаболическому гепатозу [25].

Помимо ИР, гиперинсулинемии и провоспалительной липидной сигнализации, дисрегуляция высвобождения адипокинов и цитокинов из дисфункциональной жировой ткани и воздействие воспалительных медиаторов, обусловленных изменениями в микробиоме кишечника, вызванных вестернезированной диетой, дополнительно усиливают этот патогенный процесс в печени [26].

ДИАГНОСТИКА

Основными предикторами прогрессирования МАЖБП являются фиброз и наличие стеатогепатита. Поскольку биопсия печени инвазивна и не может применяться рутинно, в клинических руководствах рекомендовано использование неинвазивных тестов (НИТ) у лиц с высоким риском (табл. 1) [27].

Индекс фиброза-4 (FIB-4) является наиболее доступным НИТ для оценки выраженного фиброза и может использоваться для мониторинга прогрессирования заболевания [28]. Высокие баллы FIB-4 ($>2,6$) ассоциированы с повышенным риском смертности от всех причин [29]. Однако его точность ограничена в промежуточном диапазоне (1,3–2,67) у пожилых людей и пациентов с СД2 [5]. Шкала NFS (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score) учитывает возраст, уровень глюкозы в крови, индекс массы тела (ИМТ), количество тромбоцитов, уровень альбумина и соотношение аспартатаминотрансферазы/аланинаминотрансферазы (АСТ/АЛТ) [30].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости рекомендовано в качестве инструмента первой

линии для диагностики стеатоза у пациентов с подозрением на МАЖБП, а также для оценки состояния печени и выявления признаков портальной гипертензии у пациентов с установленным диагнозом [31]. К ультразвуковым признакам стеатоза относят диффузную гиперэхогенность паренхимы печени, нечеткость сосудистого рисунка и дистальное затухание эхосигнала [32]. Метод обладает высокой специфичностью (94%) и чувствительностью (85%), однако его точность снижена при ожирении, и для выявления стеатоза требуется накопление жира более 12,5–20%. Несмотря на эти ограничения, УЗИ остается наиболее широко используемым, доступным и приемлемым методом для выявления стеатоза в клинической практике [33].

Виброконтролируемая транзитная эластография (VCTE, FibroScan™) позволяет оценить степень фиброза (жесткость печени, LSM) и стеатоза (контролируемый параметр затухания, CAP) [34, 35]. LSM > 12 кПа свидетельствует о высокой вероятности выраженного фиброза [36, 37]. МР-эластография (МРЭ) обеспечивает сопоставимое с VCTE качество определения стадии фиброза, но ее доступность ограничена [38, 39]. Метод LiverMultiScan, основанный на создании карты «скорректированного T1» (сT1), позволяет оценить воспалительную активность и фиброз, но также имеет ограниченную доступность [40, 41].

Стратегия неинвазивной оценки риска развития выраженного фиброза у лиц с метаболическими факторами риска представлена на рис. 3 [6] и в табл. 3.

ЛЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

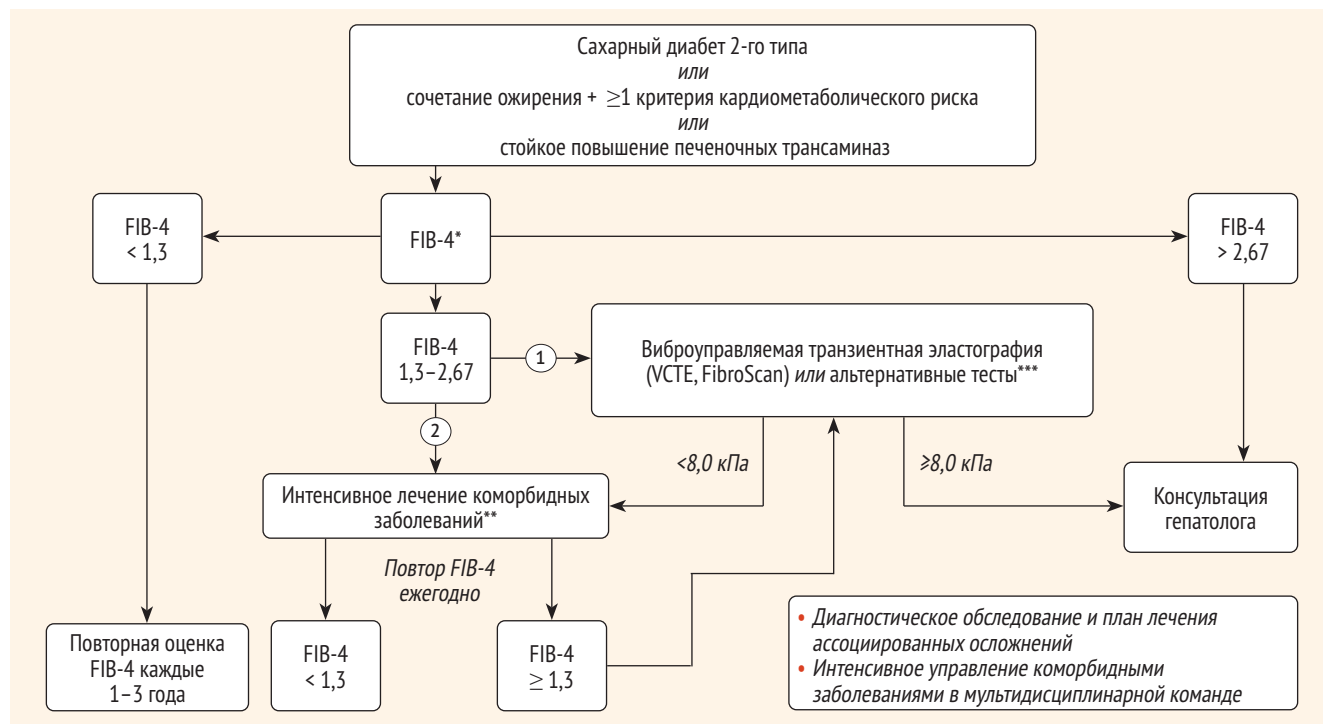
Спектр заболеваний МАЖБП связан с рядом изменений, включая образ жизни, висцеральное ожирение, состояние скелетных мышц, микробиоты кишечника и проницаемости, а также с нарушением регуляции оси «кишечник – печень». Поскольку клиническое течение МАЖБП вариабельно, терапевтические варианты включают как общие, метаболически ориентированные, так и гепатоспецифические.

Немедикаментозная терапия

В клинических испытаниях неоднократно демонстрировалось, что снижение веса, достигаемое за счет ограничения калорийности – как с увеличением физической активности, так и без нее – приводит к улучшению биомаркеров МАЖБП, включая печеночные ферменты, стеатоз, МАСГ и фиброз [42–44]. Строгое интервенционное исследование с гистологическими конечными точками показало, что для уменьшения содержания липидов в печени требуется снижение веса на $\geq 5\%$, для улучшения воспаления – на 7–10% и для снижения степени фиброза – на $\geq 10\%$ [45].

К диетам, эффективным для коррекции МАЖБП, относятся гипокалорийная, низкожировая, низкоуглеводная и средиземноморская. Изокалорийные диеты с высоким содержанием белка уменьшают гепатостеатоз и воспаление у пациентов с СД2 [46]. В масштабном систематическом обзоре и метаанализе было изучено влияние средиземноморской диеты и ограничения калорийности на

- **Рисунок 3.** Стратегия неинвазивной оценки риска развития выраженного фиброза и печеночных исходов у лиц с метаболическими факторами риска или признаками метаболически ассоциированной жировой болезни печени [6]
- **Figure 3.** A strategy for the noninvasive assessment of the risk of developing advanced fibrosis and liver outcomes in individuals with metabolic risk factors or MASLD signs [6]



* Пороговые значения FIB-4 действительны для возраста ≤65 лет (для возраста >65 лет: нижний порог FIB-4 составляет 2,0).

** Например, изменение образа жизни, лечение сопутствующих заболеваний (например, арГПП-1).

*** Например, МРЭ с адаптированными пороговыми.

1,2 – являются вариантами, в зависимости от истории болезни, клинического контекста и локальных возможностей.

- **Таблица 3.** Расчетные индексы для оценки степени фиброза печени

- **Table 3.** Calculated indices for assessing the grade of liver fibrosis

Индекс	Формула расчета	Низкая вероятность фиброза	Выраженный фиброз
FIB-4	$FIB-4 = \text{возраст} \times АСТ / (\text{количество тромбоцитов} \times \sqrt{АЛТ})$ (возраст – в годах, АЛТ и АСТ – в МЕ/л, количество тромбоцитов – в $10^9/\text{л}$) [25]	$\leq 1,30$	$\geq 2,67$
NFS	$NFS = -1,675 + 0,037 \times \text{возраст} + 0,094 \times \text{ИМТ} + 1,13 \times \text{нарушение уровня глюкозы натощак}$ (да = 1, нет = 0) $+ 0,99 \times АСТ/АЛТ - 0,013 \times \text{количество тромбоцитов} - 0,66 \times \text{альбумин}$ (возраст – в годах, ИМТ – в $\text{кг}/\text{м}^2$, АСТ и АЛТ – в Ед/л, количество тромбоцитов – в $10^9/\text{л}$ и альбумин – в г/дл) [27]	$< -1,455$	$> 0,676$

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ИМТ – индекс массы тела.

пациентов с МАЖБП. Оба варианта диеты способствовали уменьшению гепатостеатоза и повышению жесткости печени, при этом наблюдалась зависимость между степенью ограничения калорийности и положительным эффектом в отношении функции печени и снижения веса [44].

Средиземноморская диета имеет дополнительную ценность для снижения содержания липидов в печени и улучшения кардиометаболического здоровья, а также ее легче соблюдать в долгосрочной перспективе [47, 48]. В метаанализе наблюдательных исследований и клинических испытаний она неоднократно демонстрировала свою эффективность в улучшении здоровья печени и сердечно-сосудистой системы [49, 50], даже без потери веса. Средиземноморская диета характеризуется высоким потреблением оливкового масла, овощей, фруктов, орехов и семян,

бобовых, цельного зерна, рыбы и морепродуктов. Кроме того, она предполагает низкое потребление сахара и рафинированных углеводов, насыщенных жиров, ультраобработанных продуктов, а также красного и переработанного мяса, которые связаны с риском МАЖБП в наблюдательных исследованиях [51–54].

Несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и метаанализов продемонстрировали, что физические упражнения, даже без диетических вмешательств или значительной потери веса, снижают стеатоз печени у людей с МАЖБП [55]. Физические упражнения улучшают качество жизни, кардиореспираторную выносливость, уменьшают висцеральный жир и улучшают мышечную массу и функцию даже при запущенном заболевании печени [56, 57]. Кроме того, несколько

наблюдательных исследований продемонстрировали, что регулярная повышенная физическая активность связана со снижением риска развития фиброза печени (оцененного с помощью неинвазивных маркеров), цирроза, смертности от всех причин [58–60] и ГЦК [61]. Предпочтительным является сочетание аэробных и силовых тренировок [62]. Аэробная активность (30–60 мин) в большинстве дней недели может привести к небольшой потере веса и жира, улучшению кардиометаболических показателей, поддержанию безжировой массы во время снижения веса и поддержанию веса после его снижения [63].

Медикаментозная терапия

Хотя влияние изменений образа жизни на МАЖБП неоспоримо, достичь устойчивых результатов при контроле веса только за счет коррекции питания и физических упражнений крайне сложно [64]. В последние десятилетия было разработано и протестировано множество препаратов, воздействующих на различные аспекты патогенеза МАЖБП. Были определены различные биологические мишени в зависимости от стадии развития и прогрессирования заболевания, при этом особое внимание уделялось гистологически охарактеризованным патотипам заболевания, варьирующимся от стеатоза до воспаления и фиброза.

Противодиабетические препараты

Применение противодиабетических препаратов, направленных преимущественно на противодействие ИР у лиц со стеатозом печени, показало неоднозначные результаты.

Пиоглитазон – тиазолидиндион, который активирует рецептор, активируемый пролифератором пероксисом (PPAR) γ , улучшает гистологические характеристики стеатогепатита [65–68], без явного влияния на регрессию фиброза даже после длительной (3-летней) терапии [67]. Препарат оказывает благотворное влияние на чувствительность к инсулину, гликемический контроль, липиды сыворотки, а также способствует профилактике сердечно-сосудистых событий у лиц с СД2 [69, 70], но профиль побочных эффектов (увеличение веса, отеки стоп, гемодилюция, потеря костной массы у женщин в постменопаузе и возможный риск рака мочевого пузыря) ограничил его использование в терапии МАЖБП. Препарат также не рекомендуется пациентам с хронической сердечной недостаточностью [71]. Метаанализ показал отношение шансов (ОШ) 3,65 (95% ДИ 2,32–5,74) для разрешения МАСГ и ОШ 10,17 (95% ДИ 2,8–36,5) для улучшения при выраженном фиброзе (стадии F3–F4) по сравнению с контрольными группами [72]. В американском практическом руководстве по лечению МАСГ указано, что пиоглитазон можно использовать для лечения пациентов с МАСГ, подтвержденным биопсией, с СД2 или без него [10]. В европейских рекомендациях по лечению МАЖБП указано, что пиоглитазон безопасен для использования у взрослых с МАСГ без цирроза, однако, учитывая отсутствие надежных доказательств гистологической эффективности при стеатогепатите и фиброзе печени в крупных исследованиях фазы 3, пиоглитазон нельзя рекомендовать в качестве терапии, направленной на МАСГ [5].

Фармакологическое действие *метформина* на накопление и метаболизм жира в печени до сих пор изучено

недостаточно, а применение метформина для лечения стеатоза и стеатогепатита является спорным ввиду противоречивых результатов [73]. Основным эффектом метформина является подавление глюконеогенеза, что приводит к снижению продукции глюкозы печенью [74]. После приема пищи метформин повышает чувствительность к инсулину и усиливает утилизацию глюкозы, особенно в скелетных мышцах и печени. Благодаря своему антилипидотическому эффекту метформин снижает концентрацию СЖК – субстрата глюконеогенеза – в сыворотке. У пациентов с впервые выявленным СД2 метформин в течение 2 лет вызывал улучшение индекса стеатоза печени, но усугублял фиброз печени, определяемый по индексу FIB-4 [75]. Однако снижение ИР, уменьшение синтеза жирных кислот, индукция β -окисления митохондриальных жирных кислот, снижение продукции ROS [76] и позитивная модуляция микробиоты кишечника под действием метформина при наличии метаболических нарушений могут значительно улучшить метаболический гомеостаз, особенно у пациентов с СД2 и стеатозом печени [77, 78].

Ингибиторы НГЛТ-2 вызывают глюкозурию, снижают гликемию и уровень инсулина, уменьшают синтез липидов *de novo* в печени [79] и способствуют снижению веса и улучшению метаболизма [80]. Это частично отвечает за косвенное снижение накопления липидов в печени, поскольку НГЛТ-2 не экспрессируется в печени [81]. В ряде исследований были задокументированы полезные эффекты ингибиторов НГЛТ-2 на стеатоз печени (включая фиброз), хотя большинство данных было получено у пациентов с СД2 или в исследованиях с ограниченным числом участников [82]. Дапаглифлозин снижает накопление липидов в печени без существенного влияния на чувствительность к инсулину. Метаанализ 7 исследований, проведенных с помощью визуализации у пациентов с МАЖБП, получавших дапаглифлозин в дозе 10 мг по сравнению с плацебо или контрольной группой, показал снижение уровней АЛТ и АСТ, однако изменений уровня гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в сыворотке не наблюдалось. Степень ИР, оцененная с помощью гомеостатической модели оценки ИР (НОМА-IR), улучшилась. Хотя уровни общего холестерина повысились при лечении дапаглифлозином, профиль безопасности между группами не показал существенной разницы [83].

Систематический обзор исследований ингибиторов НГЛТ-2, проведенный в 2022 г., показал, что их применение было связано со снижением содержания жира в печени, уровней аминотрансфераз, массы тела и гликированного гемоглобина (HbA1c) [84]. Крупномасштабное популяционное исследование, проведенное в Южной Корее, также показало снижение частоты неблагоприятных печеночных исходов у пациентов, получавших ингибиторы НГЛТ-2, по сравнению с теми, кто получал сульфонилмочевину [85]. Эти данные указывают на то, что ингибиторы НГЛТ-2 могут быть эффективны при лечении МАЖБП, вероятно, за счет их способности снижать уровень глюкозы и массу тела. Тем не менее также накапливаются данные, показывающие, что ингибиторы НГЛТ-2 могут напрямую уменьшать воспаление, вызывать кетогенез, увеличивать выработку глюкагона и повышать уровень адипонектина [86].

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

Два клинических испытания исследовали эффективность агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – лираглутида и семаглутида (оба препарата одобрены для лечения СД2 и ожирения) – в терапии МАСГ с фиброзом, с анализом результатов гистологии печени. В небольшом исследовании фазы 2 лечение подкожным введением 1,8 мг лираглутида 1 раз в день в течение 48 нед. привело к разрешению МАСГ у 9 (39%) из 23 пациентов в группе лираглутида по сравнению с 2 (9%) из 22 в группе плацебо (относительный риск – 43, 95% ДИ 1,0–17,7). В группе лираглутида не наблюдалось улучшения фиброза, но наблюдалась более низкая скорость его прогрессирования. Снижение массы тела и уровня HbA1c было более выраженным в группе лираглутида, в то время как изменение ИР (оцениваемое с помощью модели гомеостаза) не различалось между группами [87]. В более крупном исследовании фазы 2 с семаглутидом у 320 пациентов с МАСГ и фиброзом печени стадии F1–F3 (легкий, умеренный и тяжелый фиброз) лечение семаглутидом подкожно в дозе 0,1 мг, 0,2 мг или 0,4 мг в сутки в течение 72 нед. привело к значительно более высокой доле пациентов с разрешением МАСГ без ухудшения фиброза, чем в группе плацебо (40, 36 и 59% пациентов, получавших дозу 0,1 мг, 0,2 мг или 0,4 мг в сутки соответственно, по сравнению с 17% в группе плацебо). Улучшение стадии фиброза печени без ухудшения МАСГ в этом исследовании не было обнаружено [88]. Три клинических испытания изучали эффективность семаглутида. Исследование фазы 2 с применением 2,4 мг семаглутида 1 раз в неделю в течение 48 нед. у 71 пациента с МАСГ и циррозом показало снижение содержания жира в печени, но не привело к более выраженному улучшению фиброза печени на одну стадию или более без ухудшения МАСГ по сравнению с плацебо [89]. Также не было выявлено значимых различий между группами по доле пациентов, у которых наблюдалось разрешение МАСГ. Снижение массы тела (–8,83% в группе семаглутида против –0,09% в группе плацебо) и уровня HbA1c было более выраженным при применении семаглутида по сравнению с плацебо. В промежуточном анализе 800 из 1 200 пациентов с МАСГ и фиброзом стадий F2 или F3, участвовавших в продолжающемся исследовании фазы 3, еженедельное лечение семаглутидом 2,4 мг в течение 72 нед. привело к статистически более высокой доле пациентов с разрешением МАСГ без ухудшения фиброза печени, чем в группе плацебо (63% пациентов, получавших семаглутид, по сравнению с 34% в группе плацебо). Лечение семаглутидом также привело к статистически более высокой доле пациентов с улучшением фиброза печени без ухудшения МАСГ (37% пациентов, получавших семаглутид, по сравнению с 23% в группе плацебо) [90].

Двойные агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида

Тирзепатид, коагонист рецепторов глюкозозависимого инсулиноотропного полипептида (ГИП) и ГПП-1, одобрен для лечения СД2 и ожирения. Благоприятные метаболические эффекты тирзепатида, не зависящие от потери веса,

включают усиление секреции инсулина и окисление липидов, вызванное секрецией глюкагона. Наиболее важным является то, что агонизм рецепторов ГИП в жировой ткани, как полагают, увеличивает запас липидов в белой жировой ткани, тем самым уменьшая эктопическое отложение липидов в других органах, таких как скелетные мышцы и печень, – процесс, который зависит от инсулинемии [91]. В исследовании фазы 2 с участием 190 пациентов с МАСГ и фиброзом стадии F2 или F3 (умеренной или тяжелой) подкожное введение тирзепатида 1 раз в неделю в дозах 5 мг, 10 мг или 15 мг в течение 52 нед. привело к статистически значимому разрешению МАСГ без ухудшения фиброза у 44% пациентов группы 5 мг, 56% группы 10 мг и 62% группы 15 мг по сравнению с 10% в группе плацебо [92]. Аналогично, улучшение по крайней мере на одну стадию фиброза без ухудшения МАСГ было обнаружено у 55% пациентов группы 5 мг, 51% группы 10 мг и 51% группы 15 мг по сравнению с 30% в группе плацебо. Однако изменение фиброза не было скорректировано для множественных сравнений.

Препараты с гепатотропным эффектом

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – это натуральная желчная кислота с широким спектром гепатопротекторных эффектов, включая антиоксидантные, иммуномодулирующие и антиапоптотические свойства. Она способствует снижению содержания липидов в гепатоцитах, уменьшению воспаления и профилактике прогрессирования фиброза [93, 94]. В плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 126 пациентов с морфологически подтвержденным МАСГ, терапия высокими дозами УДХК (28–35 мг/кг/сут) приводила к выраженному снижению уровней АЛТ, γ -ГТ, содержания глюкозы в сравнении с плацебо через год лечения; было установлено уменьшение степени выраженности фиброза с помощью методики FibroTest при практическом отсутствии изменений в плацебо-группе [95].

Проспективное исследование на 30 пациентах без СД, гипертензии или гиперлипидемии с подтвержденным МАСГ методом биопсии показало снижение уровней трансаминаз, повышение значений липопротеинов высокой плотности ($42,9 \pm 7,1$ против $45,5 \pm 9,8$; $p = 0,037$) и аполипопротеина (Апо) А1 ($127,6 \pm 17,7$ и $135,9 \pm 22,2$; $p = 0,02$) при приеме УДХК в дозе 15 мг/кг/день в течение 6 мес. Соотношение Апо В/А1 имело тенденцию к снижению. Значительно уменьшилась толщина интимы сонных артерий ($0,56 \pm 0,15$ и $0,47 \pm 0,12$; $p = 0,001$) [24]. В систематическом обзоре и двух метаанализах также было показано, что применение УДХК приводит к снижению сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и ГГТ и уменьшает стеатоз печени [96–97].

Витамин Е является жирорастворимым витамином, действующим как поглотитель пероксильных радикалов с антиоксидантными, противовоспалительными и антиапоптотическими свойствами. Он снижает липогенез *de novo* и, следовательно, способствует снижению содержания липидов в печени. Исследования «случай – контроль» показали, что у лиц с МАСГ и мостовидным фиброзом или циррозом длительное воздействие витамина Е связано со снижением риска смерти, необходимости трансплантации

и печеночной декомпенсации [98]. В самом крупном на сегодняшний день РКИ добавление витамина Е (800 МЕ ежедневно в течение 2 лет) у лиц с МАСГ без диабета привело к улучшению как стеатоза, так и активности заболелания, что подтверждалось снижением уровня печеночных ферментов [99]. В менее крупных исследованиях предполагалось снижение уровней печеночных ферментов, однако в настоящее время отсутствуют четкие данные об улучшении фиброза, а также не проводилось крупных исследований фазы 3.

Эссенциальные фосфолипиды

Клеточные мембраны печени на 65% состоят из фосфолипидов, что определяет возможность производить новые клеточные мембраны и осуществлять регенерацию ткани. Основная фракция эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) представлена фосфатидилхолином, являющимся основным компонентом биологических мембран. Попадая в организм, фосфатидилхолин восстанавливает целостность мембран пораженных клеток печени и активирует расположенные в мембране фосфолипид-зависимые ферменты, нормализуя тем самым проницаемость и усиливая дезинтоксикационный и экскреторный потенциал клеток печени.

ЭФЛ рекомендуются в качестве поддерживающей терапии, т. к. при МАЖБП, особенно МАСГ, уровни полиненасыщенного фосфатидилхолина ниже по сравнению со здоровыми людьми, что влияет на функцию клеток печени [100, 101]. Эссенциале Форте Н – лекарственный препарат, содержащий обезжиренные, обогащенные фосфолипиды, извлеченные из соевых бобов. Он содержит 72–96% 3-*sn*-фосфатидилхолин (также известный как ЭФЛ) и способствует нормализации липидного и белкового обмена, улучшению детоксикационной функции печени, восстановлению клеточной структуры и замедлению образования соединительной ткани¹ [102, 103]. Эффективность ЭФЛ при патологиях печени изучалась в ряде исследований при различных патологиях печени, таких как стеатоз (вызванный МАЖБП или заболеваниями печени, связанными с алкоголем), цирроз, молниеносный гепатит, токсическое поражение печени, а также острый и хронический вирусный гепатит [103, 105]. Несколько рандомизированных контролируемых клинических испытаний были сосредоточены на эффектах ЭФЛ при лечении МАЖБП [105]. Эффективность ЭФЛ в снижении стеатоза была продемонстрирована в РКИ на основе УЗИ, компьютерной томографии и гистологических исследований печени [106, 107]. E. Sas et al. провели 7-летнее исследование эффективности ЭФЛ у пациентов с МАСГ и СД2. Терапию диетой и метформином (1 000 мг/сут) получали 215 больных, из них 178 пациентов дополнительно принимали Эссенциале Форте Н (1 368 мг/сут). В группе, получавшей метформин и ЭФЛ, к окончанию лечения была достигнута достоверная динамика содержания АЛТ, АСТ и ГГТ. В группе монотерапии метформином отчетливых изменений печеночных ферментов в результате лечения не отмечалось. Морфологическое исследование печени и определение серологических маркеров фиброза с использованием тест-системы Fibromax выявили отчетливое

прогрессирование стеатоза и фиброза в группе монотерапии метформином, тогда как у пациентов, получавших комбинированную терапию, такие изменения не наблюдались. Авторы пришли к выводу о высокой эффективности применения ЭФЛ в сочетании с метформином для пролонгированного лечения МАСГ у лиц с СД2 [106].

В недавнем исследовании MANPOWER изучалось влияние ЭФЛ в качестве дополнительной терапии наряду со стандартным лечением у пациентов с впервые диагностированной МАЖБП, у которых также имелось по крайней мере одно из следующих сопутствующих состояний: избыточный вес/ожирение, гипертония, СД2 и/или гиперхолестеринемия. Большинство (99,8%) пациентов получили ЭФЛ. После 24 нед. лечения наблюдались значительные улучшения эхогенности печени (у 68,3% пациентов) и структуры печени (у 42,7%) по сравнению с исходным уровнем [107].

Согласно результатам ретроспективного обсервационного исследования RELIEF, применение ЭФЛ у пациентов с МАЖБП в Китае было ассоциировано со статистически значимым снижением индекса фиброза FIB-4 через 24 нед. лечения по сравнению с контрольной группой, не получавшей гепатопротекторную терапию ($-0,12 \pm 0,62$ против $+0,11 \pm 0,50$; $p = 0,034$), что указывает на потенциальный благоприятный эффект ЭФЛ в отношении снижения риска прогрессирования фиброза. Кроме того, терапия ЭФЛ достоверно снижала уровень АСТ через 12 нед. и демонстрировала тенденцию к снижению АЛТ. Также было зафиксировано значимое улучшение некоторых параметров липидного обмена (снижение уровня липопротеинов низкой плотности через 12 нед.) и уровня общего билирубина [108].

Перспективы медикаментозной терапии МАЖБП

Наряду с препаратами, принятыми современными клиническими рекомендациями для терапии МАЖБП (такими, как пиоглитазон, витамин Е или УДХК), разрабатываются все больше вариантов персонализированной терапии, направленных на различные звенья патогенеза МАЖБП. В настоящее время многие из этих препаратов проходят клинические испытания.

Тройные агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 / глюкозозависимого инсулиотропного полипептида / глюкагона

Ретатрутид и эфоципегтрутид изучаются в качестве методов лечения ожирения в ранних исследованиях МАСГ. Результаты биопсии печени пока недоступны, но в исследовании фазы 2а с участием 98 пациентов лечение ретатрутидом в течение всего 24 нед. привело к среднему относительному изменению содержания жира в печени по сравнению с исходным уровнем: $-42,9\%$ (1 мг), $-57,0\%$ (4 мг), $-81,4\%$ (8 мг), $-82,4\%$ (12 мг) и $+0,3\%$ в группе плацебо (все значения $p < 0,001$ по сравнению с плацебо). Нормализация содержания жира в печени ($<5\%$ жира в печени по протонной плотности жировой фракции) наблюдалась у 27% пациентов в группах лечения 1 мг, 52% в группах лечения 4 мг, 79% в группах лечения 8 мг и 86% в группах лечения 12 мг по сравнению с 0% в группе плацебо [109].

¹ Essentiale® SmPC, Sanofi, 2023.

Агонисты бета-рецепторов тиреоидных рецепторов (THR-β)

Активация рецептора тиреоидного гормона-β (thyroid hormone receptor beta, THR-β) в печени улучшает уровни циркулирующих липидов за счет модуляции метаболизма печеночных липидов, и этот сигнальный путь был определен как многообещающая цель для лечения МАЖБП и гиперхолестеринемии [110]. Клиническое исследование фазы 3 агониста THR-β резметиром у 966 пациентов показало разрешение МАСГ без ухудшения фиброза у 25,9 и 29,9% пациентов, получавших 80 или 100 мг соответственно, по сравнению с 9,7% участников в группе плацебо. Улучшение фиброза по крайней мере на одну стадию без ухудшения индекса активности МАЖБП наблюдалось у 24,2 и 25,9% в группах 80 мг и 100 мг по сравнению с 14,2% в группе плацебо. Различий в массе тела, уровне HbA1c или ИР между группами резметиром и плацебо не наблюдалось [111]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило резметиром для лечения взрослых с нецирротической МАЖБП с умеренным или выраженным фиброзом печени в сочетании с диетой и физическими упражнениями².

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МАЖБП представляет собой глобальную медико-социальную проблему, тесно связанную с эпидемиями ожирения и СД2. Распространенность заболевания продолжает неуклонно расти, а его последствия включают не только прогрессирующее поражение печени вплоть до цирроза и ГЦК, но и значительное повышение риска ССЗ, ХБП и внепеченочных злокачественных новообразований.

² US Food and Drug Administration. FDA Approves First Treatment for Patients with Liver Scarring Due to Fatty Liver Disease. March 14, 2024. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-patients-liver-scarring-due-fatty-liver-disease>.

Современная стратегия ведения пациентов с МАЖБП требует комплексного подхода, основанного на своевременной диагностике, стратификации риска и персонализированной терапии. Ключевое значение имеют неинвазивные методы диагностики (такие как FIB-4, эластография), позволяющие выявить пациентов с высоким риском фиброза и неблагоприятных исходов.

Краеугольным камнем терапии остается модификация образа жизни, включающая гипокалорийную диету (в частности, средиземноморскую) и регулярную физическую активность, которые способствуют снижению веса и улучшению гистологических параметров печени. Однако достижение устойчивых результатов только за счет коррекции образа жизни часто оказывается затруднительным, что диктует необходимость применения фармакотерапии.

Среди перспективных направлений медикаментозного лечения – препараты, воздействующие на ключевые звенья патогенеза МАЖБП: ИР, липотоксичность и воспаление. Доказанной эффективностью обладают агонисты рецепторов ГПП-1 (семаглутид, лираглутид), двойные агонисты ГИП/ГПП-1 (тирзепатид), агонисты THR-β (резметиром). В качестве поддерживающей гепатопротекторной терапии важное значение имеют ЭФЛ, которые демонстрируют способность уменьшать стеатоз и улучшать функциональное состояние печени, особенно в комбинации с базовой терапией, например, с метформином.

Таким образом, современная тактика лечения МАЖБП эволюционирует в сторону многокомпонентного подхода, сочетающего нефармакологические методы с растущим арсеналом лекарственных средств, направленных на различные мишени. Дальнейшие исследования и клиническая практика будут способствовать оптимизации выбора терапии для улучшения отдаленных прогнозов у пациентов с МАЖБП.

Поступила / Received 30.08.2025
Поступила после рецензирования / Revised 24.09.2025
Принята в печать / Accepted 25.09.2025

Список литературы / References

- Portincasa P, Khalil M, Mahdi L, Perniola V, Idone V, Graziani A et al. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: From Pathogenesis to Current Therapeutic Options. *Int J Mol Sci*. 2024;25(11):5640. <https://doi.org/10.3390/ijms25115640>.
- 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>.
- Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, Hameed B, Crawford PA, Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*. 2020;323(12):1175–1183. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2298>.
- Stefan N, Cusi K. A global view of the interplay between non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(4):284–296. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00003-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00003-1).
- Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratzliff V, Bugianesi E, Francque S et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol*. 2024;81(3):492–542. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.04.031>.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023;79(6):1542–1556. <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000520>.
- Lonardo A, Zheng MH, Eslam M. MASLD vs. MAFLD. A narrative review. *Explor Dig Dis*. 2025;4:100586. <https://doi.org/10.37349/edd.2025.100586>.
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313–1321. <https://doi.org/10.1002/hep.20701>.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116(6):1413–1419. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70506-8](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70506-8).
- Sanyal AJ, Harrison SA, Ratzliff V, Abdelmalek MF, Diehl AM, Caldwell S et al. The Natural History of Advanced Fibrosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis: Data From the Simtuzumab Trials. *Hepatology*. 2019;70(6):1913–1927. <https://doi.org/10.1002/hep.30664>.
- 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>.
- Younossi ZM, Golabi P, Price JK, Owringi S, Gundu-Rao N, Satchi R, Paik JM. The Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis Among Patients With Type 2 Diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(10):1999–2010.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2024.03.006>.
- Bixby H, Benthall J, Zhou B, Di Cesare M, Paciorek CJ, Bennett JE et al. Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature*. 2019;569(7755):260–264. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1171-x>.
- Younossi ZM, Henry L, Isaacs S, Cusi K. Identification of High-Risk Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Endocrinology Clinics. *Endocr Pract*. 2023;29(11):912–918. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.06.012>.
- Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarthy S et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with

- Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1559–1569. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2029349>.
16. Huang DQ, Nouredin N, Ajmera V, Amangurbanova M, Bettencourt R, Truong E et al. Type 2 diabetes, hepatic decompensation, and hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(9):829–836. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00157-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00157-7).
 17. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest*. 2016;126(1):12–22. <https://doi.org/10.1172/JCI77812>.
 18. Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, Darland C et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55(5):1389–1397. <https://doi.org/10.1002/hep.25539>.
 19. Fu S, Watkins SM, Hotamisligil GS. The role of endoplasmic reticulum in hepatic lipid homeostasis and stress signaling. *Cell Metab*. 2012;15(5):623–634. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.03.007>.
 20. Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2014;510(7503):84–91. <https://doi.org/10.1038/nature13478>.
 21. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(11):3015–3025. <https://doi.org/10.1172/JCI28898>.
 22. Di Ciaula A, Baj J, Garruti G, Celano G, De Angelis M, Wang HH et al. Liver Steatosis, Gut-Liver Axis, Microbiome and Environmental Factors. A Never-Ending Bidirectional Cross-Talk. *J Clin Med*. 2020;9(8):2648. <https://doi.org/10.3390/jcm9082648>.
 23. Xia JY, Holland WL, Kusminski CM, Sun K, Sharma AX, Pearson MJ et al. Targeted Induction of Ceramide Degradation Leads to Improved Systemic Metabolism and Reduced Hepatic Steatosis. *Cell Metab*. 2015;22(2):266–278. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.06.007>.
 24. Martínez L, Torres S, Baulies A, Alarcón-Vila C, Elena M, Fabriás G et al. Myristic acid potentiates palmitic acid-induced lipotoxicity and steatohepatitis associated with lipodystrophy by sustaining de novo ceramide synthesis. *Oncotarget*. 2015;6(39):41479–41496. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6286>.
 25. García-Ruiz C, Colell A, Mari M, Morales A, Fernández-Checa JC. Direct effect of ceramide on the mitochondrial electron transport chain leads to generation of reactive oxygen species. Role of mitochondrial glutathione. *J Biol Chem*. 1997;272(17):11369–11377. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.17.11369>.
 26. Bo T, Gao L, Yao Z, Shao S, Wang X, Proud CG, Zhao J. Hepatic selective insulin resistance at the intersection of insulin signaling and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Cell Metab*. 2024;36(5):947–968. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.04.006>.
 27. 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>.
 28. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317–1325. <https://doi.org/10.1002/hep.21178>.
 29. Vieira Barbosa J, Milligan S, Frick A, Broestl J, Younossi Z, Afdhal NH, Lai M. Fibrosis-4 Index as an Independent Predictor of Mortality and Liver-Related Outcomes in NAFLD. *Hepatol Commun*. 2022;6(4):765–779. <https://doi.org/10.1002/hep.21496>.
 30. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846–854. <https://doi.org/10.1002/hep.21496>.
 31. Petzold G. Role of Ultrasound Methods for the Assessment of NAFLD. *J Clin Med*. 2022;11(15):4581. <https://doi.org/10.3390/jcm11154581>.
 32. Ferraioli G, Soares Monteiro LB. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(40):6053–6062. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i40.6053>.
 33. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Gualler E, Clark JM. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. *Hepatology*. 2011;54(3):1082–1090. <https://doi.org/10.1002/hep.24452>.
 34. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease – Where do we stand? *World J Gastroenterol*. 2016;22(32):7236–7251. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i32.7236>.
 35. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;51(2):454–462. <https://doi.org/10.1002/hep.23312>.
 36. Anstee QM, Castera L, Loomba R. Impact of non-invasive biomarkers on hepatology practice: Past, present and future. *J Hepatol*. 2022;76(6):1362–1378. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.03.026>.
 37. Pirmoazen AM, Khurana A, El Kaffas A, Kamaya A. Quantitative ultrasound approaches for diagnosis and monitoring hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Theranostics*. 2020;10(9):4277–4289. <https://doi.org/10.7150/thno.40249>.
 38. Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, Zafarmand MH, Vali Y, Lee JA et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2021;75(4):770–785. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.044>.
 39. 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>.
 40. Andersson A, Kelly M, Imajo K, Nakajima A, Fallowfield JA, Hirschfield G et al. Clinical Utility of Magnetic Resonance Imaging Biomarkers for Identifying Nonalcoholic Steatohepatitis Patients at High Risk of Progression: A Multicenter Pooled Data and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(11):2451–2461.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.09.041>.
 41. Pavlides M, Banerjee R, Sellwood J, Kelly CJ, Robson MD, Booth JC et al. Multiparametric magnetic resonance imaging predicts clinical outcomes in patients with chronic liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(2):308–315. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.009>.
 42. Fernández T, Viñuela M, Vidal C, Barrera F. Lifestyle changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2022;17(2):e0263931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263931>.
 43. Koutoukidis DA, Koshari C, Henry JA, Noreik M, Morris E, Manoharan I et al. The effect of the magnitude of weight loss on non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2021;115:154455. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154455>.
 44. Haigh L, Kirk C, El Gendy K, Gallacher J, Errington L, Mathers JC, Anstee QM. The effectiveness and acceptability of Mediterranean diet and calorie restriction in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr*. 2022;41(9):1913–1931. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.06.037>.
 45. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367–378.e5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>.
 46. Markova M, Pivovarov O, Hornemann S, Sucher S, Frahnw T, Wegner K et al. Isocaloric Diets High in Animal or Plant Protein Reduce Liver Fat and Inflammation in Individuals With Type 2 Diabetes. *Gastroenterology*. 2017;152(3):571–585.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.10.007>.
 47. Kawaguchi T, Charlton M, Kawaguchi A, Yamamura S, Nakano D, Tsutsumi T et al. Effects of Mediterranean Diet in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Semin Liver Dis*. 2021;41(3):225–234. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1723751>.
 48. Yaskolka Meir A, Rinott E, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Rosen P et al. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT PLUS randomised controlled trial. *Gut*. 2021;70(11):2085–2095. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323106>.
 49. Hassani Zadeh S, Mansoori A, Hosseinzadeh M. Relationship between dietary patterns and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(6):1470–1478. <https://doi.org/10.1111/jgh.15363>.
 50. Gepner Y, Shelef I, Komy O, Cohen N, Schwarzfuchs D, Bril N et al. The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. *J Hepatol*. 2019;71(2):379–388. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.04.013>.
 51. Younossi ZM, Zelber-Sagi S, Henry L, Gerber LH. Lifestyle interventions in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(11):708–722. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00800-4>.
 52. He K, Li Y, Guo X, Zhong L, Tang S. Food groups and the likelihood of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2020;124(1):1–13. <https://doi.org/10.1017/S0007114520000914>.
 53. Peng X, Li J, Zhao H, Lai J, Lin J, Tang S. Lifestyle as well as metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: an umbrella review of evidence from observational studies and randomized controlled trials. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):95. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01015-5>.
 54. Liu Z, Huang H, Zeng Y, Chen Y, Xu C. Association between ultra-processed foods consumption and risk of non-alcoholic fatty liver disease: a population-based analysis of NHANES 2011–2018. *Br J Nutr*. 2023;130(6):996–1004. <https://doi.org/10.1017/S0007114522003956>.
 55. Baker CJ, Martinez-Huenchullan SF, D'Souza M, Xu Y, Li M, Bi Y et al. Effect of exercise on hepatic steatosis: Are benefits seen without dietary intervention? A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*. 2021;13(1):63–77. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13086>.
 56. Duarte-Rojo A, Ruiz-Margán A, Montaña-Loza AJ, Macías-Rodríguez RU, Ferrando A, Kim WR. Exercise and physical activity for patients with end-

- stage liver disease: Improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. *Liver Transpl.* 2018;24(1):122–139. <https://doi.org/10.1002/lt.24958>.
57. Abdelbasset WK, Tantawy SA, Kamel DM, Alqahtani BA, Soliman GS. A randomized controlled trial on the effectiveness of 8-week high-intensity interval exercise on intrahepatic triglycerides, visceral lipids, and health-related quality of life in diabetic obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine.* 2019;98(12):e14918. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014918>.
 58. Kim D, Murag S, Cholaneril G, Cheung A, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Physical Activity, Measured Objectively, Is Associated With Lower Mortality in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(6):1240–1247.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.07.023>.
 59. Chun HS, Lee M, Lee HA, Oh SY, Baek HJ, Moon JW et al. Association of Physical Activity With Risk of Liver Fibrosis, Sarcopenia, and Cardiovascular Disease in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2023;21(2):358–369.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.043>.
 60. Henry A, Paik JM, Austin P, Eberly KE, Golabi P, Younossi I et al. Vigorous physical activity provides protection against all-cause deaths among adults patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Aliment Pharmacol Ther.* 2023;57(6):709–722. <https://doi.org/10.1111/apt.17308>.
 61. DiJoseph K, Thorp A, Harrington A, Schmitz KH, Chinchilli VM, Stine JG. Physical Activity and Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2023;68(3):1051–1059. <https://doi.org/10.1007/s10620-022-07601-w>.
 62. Stine JG, Long MT, Corey KE, Sallis RE, Allen AM, Armstrong MJ et al. American College of Sports Medicine (ACSM) International Multidisciplinary Roundtable report on physical activity and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatal Commun.* 2023;7(4):e0108. <https://doi.org/10.1097/HCP.0000000000000108>.
 63. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ.* 2020;192(31):E875–E891. <https://doi.org/10.1503/cmaj.191707>.
 64. Di Ciaula A, Portincasa P. Contrasting obesity: is something missing here? *Intern Emerg Med.* 2024;19(2):265–269. <https://doi.org/10.1007/s11739-024-03559-x>.
 65. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675–1685. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>.
 66. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1176–1184. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.06.047>.
 67. Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2016;165(5):305–315. <https://doi.org/10.7326/M15-1774>.
 68. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland 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>.
 69. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1279–1289. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9).
 70. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2016;374(14):1321–1331. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506930>.
 71. Staels B, Butruille L, Francque S. Treating NASH by targeting peroxisome proliferator-activated receptors. *J Hepatol.* 2023;79(5):1302–1316. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.004>.
 72. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017;177(5):633–640. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.9607>.
 73. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract.* 2022;28(5):528–562. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>.
 74. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* 2017;60(9):1577–1585. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>.
 75. Демидова ТЮ, Измайлова МЯ, Белова МК, Титова ВВ. Новые перспективы междисциплинарного применения метформина в клинической практике врача: роль в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(3):41–47. <https://doi.org/10.15829/2713-0177-2023-3-14>.
 - Demidova TYu, Izmailova MYa, Belova KM, Titova VV. New prospects for the interdisciplinary use of metformin in clinical practice: its role in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(3):41–47. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/2713-0177-2023-3-14>.
 76. Bao J, Zhao Y, Xu X, Ling S. Advances in the Use of Metformin for Liver Disease. *Curr Med Chem.* 2025;32(18):3591–3605. <https://doi.org/10.2174/0109298673274268231215110330>.
 77. Portincasa P, Khalil M, Graziani A, Frühbeck G, Baffy G, Garruti G et al. Gut microbes in metabolic disturbances. Promising role for therapeutic manipulations? *Eur J Intern Med.* 2024;119:13–30. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.10.002>.
 78. Li Y, Liu L, Wang B, Wang J, Chen D. Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Rep.* 2013;1(1):57–64. <https://doi.org/10.3892/br.2012.18>.
 79. Daniele G, Xiong J, Solis-Herrera C, Merovci A, Eldor R, Tripathy D et al. Dapagliflozin Enhances Fat Oxidation and Ketone Production in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(11):2036–2041. <https://doi.org/10.2337/dc15-2688>.
 80. Демидова ТЮ, Измайлова МЯ, Скуридина ДВ. Экстрагликемические эффекты ингибиторов H1LT2 и влияние на HАЖБП, как эффективный путь улучшения кардиоренального прогноза у пациентов СД 2 типа. *FOCUS Эндокринология.* 2023;4(3):62–68. <https://doi.org/10.15829/2713-0177-2023-3-17>.
 - Demidova TYu, Izmailova MYa, Skuridina DV. Extraglycemic effects of NGLT2 inhibitors and effects on NAFLD as an effective way to improve cardiorenal prognosis in patients with type 2 diabetes. *FOCUS. Endocrinology.* 2023;4(3):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/2713-0177-2023-3-17>.
 81. Galli A, Crabb DW, Ceni E, Salzano R, Mello T, Svegliati-Baroni G et al. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit collagen synthesis and hepatic stellate cell activation in vivo and in vitro. *Gastroenterology.* 2002;122(7):1924–1940. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.33666>.
 82. Zachou M, Flevari P, Nasiri-Ansari N, Varytimidiadis C, Kalaitzakis E, Kassi E et al. The role of anti-diabetic drugs in NAFLD. Have we found the Holy Grail? A narrative review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024;80(1):127–150. <https://doi.org/10.1007/s00228-023-03586-1>.
 83. Sun L, Deng C, Gu Y, He Y, Yang L, Shi J. Effects of dapagliflozin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022;46(4):101876. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2022.101876>.
 84. Mantovani A, Byrne CD, Targher G. Efficacy of peroxisome proliferator-activated receptor agonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(4):367–378. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00261-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00261-2).
 85. Jang H, Kim Y, Lee DH, Joo SK, Koo BK, Lim S et al. Outcomes of Various Classes of Oral Antidiabetic Drugs on Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Intern Med.* 2024;184(4):375–383. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.8029>.
 86. Scheen AJ. Beneficial effects of SGLT2 inhibitors on fatty liver in type 2 diabetes: A common comorbidity associated with severe complications. *Diabetes Metab.* 2019;45(3):213–223. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.01.008>.
 87. 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).
 88. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratzliff V et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1113–1124. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395>.
 89. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, Jara M, Kjær MS, Krarup N et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: a randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023;8(6):511–522. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(23\)00068-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(23)00068-7).
 90. Newsome P, Sanyal A, Kliers I, Østergaard L-H, Long MT, Kjær MS et al. Phase 3 ESSENCE trial: semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). In: American Association for the Study of Liver Diseases. *The Liver Meeting. San Diego, California, November 15–19, 2024.* Abstract 5018. Available at: https://www.natap.org/2024/AASLD/AASLD_30.htm.
 91. Campbell JE, Müller TD, Finan B, DiMarchi RD, Tschöp MH, D'Alessio DA. GIPR/GLP-1R dual agonist therapies for diabetes and weight loss-chemistry, physiology, and clinical applications. *Cell Metab.* 2023;35(9):1519–1529. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.07.010>.
 92. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, Vuppalanchi R, Boursier J, Bugianesi E et al. Tirzepatide for Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024;391(4):299–310. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2401943>.

93. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, Ye YF, Zheng L, Yang YD et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:140. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-140>.
94. Simental-Mendía M, Sánchez-García A, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(8):1476–1488. <https://doi.org/10.1111/bcp.14311>.
95. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, Mathurin P, Wartelle-Bladou C, Renou C et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011;54(5):1011–1019. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.08.030>.
96. Ozel Coskun BD, Yucsoy M, Gursoy S, Baskol M, Yurci A, Yagbasan A et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(2):142–149. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000264>.
97. Zhang W, Tang Y, Huang J, Hu H. Efficacy of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2020;29(4):696–705. [https://doi.org/10.6133/apjcn.202012_29\(4\).0004](https://doi.org/10.6133/apjcn.202012_29(4).0004).
98. Lin X, Mai M, He T, Huang H, Zhang P, Xia E, Guo H. Efficiency of ursodeoxycholic acid for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;16(6):537–545. <https://doi.org/10.1080/17474124.2022.2083605>.
99. Vilar-Gomez E, Vuppalanchi R, Gawrieh S, Ghabril M, Saxena R, Cummings OW, Chalasani N. Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. *Hepatology.* 2020;71(2):495–509. <https://doi.org/10.1002/hep.30368>.
100. Puri P, Baillie RA, Wiest MM, Mirshahi F, Choudhury J, Cheung O et al. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2007;46(4):1081–1090. <https://doi.org/10.1002/hep.21763>.
101. Ooi GJ, Meikle PJ, Huynh K, Earnest A, Roberts SK, Kemp W et al. Hepatic lipidomic remodeling in severe obesity manifests with steatosis and does not evolve with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2021;75(3):524–535. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.013>.
102. Dajani AI, Abuhammour A. Agents for the treatment of fatty liver disease: focus on essential phospholipids. *Drugs Ther Perspect.* 2021;37:249–264. <https://doi.org/10.1007/S40267-021-00838-X>.
103. Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdik 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).
104. Gundermann KJ, Gundermann S, Drozdik M, Mohan Prasad VG. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;9:105–117. <https://doi.org/10.2147/CEG.S96362>.
105. Varganova DL, Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Gluud C. Essential phospholipids for people with non-alcoholic fatty liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(4):CD013301. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013301>.
106. Sas E, Grinevich V, Efimov O, Shcherbina N. 1366 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).
107. 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>.
108. Zhou XD, Lonardo A, Pan CQ, Shapiro MD, Zheng MH. Clinical features and long-term outcomes of patients diagnosed with MASLD, MAFLD, or both. *J Hepatol.* 2024;81(4):e157–e159. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.03.039>.
109. Sanyal AJ, Kaplan LM, Frias JP, Brouwers B, Wu Q, Thomas MK et al. Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. *Nat Med.* 2024;30(7):2037–2048. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03018-2>.
110. Sinha RA, Bruinstroop E, Singh BK, Yen PM. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Hypercholesterolemia: Roles of Thyroid Hormones, Metabolites, and Agonists. *Thyroid.* 2019;29(9):1173–1191. <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0664>.
111. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024;390(6):497–509. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309000>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.Ю. Демидова
 Концепция и дизайн исследования – Т.Ю. Демидова
 Написание текста – Т.Ю. Демидова
 Сбор и обработка материала – Т.Ю. Демидова
 Обзор литературы – В.В. Титова
 Анализ материала – А.Н. Левицкая
 Статистическая обработка – М.А. Гёзаян
 Редактирование – В.В. Титова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Т.Ю. Демидова

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatiana Yu. Demidova
 Study concept and design – Tatiana Yu. Demidova
 Text development – Tatiana Yu. Demidova
 Collection and processing of material – Tatiana Yu. Demidova
 Literature review – Victoria V. Titova
 Material analysis – Anastasiya N. Levitskaya
 Statistical processing – Mary A. Gyzalyan
 Editing – Victoria V. Titova
 Approval of the final version of the article – Tatiana Yu. Demidova

Информация об авторах:

Демидова Татьяна Юльевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; t.y.demidova@gmail.com

Титова Виктория Викторовна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; meteora-vica@mail.ru

Левицкая Анастасия Николаевна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; levitskaya.anastasiya@internet.ru

Гёзаян Мэри Артуровна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета Института клинической медицины, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; marygyzalyan26@gmail.com

Information about the authors:

Tatiana Yu. Demidova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; t.y.demidova@gmail.com

Victoria V. Titova, Assistant of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; meteora-vica@mail.ru

Anastasiya N. Levitskaya, Assistant of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; levitskaya.anastasiya@internet.ru

Mary A. Gyzalyan, Assistant of the Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; marygyzalyan26@gmail.com