

Особенности развития и коррекции нарушений липидного обмена у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени

Д.И. Даренский✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Неалкогольная или метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (ЖБП) является одним из самых распространенных неинфекционных заболеваний в мире. В настоящее время накоплено достаточно данных, демонстрирующих тесную взаимосвязь ЖБП и нарушений липидного обмена, приводящую к достоверному прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний. В обзоре отражены современные аспекты диагностики и лечения пациентов с метаболически ассоциированной ЖБП и нарушениями липидного обмена.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, липидснижающая терапия, адеметионин

Для цитирования: Даренский Д.И. Особенности развития и коррекции нарушений липидного обмена у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени. *Consilium Medicum*. 2025;27(10):594–603. DOI: 10.26442/20751753.2025.10.203461

REVIEW

Features of the development and treatment of lipid metabolism disorders in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A review

Dmitry I. Darenskiy✉

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Nonalcoholic or metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is one of the most common noncommunicable diseases in the world. Currently, there is sufficient evidence supporting a close relationship between MASLD and lipid metabolism disorders, leading to a significant progression of cardiovascular diseases. The review addresses the current aspects of diagnosing and treating patients with MASLD and lipid metabolism disorders.

Keywords: fatty liver disease, dyslipidemia, cardiovascular diseases, atherosclerosis, lipid-lowering therapy, ademetionine

For citation: Darenskiy DI. Features of the development and treatment of lipid metabolism disorders in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A review. *Consilium Medicum*. 2025;27(10):594–603. DOI: 10.26442/20751753.2025.10.203461

Введение

Высокая смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) остается одним из главных вызовов для современной медицины. Ожидаемый эффект в снижении смертности и инвалидизации населения пока не достигнут, что заставляет экспертов системы здравоохранения смотреть на данную проблему шире, искать новые возможности и точки приложения в вопросах профилактики и лечения [1].

Одним из ключевых факторов риска развития и быстрого прогрессирования атеросклеротических заболеваний сердца является нарушение липидного (жирового) обмена (ЛО), в то же время ЛО должен рассматриваться как мультидисциплинарная проблема. Причина такого подхода кроется в том, что регуляция ЛО имеет сложную многоступенчатую структуру, в которой участвуют сразу несколько систем: желудочно-кишечный тракт, печень с желчевыводящими путями, поджелудочная железа, система эндокринных желез, центральная нервная система, скелетные мышцы и жировая ткань [2].

Важным звеном в регуляции ЛО является печень. Именно гепатоциты поглощают из крови и расщепляют эфиры холестерина и фосфолипиды, а также синтезируют их. Ключевым моментом в транспорте липидов является образование глобулинов для формирования транспортных молекул (липопротеинов высокой плотности – ЛПВП, низкой – ЛПНП, промежуточной, очень низкой – ЛПОНП). В гепатоцитах происходит превращение избытка углеводов в свободные жирные кислоты (СЖК), которые представляют собой наиболее компактную и энергоэффективную форму запаса энергетического материала. В печени при падении уровня глюкозы в крови происходит катаболизм жирных кислот с превращением их в энергию или кетонные тела, которые могут использоваться как альтернативный источник энергии. Часть эфиров холестерина гепатоциты способны преобразовывать в желчные кислоты, которые затем выделяются с желчью в просвет двенадцатиперстной кишки [2]. В связи с этим любые патологические процессы, затрагивающие печень и желчевыводящие

Информация об авторе / Information about the author

✉ Даренский Дмитрий Иванович – канд. мед. наук, зав. вторым кардиологическим отделением Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова». E-mail: darenskiy.dmitrij@yandex.ru

✉ Dmitry I. Darenskiy – Cand. Sci. (Med.), Chazov National Medical Research Center of Cardiology. E-mail: darenskiy.dmitrij@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1430-7268

пути как ее неотъемлемую часть, могут негативно влиять на обмен жиров [3].

Наиболее распространенным и важным заболеванием в данном контексте является жировая болезнь печени (ЖБП), которая характеризуется патологическим накоплением жировой ткани с развитием окислительного стресса (ОС) и повреждения гепатоцитов. ЖБП по этиологическому принципу разделяется на алкогольную и неалкогольную, а также на криптогенные формы. Неалкогольная ЖБП (НАЖБП) связана с метаболической дисфункцией, при которой более чем в 5% гепатоцитов определяется макровезикулярный стеатоз печени (СП) [4, 5]. Учитывая ключевую роль метаболических нарушений в развитии заболевания, в 2023 г. при формировании дельфийского консенсусного документа предложено заменить термин «неалкогольная» на «метаболически ассоциированная ЖБП» (МАЗБП) [5]. Однако в клинической практике на территории Российской Федерации используется как уже ранее применяемый термин НАЖБП, так и новый – МАЗБП [6].

Современное представление о МАЗБП

Диагноз МАЗБП устанавливается при подтверждении СП и наличии одного и более традиционных факторов кардиометаболического риска [2] при исключении других ведущих причин развития жировой болезни. Факт СП подтверждается чаще всего визуализирующими или гистологическими исследованиями ткани печени.

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра случаи МАЗБП кодируются как K75.8 – другие уточненные воспалительные болезни печени, или K76.0 – жировая печень (дегенерация печени), не классифицированная в других рубриках. В настоящее время отсутствует общепринятая единая классификация МАЗБП. С точки зрения патоморфологических изменений выделяют 2 основных фенотипа (формы) МАЗБП: СП и стеатогепатит (СГ), при этом конечным исходом заболевания является цирроз печени (ЦП).

Лабораторная диагностика

Лабораторное обследование пациентов с МАЗБП включает 2 группы показателей.

Первая группа показателей отражает повреждение гепатоцитов и наличие воспалительного процесса, а также синтетическую функцию печени. К ним относятся аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), щелочная фосфатаза, общий билирубин, глюкоза, триглицериды (ТГ), ЛПНП, альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, мочевины, ферритин, протромбиновый индекс, гамма-глобулин. Изменение данных показателей не позволяет прямо говорить о наличии фиброза печени (ФП). Важно также отметить, что повышение АСТ, АЛТ и ГГТ не позволяет подтвердить с достаточной точностью наличие СГ [7].

Вторая группа показателей является прямым маркером СП и СГ. К таким показателям относятся аминотерминальный пептид проколлагена III типа, гиалуроновая кислота, коллаген I и IV типов, тканевые ингибиторы металлопротеиназ I и II, тканевые металлопротеиназы II и III. Однако их клиническая ценность пока еще требует уточнения, а использование в повседневной практике ограничено ввиду высокой стоимости и сложности интерпретации [7]. Среди запатентованных сывороточных маркеров ФП в настоящее время в России доступен только FibroTest®. Точность данной системы удовлетворительна, однако ее широкое применение в клинической практике ограничено высокой стоимостью и ограниченной доступностью [8, 9].

Инструментальные диагностические исследования

Пациентам с подозрением на МАЗБП в качестве 1-й линии инструментальной диагностики рекомендуется про-

ведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости. Данная методика позволяет определить размеры печени, ее эхогенность как косвенный признак СП, признаки портальной гипертензии, оценить состояние оттока желчи, а также исключить наличие новообразований и оценить проходимость сосудов печени [7]. УЗ-признаками МАЗБП можно считать диффузную гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и (или) подчеркнутость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала [7, 10, 11].

В метаанализе 34 исследований (2815 пациентов с подозрением на заболевание печени) совокупная чувствительность и специфичность УЗИ в выявлении СП составили 85 и 94% соответственно. Основные ограничения УЗИ заключаются в том, что оно может обнаруживать СП только при накоплении жира выше 12,5–20%, а его точность снижена у пациентов с ожирением и зависит от опыта оператора [7]. Тем не менее благодаря простоте, безопасности и доступности УЗИ остается наиболее широко используемым и приемлемым методом выявления СП [7, 10]. Оценка параметра контролируемого затухания (Controlled Attenuation Parameter – CAP) ультразвука применяется в качестве инструмента 2-й линии для подтверждения СП, а также его количественной оценки у пациентов с подозрением на МАЗБП. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, особенно при выявлении СП минимальной и средней степени выраженности. CAP – многообещающий метод для быстрого и стандартизированного выявления СП, однако по количественной оценке он уступает магнитно-резонансной томографии (МРТ) [12].

Проведение МРТ органов брюшной полости с определением протонной плотности фракции жира (Proton Density Fat Fraction – PDFF) или МРТ-PDFF рекомендовано в качестве инструмента 2-й линии для подтверждения СП, а также его количественной оценки пациентам с подозрением на МАЗБП при доступности указанного метода [13]. Метод количественной МРТ-PDFF позволяет оценить количество жира в печени. Наиболее точный результат получают по значению PDFF, которое с высокой точностью соответствует количественному и объемному содержанию жира в печени. Однако высокая стоимость и ограниченная доступность метода лимитируют его использование в широкой клинической практике [7].

Диагностика СГ требует проведения биопсии печени (чрескожной пункционной или лапароскопической) пациентам с НАЖБП и подозрением на неалкогольный СГ (НАСГ) с последующим патологоанатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала печени с целью определения признаков воспаления (СП, баллонной дистрофии, лобулярного воспаления), а также в диагностически неясных случаях. При морфологическом исследовании ткани печени также оценивается степень выраженности СП и ФП [7, 10]. Помимо определения таких характеристик МАЗБП, как наличие СП, стадия ФП, выраженность лобулярного воспаления, биопсия печени в ряде случаев позволяет выявить/исключить другие причины поражения печени.

В 2005 г. на основе консенсуса экспертов-морфологов (CRN) для оценки НАЖБП предложена Шкала оценки активности НАЖБП (NAS – NAFLD activity score), которая является модификацией используемых ранее шкал Brunt, Matteoni 1999 г. и позволяет оценить степень морфологических изменений в баллах (0–8): выраженность СП, внутридолькового (лобулярного) воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и стадию ФП [14]. Данная шкала может использоваться и для оценки эффективности лечения НАЖБП, поскольку позволяет определить достоверность динамики морфологических изменений на фоне лечения за относительно короткий период времени [7, 10].

В отсутствие гистологического исследования ткани печени, но наличия убедительных неинвазивных данных о прогрессирующем течении заболевания допустимо, по мнению ряда экспертов, устанавливать диагноз «вероятный НАСГ» [7, 10].

С целью исключения выраженного ФП и ЦП в широкой клинической практике возможно использование неинвазивных незапатентованных тестов NFS (NAFLD Fibrosis Score – оценка ФП при НАЖБП) и FIB-4 (Fibrosis-4 index – индекс ФП-4) пациентам с НАЖБП. В клинической практике используют следующие пороговые значения для решения вопроса о том, есть ли у пациента с НАЖБП тяжелый ФП или его нет: 1,3 – для FIB-4, -1,455 – для NFS (высокая чувствительность), 3,25 – для FIB-4, 0,676 – для NFS (высокая специфичность). Преимущества NFS и FIB-4 заключаются в их простоте и доступности, относительно высокой точности. Однако отмечен риск получения ложноположительных критериев тяжелого ФП. Кроме того, в 1/3 случаев выставляется неопределенный результат (между верхним и нижним пороговыми значениями) [7, 15]. По мнению экспертов, пожилой возраст также способен снижать точность данных тестов [16]. С целью оценки стадии ФП и исключения выраженного ФП возможно также проведение транзитной эластографии печени пациентам с МАЖБП. Транзитная эластография – наиболее широко применяемое исследование для определения жесткости печеночной ткани с самым большим объемом данных у пациентов с МАЖБП [17].

Актуальность проблемы МАЖБП

По данным крупных регистров и метаанализов, МАЖБП страдают 25–38% взрослых жителей развитых стран, что делает его самым распространенным хроническим неинфекционным заболеванием печени [18–20]. В России эпидемиологию НАЖБП/МАЖБП изучали в нескольких исследованиях. Согласно мультицентровым исследованиям DIREG (2007 г.) и DIREG-2 (2015 г.) среди пациентов амбулаторного звена распространенность НАЖБП в РФ составила 27 и 37,3% соответственно [21, 22]. По данным последнего эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2 (2022 г.), распространенность НАЖБП в России составила 38,5 и 26,6% для мужчин и женщин соответственно [23]. Схожие данные о распространенности НАЖБП в России продемонстрированы и в недавнем метаанализе 5 исследований с общей выборкой 96 680 пациентов [24]. Отдельно стоит отметить, что с каждым годом растет доля МАЖБП как причины развития ЦП и гепатоцеллюлярного рака печени [25, 26].

При детальном анализе коморбидности МАЖБП тесно ассоциирована с различными нозологиями. Так, ожирение встречается у 51,34 и 81,83% пациентов с МАЖБП и НАСГ, сахарный диабет 2-го типа – у 22,51 и 43,63% людей соответственно. Распространенность гиперлипидемии/дислипидемии составила 69,16 и 72,13% среди пациентов с МАЖБП и НАСГ, а артериальной гипертензии – 39,34 и 67,97% соответственно. Метаболический синдром выявляется у 42,54 и 70,65% пациентов с МАЖБП и НАСГ [27]. В российском эпидемиологическом исследовании оценивали меньшее количество показателей: у 76% амбулаторных пациентов с МАЖБП имела место атерогенная дислипидемия, а у 70% – артериальная гипертензия [28].

Отдельно стоит отметить тесную связь МАЖБП с нарушениями углеводного обмена (УО), в том числе сахарного диабета 2-го типа. Как уже описано ранее, печень играет важную роль в утилизации избыточной концентрации глюкозы. Кроме того, в печени происходит утилизация инсулина. Доказано, что инсулинорезистентность в группе практически здоровых лиц в возрасте 30–55 лет с нормальной массой тела (МТ), но с МАЖБП встречалась в 2 раза чаще, чем без МАЖБП [29].

Связь между МАЖБП и ССЗ

Повышенный риск развития ССЗ при МАЖБП продемонстрирован в ряде регистров. Позже эти данные подтверждены в метаанализе, который показал, что риск развития ССЗ у больных с диагностированной МАЖБП был в 2 раза выше по сравнению с группой контроля [30]. При этом в случае развития ФП как исхода МАЖБП отмечено повышение общей смертности на 69%, прежде всего за счет ССЗ [31, 32]. Рост уровня печеночных трансаминаз рассматривается как независимый предиктор прогрессирования ССЗ [33]. Наличие у пациента НАСГ также увеличивает риск ССЗ, при этом степень повышения риска коррелирует с его активностью [34].

Для понимания взаимосвязи заболевания печени и сердечно-сосудистой системы необходима детальная оценка влияния МАЖБП на факторы риска ССЗ. Одной из главных точек соприкосновения ССЗ и МАЖБП является нарушение ЛО, что будет разобрано в следующем разделе. Если говорить об иных маркерах течения атеросклероза, то выявлена прямая связь между МАЖБП и нарушением вазодилатации, повышением кальцификации коронарных артерий и увеличением толщины комплекса интима-медиа сонных артерий [35]. Кроме того, при МАЖБП описаны развитие эндотелиальной дисфункции и снижение уровня эндотелиальных клеток-предшественников, участвующих в ангиогенезе, а также повышение маркеров системного воспаления [36, 37]. На фоне МАЖБП также описано изменение метаболизма левого желудочка с развитием систолической и диастолической дисфункций [38–41]. Перспективной темой научного интереса является изучение эпикардального жира как причины дисфункции миокарда, что при МАЖБП также ассоциировано с ростом концентрации провоспалительных и проатерогенных цитокинов [42]. Обозначенное провоспалительное влияние МАЖБП отражается не только в прогрессии атеросклероза, но и в повышении коагуляционного статуса, что приводит к повышенному риску тромбозов [43].

В развитии системного воспаления при МАЖБП также обсуждается роль микромонов плазматической мембраны – липидных рафтов. В своем составе они содержат гликофосфолипиды и холестерин. Избыток холестерина способствует образованию большого количества липидных рафтов в клеточных мембранах, в том числе и в мембранах эндотелиоцитов. Активация сигнального пути инсулинового рецептора и сигнального пути с участием toll-like-рецепторов, опосредующих секрецию нуклеарного фактора каппа-би, приводит к развитию хронического воспаления и апоптозу [33, 44].

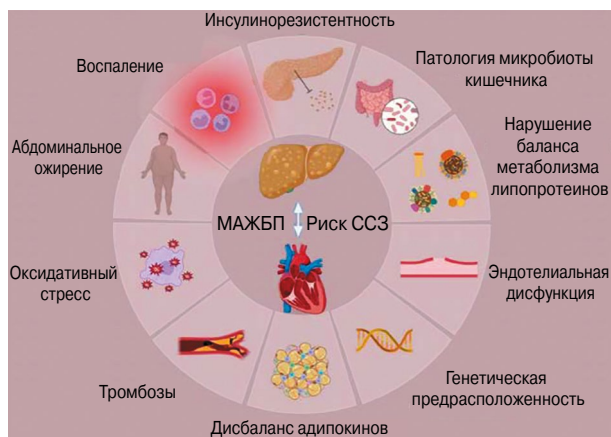
Одним из наименее изученных факторов влияния МАЖБП на течение ССЗ является нарушение кишечной микробиоты. Нарушение «кишечно-печеночной оси» и формирование повышенной кишечной проницаемости приводят к тому, что бактериальные липополисахариды проникают в кровоток, а также происходит активация системного воспалительного ответа. Однако данный вопрос требует дальнейших исследований [45].

Соответственно, общими ключевыми патофизиологическими механизмами МАЖБП и ССЗ являются дислипидемия, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, ОС, системное низкоинтенсивное воспаление, сдвиг адипокинового профиля и нарушение кишечной микробиоты (рис. 1) [46].

Особенности нарушения ЛО при МАЖБП

Дислипидемия у пациентов с МАЖБП характеризуется повышением уровня ТГ ($\geq 1,70$ ммоль/л), ЛПВП и нарушениями в метаболизме жирных кислот. Развитие атерогенной дислипидемии на фоне МАЖБП вызвано сразу несколькими факторами, однако ведущими из них являются:

- 1) гиперпродукция липидов из СЖК в печени;
- 2) инсулинорезистентность [31];

Рис. 1. Патофизиологическая взаимосвязь МАЖБП и ССЗ [43].

3) нарушение адипокинового профиля [47];

4) нарушение синтеза антиатерогенных транспортных липопротеинов и утилизации избыточного количества ТГ и СЖК (рис. 2) [48].

Избыточное количество СЖК в печени ведет к синтезу ТГ в гепатоцитах, которые поступают в кровь в составе ЛПНП и ЛПОНП. Большое количество СЖК, поступающих в гепатоциты, способствует образованию липотоксичных соединений, которые повреждают митохондрии, что ведет к более быстрому окислению СЖК с образованием активных форм кислорода [5, 6, 49]. Повышенная продукция активных форм кислорода запускает окислительный дистресс и последующее воспаление, которые усугубляют процессы атерогенеза.

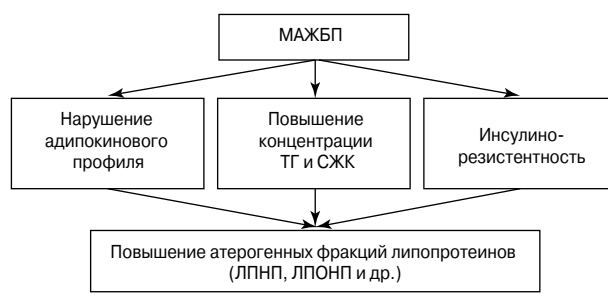
Новым направлением изучения влияния жировой ткани, МАЖБП, в частности на ЛО и течение атеросклероза, является изучение нарушений адипокинового профиля. Адипоциты выделяют целый спектр таких биологически активных веществ, как лептин, адипонектин, резистин, ви-фастин, грелин и др. Однако именно адипонектин оказывает доказанное клинически выраженное влияние на концентрацию липопротеинов крови и скорость прогрессии атеросклеротического поражения сосудов [47, 50–53].

Немедикаментозное лечение

Основным подходом и первым этапом в лечении МАЖБП являются коррекция питания и МТ, физическая нагрузка. Данный подход рассматривается как этиотропный, так как он корректирует основную причину развития заболевания и при этом оказывает положительный эффект на все указанные пути патогенеза.

В систематических обзорах и метаанализах установлено, что физические упражнения уменьшают содержание жира в печени даже в отсутствие значительного снижения МТ [7, 10]. Интенсивные аэробные нагрузки с частотой 2–3 раза в неделю по 30–60 мин на протяжении от полугода способны снизить содержание жира в печени на 24,4% [54]. Аэробные и силовые нагрузки с частотой 3 раза в неделю в течение 12 нед показали в систематическом обзоре уменьшение жира в печени у пациентов с МАЖБП [55]. Аэробные высокоинтенсивные нагрузки достоверно уменьшают содержание жира в печени в сравнении с контролем (лицами с пассивным образом жизни) по данным МРТ [56, 57].

Для эффективного уменьшения содержания жира в печени пациентам, страдающим МАЖБП, рекомендовано уделять аэробной физической активности умеренной интенсивности не менее 150–300 мин в неделю или аэробной физической активности высокой интенсивности не менее 75–150 мин в неделю либо сочетать в течение недели физическую нагрузку средней и высокой интенсивности.

Рис. 2. Основной механизм развития дислипидемии у пациентов с МАЖБП.

Не менее 2 раз в неделю аэробную нагрузку рекомендовано дополнять физической активностью средней или высокой интенсивности (силовыми упражнениями), направленной на все группы мышц [58].

В плане диетического подхода в РФ рассматривается как более традиционный подход в виде диеты №5 «по Певзнеру», так и более современный подход в виде средиземноморского типа питания. Средиземноморский тип питания в качестве основного источника жира предполагает использование оливкового масла, характеризуется употреблением в пищу большого количества овощей, фруктов и орехов, бобовых культур, цельного зерна, рыбы, морепродуктов и, напротив, низким потреблением молочных и мясных продуктов, мяса. Молекулярные механизмы благоприятного воздействия на здоровье человека доказаны для таких компонентов средиземноморского типа питания, как полифенолы, каротиноиды, олеиновая кислота, полиненасыщенные жирные кислоты, пищевые волокна, кверцетин [59]. Приверженность средиземноморскому типу питания снижает риск развития МАЖБП, в частности СГ [60, 61].

Кроме того, недавно полученные результаты метаанализов контролируемых исследований продемонстрировали, что присутствие в рационе пациентов с МАЖБП добавленной (синтетической) фруктозы приводит к значительному увеличению количества жира в печени и повышению АЛТ. Фруктоза перерабатывается в гепатоцитах, повышая липидную дистрофию тканей [62].

Пациентам с уже выявленной МАЖБП рекомендуется воздерживаться от приема любого количества алкоголя. В настоящее время общеизвестным фактом является то, что, помимо кардиометаболических факторов риска, к СП, СГ, ФП приводит и употребление алкоголя в дозах, превышающих 20 и 30 г этанола в сутки для женщин и мужчин соответственно. Алкоголь может выступать дополнительным звеном, потенцирующим прогрессирование МАЖБП [6, 7, 10].

Однако стоит признать, что в реальной клинической практике приверженность пациентов описанной диете оставляет желать лучшего. Даже в прицельно направленных на диетотерапию исследованиях она едва превышает 80% [63], в то время как в крупных исследованиях, посвященных лечению пациентов с МАЖБП, эффективность диетотерапии составляет лишь 30% [64]. Причина низкой приверженности пациентов диете заключается в том, что им необходимо радикально не только ограничить калорийность, но и перестроить качественно все свои пищевые привычки, которые формировались с детского возраста. При этом рекомендованную диету необходимо соблюдать неопределенно долго.

Медикаментозное лечение МАЖБП

Единой схемы фармакотерапии МАЖБП в настоящее время нет. Существует ряд препаратов, ориентированных на разные метаболические пути: регуляцию УО и ЛО, тире-

оидный путь, аутофагию, апоптоз и др. Двумя основными целями терапии МАЖБП являются уменьшение содержания липидов в гепатоцитах и активности воспаления, снижение кардиометаболических рисков пациента.

Для лечения НАЖБП применяют различные лекарственные средства, которые можно условно разделить на 2 группы:

- 1) препараты с гепатотропным эффектом, в том числе с зарегистрированным показанием НАЖБП, некоторые из которых обладают полипотентным действием и одновременно влияют на сердечно-сосудистую систему, ЛО и УО;
- 2) препараты, зарегистрированные для лечения типичных для МАЖБП коморбидных состояний с дополнительным гепатотропным эффектом. К таким препаратам относятся, например, применяемый при лечении ожирения ингибитор желудочно-кишечных липаз орлистат и более современные препараты, в частности агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы дипептидилпептидазы-4. На фоне применения этих препаратов отмечено улучшение отдельных показателей состояния печени: печеночных и функциональных тестов или уменьшение СП, но влияние на ФП не выявлено. Изучение эффекта данных препаратов на течение МАЖБП представляет большой интерес, однако пока рано судить об эффективности [7].

Гепатотропные препараты

Эффективность применения гепатотропных препаратов оценивается прежде всего по динамике уровня АЛТ, а также с помощью неинвазивных методов САР или МРТ-PDFE, с применением неинвазивных методов оценки ФП. В настоящее время в лечении НАЖБП имеются лишь единичные исследования, включающие анализ гистологических данных до и после лечения (парные биопсии), и почти нет работ, оценивающих долгосрочное течение заболевания на основании «твердых» конечных точек. К наиболее распространенным и изученным гепатотропным препаратам относятся адеметионин, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), витамин Е, бициклов, орнитин и эссенциальные фосфолипиды [7].

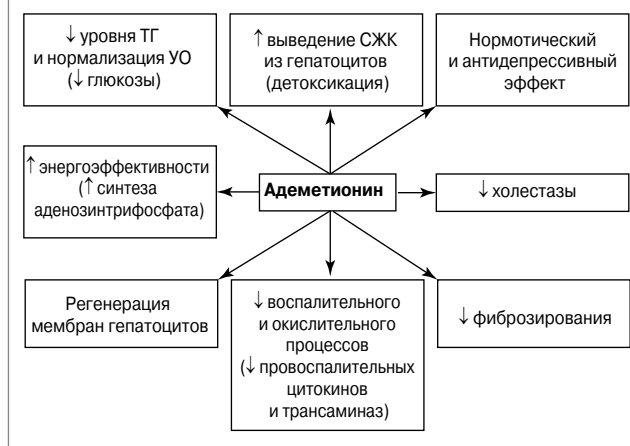
Использование УДХК у пациентов с МАЖБП рекомендовано с целью уменьшения содержания липидов в гепатоцитах, уменьшения воспаления и профилактики прогрессирования ФП. В отечественных рекомендациях по ведению пациентов с НАЖБП данный препарат имеет уровень убедительности рекомендаций В и уровень достоверности доказательств 1 [7].

Однако, по данным отечественного метаанализа, не доказано влияние УДХК при МАЖБП на гистологические и биохимические параметры заболевания [7].

Препарат альфа-токоферола ацетат (витамина Е) показан пациентам с МАЖБП при доказанном прогрессирующем течении заболевания (при ФП F2 и более) для уменьшения выраженности СП и воспаления, замедления прогрессирования заболевания с уровнем убедительности рекомендаций А и уровнем достоверности доказательств 1 [7].

Согласно результатам рандомизированного исследования, витамин Е превышал по эффективности плацебо у пациентов с метаболически ассоциированным СГ по влиянию на СП, воспаление и баллонную дистрофию, но не оказывал значимого воздействия на ФП [65]. По данным метаанализов, витамин Е улучшает лабораторные показатели, снижает гистологические проявления СП и воспаления [66, 67]. Однако использование витамина Е связано с плохим профилем безопасности препарата, так как в ряде метаанализов отмечено повышение смертности от всех причин и геморрагического инсульта [68]. Обсуждается

Рис. 3. Клинические эффекты при использовании адеметионина.



взаимосвязь приема витамина Е с повышением риска развития рака простаты у мужчин [69].

Назначение бициклола рекомендовано пациентам с МАЖБП (НАСГ) с умеренным и выраженным повышением уровня АЛТ для уменьшения активности заболевания с уровнем убедительности рекомендаций В и уровнем достоверности доказательств 1 [7]. По данным метаанализа, который включал 12 исследований с НАЖБП и общий размер выборки 1008 человек, бициклов в качестве монотерапии и в комбинации с другими препаратами оказывал положительное влияние на лабораторные показатели воспалительной активности и ЛО, стимулируя снижение уровня АЛТ, АСТ, ТГ и холестерина [70]. Схожие результаты получены в когортном исследовании с участием 93 человек, когда помимо улучшения лабораторной картины отмечалось и уменьшение признаков ФП и СП [71]. Однако в настоящее время еще не получено достаточных данных, позволяющих уверенно судить об эффективности бициклола и его влиянии на ФП и течение заболевания.

Препарат орнитина имеет более узкое показание и рекомендован пациентам с МАЖБП для коррекции гипераммониемии [7]. Данный препарат уменьшает перекисное окисление липидов, оказывает противовоспалительный эффект и улучшает портальную гемодинамику. В параллельном контролируемом клиническом исследовании 12-недельный курс лечения орнитином в пероральной форме приводил к улучшению лабораторных показателей состояния печени и ее томографических характеристик у пациентов с НАСГ [72].

Молекула адеметионина является многофункциональной (рис. 3) и образуется при взаимодействии метионина и аденозинтрифосфата с помощью фермента метионин-аденозилтрансферазы (MAT) [73, 74]. Адеметионин также играет ключевую роль в реакциях трансметилирования, транссульфурации и аминопропилирования, во время которых метильная группа от адеметионина поступает к различным гормонам, нейромедиаторам, нуклеиновым кислотам, белкам, фосфолипидам и ряду лекарственных препаратов [75]. Процесс метилирования фосфолипидов отвечает за ЛО, влияет на свойство мембран клеток, а также определяет баланс между концентрацией фосфатидилэтаноламина и фосфотидилхолина, соотношение которых играет значимую роль в развитии МАЖБП [76]. При нарушении обмена адеметионина нарушается выведение ЛПОНП, что приводит к увеличению уровня печеночных ТГ. Следствием нарушения экспорта ТГ посредством ЛПОНП становится повышение β -окисления и потребления фосфотидилхолина.

В настоящее время накоплена достаточно большая доказательная база клинической эффективности и высокой

безопасности адеметионина у больных с МАЖБП. В одном из ранних исследований G. Manzillo и соавт. изучали эффективность внутривенного введения оригинального препарата адеметионина в дозе 800 мг/сут в течение 14 дней с последующим переходом на пероральный прием препарата. Согласно полученным результатам, у 60% обследованных отмечено снижение уровня показателей печеночных трансаминаз, более чем у 70% пациентов клиническая симптоматика ослабла или полностью исчезла [77]. В исследовании L. Vergani и соавт., результаты которого опубликованы в 2020 г., доказан позитивный эффект адеметионина на СП и ОС в гепатоцитах и клетках эндотелия. Предположительно, основной клинический эффект достигнут за счет стимулирования поступления СЖК в митохондрии для β -окисления и высвобождения ТГ. Адеметионин также уменьшал накопление липидов и продукцию оксидантов [78].

Плейотропный эффект адеметионина показан и в отечественном исследовании А.Ю. Барановского и соавт., в котором выявлено, что применение адеметионина при МАЖБП способствовало снижению уровня трансаминаз и глюкозы. Кроме того, отмечены уменьшение ультрасонографического СП и нормализация индекса МТ [79]. Применение адеметионина у пациентов с НАСГ привело к снижению уровня АЛТ, АСТ, ТГ, холестерина и нормализации УЗ-картины у 60% обследованных в исследовании L. Baiming [80].

Гистологические признаки холестаза при МАЖБП встречаются в 27,0–30,1% случаев [81]. Вторичный холестаз при МАЖБП указывает на более активное течение болезни [81, 82]. Снижение синтеза эндогенного адеметионина при хронических заболеваниях печени и НАЖБП вносит вклад в развитие внутрипеченочного холестаза посредством уменьшения активности транспортера желчных кислот (Bile Salt Export Pump – BSEP) и нарушения целостности мембран гепатоцитов [83]. Эффективность адеметионина у пациентов с МАЖБП и выраженным холестазом подтверждена в обсервационном исследовании M. Virukalpattigopalratnam и соавт. В исследование включены 250 больных с внутрипеченочным холестазом на фоне МАЖБП. Выявлены значимое снижение уровня печеночных трансаминаз и уменьшение интенсивности симптомов, признаков холестаза [84]. Использование адеметионина у пациентов с МАЖБП в сочетании с синдромом холестаза имеет уровень убедительности рекомендаций В и уровень достоверности доказательств 3 [7].

Эффект перорального двухмесячного курса адеметионина изучен в работе L. Boming. К концу исследования в группе адеметионина в сравнении с контрольной группой, получавшей витамин С, у 51% исследуемых пациентов отмечено снижение уровня ТГ на 30%, общего холестерина – более чем на 20%, а также нормализованы печеночные трансаминазы. Выявлено существенное клиническое улучшение: выраженность кожного зуда уменьшилась, уровень холестерина плазмы крови снизился на 10–20%, содержание ТГ в крови уменьшилось на 20–30% [85].

В клинических рекомендациях по НАЖБП подчеркнуто такое показание адеметионина, как жалобы на слабость/утомляемость [7]. Гепатогенная слабость/утомляемость служит симптомом, влияющим на качество жизни пациентов и ограничивающим выполнение ими рекомендаций по увеличению физической активности. Ряд исследований и многоцентровое проспективное исследование доказали, что прием адеметионина позволяет уменьшить долю пациентов с гепатогенной слабостью/утомляемостью у пациентов с МАЖБП [79, 86]. Отдельно описывается антидепрессивный эффект препарата, что особенно важно у пациентов с печеночной дисфункцией, так как для них весьма характерны расстройства гипотимического характера. При этом увеличение терапии адемети-

онином повышало долю пациентов со снижением этого симптома [87].

В 2012 г. вышел системный обзор по использованию адеметионина при хронических болезнях печени, в котором подчеркивались такие преимущества адеметионина, как хорошая переносимость, минимальные побочные эффекты, отсутствие значимых противопоказаний, а также возможность длительного применения [83]. Если говорить о результатах крупных метаанализов, то по данным самого большого из них (Т. Guo и соавт., 11 рандомизированных клинических исследований), включившего 705 пациентов, адеметионин доказал свою высокую эффективность и безопасность в лечении хронических заболеваний печени [88].

Методы коррекции нарушений ЛО у пациентов с МАЖБП

Коррекция нарушений липидного профиля у пациентов играет важную роль в снижении риска смерти и инвалидизации. У пациентов с НАЖБП и дислипидемией целевые уровни показателей ЛО определяются сердечно-сосудистым риском. При назначении гиполипидемической терапии пациентам с НАЖБП схема лечения и целевые уровни липидов выбираются в соответствии с клиническими рекомендациями «Нарушения липидного обмена». На первом этапе для достижения целевых значений липидов (ЛПНП и ТГ) рекомендовано назначение статинов (ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента А-редуктазы – ГМГ-КоА) с уровнем убедительности рекомендаций А и уровнем достоверности доказательств 1 [3]. Согласно ряду систематических обзоров и метаанализов ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы имеют хороший профиль безопасности при МАЖБП и способствуют снижению уровня печеночных трансаминаз [89, 90]. В ряде исследований показано, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы у пациентов с НАСГ и дислипидемией приводят к уменьшению СП, воспаления и ФП, однако достоверно судить об этом эффекте затруднительно ввиду малой изученности эффекта [89–91].

При назначении гиполипидемической терапии производится контроль трансаминаз через 8–12 нед от ее начала. Если АЛТ превышает 3 верхние границы нормы, препарат отменяется. У пациентов с НАСГ и исходно повышенными показателями АЛТ вместо верхней границы нормы следует использовать исходный уровень АЛТ [3]. В то же время необходимо учитывать тот факт, что опасение за повреждение печени является одним из главных мотивов отказа в назначении статинов пациентам или отказа от их дальнейшего приема. Даже незначительное исходное превышение уровня печеночных трансаминаз может вызвать немотивированную тревогу врача и пациента.

При недостаточном липидснижающем эффекте статинов пациентам с МАЖБП и дислипидемией рекомендовано присоединение к терапии эзетимиба в дозе 10 мг/сут с уровнем убедительности рекомендаций В и уровнем достоверности доказательств 2 [3]. Эзетимиб блокирует переносчик стеролов (Niemann-Pick C1-Like 1) на апикальной мембране энтероцитов, что снижает всасывание алиментарного холестерина. Комбинация статина с эзетимибом сохраняет благоприятные сердечно-сосудистые эффекты у пациентов с МАЖБП. Метаанализ 6 клинических исследований продемонстрировал, что применение эзетимиба приводило к снижению уровня трансаминаз и ГГТ, уменьшению проявления СП и баллонной дистрофии гепатоцитов, но при этом не способствовало снижению воспаления и ФП [92]. В то же время в другом метаанализе эзетимиб снижал активность СГ, но не влиял на выраженность СП [93]. Данные различия в выводах двух метаанализов могут быть продиктованы малым количеством исследований. Комбинация эзетимиба со статином в открытом рандомизированном исследовании ESSENTIAL

уменьшала содержание жира в печени при оценке методом MPT-PDF [94]. В случае получения данных за развитие ЦП рекомендовано воздержаться от применения эзетимиба (класс В–С по Чайльд–Пью).

В клинических рекомендациях по нарушениям ЛО отдельно оговаривается лечение пациентов с гипертриглицеридемией. Назначение статинов приводит к снижению их уровня, однако оно не всегда достаточно для достижения целевых показателей. Пациентам с МАЖБП и гипертриглицеридемией с целью уменьшения уровня ТГ и СП возможно назначение эйкозапентаеновой кислоты (омега-3-ТГ, включая другие эфиры и кислоты) в дозе 4 г/сут или фибратов [3, 7, 95]. В исследовании REDUCE-IT с участием 8179 пациентов доказано положительное влияние омега-3-кислот в сочетании со статином на «твердые» конечные точки – сердечно-сосудистые события [96]. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании назначение омега-3 в дозе 2,4 г/сут у пациентов с МАЖБП хотя и не влияло на гистологические параметры НАСГ, но снижало уровень ТГ у пациентов по сравнению с плацебо без увеличения серьезных побочных эффектов [97]. В то же время в другом исследовании, в котором содержание жира в печени определяли с помощью магнитно-резонансной спектроскопии, позволяющей точнее оценить содержание жира в печени в целом, показано, что курс комбинацией омега-3-кислот – комбинацией докозагексаеновой кислоты и эйкозапентаеновой кислоты в дозе 4 г/сут – уменьшал содержание жира в печени [95]. По данным метаанализов, омега-3-кислоты могут снизить содержание жира в печени, показатели печеночных ферментов и липидов крови [98–100].

Из группы фибратов пациентам с МАЖБП и гипертриглицеридемией с целью снижения сердечно-сосудистого риска и уровня трансаминаз рекомендуется назначение фенофибрат в дозе 145–200 мг/сут как одного из самых безопасных и изученных представителей класса [3, 101]. Уровень убедительности рекомендаций – С, а уровень достоверности доказательств – 5. Существуют лишь теоретические предпосылки и данные экспериментальных работ, согласно которым фенофибрат может оказывать позитивное влияние на МАЖБП [7]. Крупные исследования по изучению влияния фибратов на МАЖБП не проводили. При назначении фенофибрат в первый год лечения требуется проводить контроль уровня трансаминаз и креатинина каждые 3 мес, а при совместном применении со статинами повышается риск рабдомиолиза [3].

Ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK) являются новейшим средством коррекции ЛО и представляются перспективным препаратом при МАЖБП. В клинической практике из данной группы используются эволокумаб, алирокумаб и инклисиран. Полученные данные говорят о том, что ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 имеют хороший профиль безопасности и могут использоваться даже при печеночной недостаточности. Они могут оказывать благоприятное воздействие на течение МАЖБП, однако качественные исследования пока не выполняли. В небольшом рандомизированном исследовании у 40 пациентов с гетерозиготной семейной гиперлипидемией показано разрешение ранее диагностированных МАЖБП и НАСГ после 1 года лечения эволокумабом или алирокумабом [102]. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной тактики применения этих препаратов у пациентов с МАЖБП.

Как описано ранее, при изучении ряда гепатотропных препаратов из первой группы описан эффект снижения в крови уровня ТГ и ЛПНП/ЛПОНП [80, 86]. В то же время рассмотрение данных препаратов именно как полноценной липидснижающей терапии в настоящее время не обосновано. Хотя в клинических рекомендациях по МАЖБП

в разделе по нарушениям ЛО и оговорено совместное использование стандартной липидснижающей терапии (статинов, эзетимиба и ингибиторов PSK9) в комбинации с такими препаратами, как УДХК, данный препарат не может позиционироваться как полноценная альтернатива липидснижающей терапии и не входит в стандартные схемы лечения дислипидемии [3]. В контексте терапии МАЖБП использование адеметионина представляется наиболее рациональным выбором, так как данная молекула имеет благоприятный профиль безопасности и доказанную клиническую эффективность. Использование адеметионина возможно как перорально, так и внутривенно с дальнейшим переходом на длительный пероральный прием от 1 мес. Следовательно, терапевтическая стратегия при МАЖБП, осложненной дислипидемией, предполагает дифференцированный подход: коррекция нарушений ЛО осуществляется в рамках стандартной гиплипидемической терапии согласно действующим клиническим рекомендациям, в то время как для патогенетического воздействия на печень и купирования сопутствующих астенических проявлений, таких как повышенная утомляемость, может рассматриваться назначение адеметионина, обладающего дополнительным положительным эффектом на данную симптоматику.

Заключение

Основной причиной смерти пациентов с МАЖБП являются ССЗ. Поражение печени вследствие МАЖБП связано с целым каскадом патофизиологических механизмов, повышающих риск развития ССЗ, основным из которых является нарушение ЛО. Применение адеметионина (препарата Гептрал®) позволяет положительно воздействовать на гепатоциты, снижая воспалительный и цитолитический процесс, тем самым оказывая дополнительный липидснижающий и ангиопротективный эффект. Благодаря доказанной эффективности и благоприятному профилю безопасности адеметионин является препаратом выбора для лечения пациентов с МАЖБП, который может использоваться в комбинации с полноценной липидснижающей терапией. В клинической практике кардиологам важно оценить у пациентов с нарушениями ЛО уровень печеночных трансаминаз и значение индекса FIB-4, при необходимости их направляют к смежному специалисту, так как курация больных с МАЖБП требует мультидисциплинарного подхода.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The author declares that he has no competing interests.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Author's contribution. The author declares the compliance of his authorship according to the international ICMJE criteria.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. Бойцов С.А. Резервы снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1052-05 [Boytsov SA. Ways for reducing mortality from cardiovascular diseases: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1052-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202500
2. Merck Manual Professional Version. Overview of Lipid Metabolism. Endocrine and Metabolic Disorders / Lipid Disorders.
3. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации Минздрава России. 2023-2024-2025. 15.02.2023 [Narusheeniia lipidnogo obmena. Klinicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii. 2023-2024-2025. 15.02.2023 (in Russian)].

4. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797-835. DOI:10.1097/HEP.0000000000000323
5. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966-96. DOI:10.1097/HEP.0000000000000520
6. Драпкина О.М., Мартынов А.И., Арутюнов Г.П. и др. Резолюция Форума экспертов «Новые терапевтические горизонты НАЖБП». *Терапевтический архив*. 2024;96(2):186-93 [Drapkina OM, Martynov AI, Arutyunov GP, et al. Resolution of the Expert Forum "New therapeutic horizons of NAFLD". *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(2):186-93 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.02.202648
7. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых. Клинические рекомендации. М. 2022 [Nealkogol'naiia zhirovaia bolezni' pecheni u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. Moscow. 2022 (in Russian)].
8. Mato JM, Corrales FJ, Lu SC, Avila MA. S-Adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function. *FASEB J*. 2002;16(1):15-26. DOI:10.1096/fj.01-0401rev
9. Butterworth RF, Kircheis G, Hilger N, McPhail MJW. Efficacy of L-Ornithine L-Aspartate for the Treatment of Hepatic Encephalopathy and Hyperammonemia in Cirrhosis: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(3):301-13. DOI:10.1016/j.jceh.2018.05.004
10. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402. DOI:10.1016/j.jhep.2015.11.004
11. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, et al. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(30):3361-433. DOI:10.3748/wjg.v24.i30.3361
12. Karlas T, Petroff D, Sasso M, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017;66(5):1022-100. DOI:10.1016/j.jhep.2016.12.022
13. Middleton MS, Heba ER, Hooker CA, et al. Agreement Between Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction Measurements and Pathologist-Assigned Steatosis Grades of Liver Biopsies From Adults With Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2017;153(3):753-61. DOI:10.1053/j.gastro.2017.06.005
14. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53(3):810-20. DOI:10.1002/hep.24127
15. Jiang W, Huang S, Teng H, et al. Diagnostic accuracy of point shear wave elastography and transient elastography for staging hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(8):e021787. DOI:10.1136/bmjopen-2018-021787
16. Sun W, Cui H, Li N, et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. *Hepatol Res*. 2016;46(9):862-70. DOI:10.1111/hepr.12647
17. Диомидова В.Н., Петрова О.В. Сравнительный анализ результатов эластографии сдвиговой волной и транзитной эластографии в диагностике диффузных заболеваний печени. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2013;5:17-23 [Diomidova VN, Petrova OV. Sravnitel'nyi analiz rezul'tatov elastografi s dvigovoi volnoi i tranzitnoi elastografi v diagnostike diffuznykh zabolevaniy pecheni. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naiia diagnostika*. 2013;5:17-23 (in Russian)].
18. Younossi ZM, Henry L. Understanding the Burden of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Time for Action. *Diabetes Spectr*. 2024;37(1):9-19. DOI:10.2337/ds23-0010
19. Chan KE, Koh TJL, Tang ASP, et al. Global Prevalence and Clinical Characteristics of Metabolic-associated Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of 10 739 607 Individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(9):2691-700. DOI:10.1210/clinem/dgac321
20. Jichitu A, Bungau S, Stancescu AMA, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):689. DOI:10.3390/diagnostics11040689
21. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(4):32-8 [Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):32-8 (in Russian)].
22. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(6):31-41 [Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31-41 (in Russian)].
23. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А. 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 [Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, 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 Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3356
24. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313-1 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YA. Prevalence of non-alcoholic fat disease liver in Russian Federation: meta-analysis. *Consilium Medicum*. 2023;25(5):313-1 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2023.5.202155
25. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, et al. Global epidemiology of cirrhosis – aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(6):388-98. DOI:10.1038/s41575-023-00759-2
26. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(4):223-38. DOI:10.1038/s41575-020-00381-6
27. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol*. 2018;69(4):896-904. DOI:10.1016/j.jhep.2018.05.036
28. Вовк И.Е. Неалкогольная жировая болезнь печени как проатерогенное заболевание: диагностика и лечение в общей практике. *Русский медицинский журнал*. 2017;2:68-79 [Vovk EI. Non-alcoholic fatty liver disease as pro-atherogenic disease: diagnosis and treatment in general practice. *RMJ. Medical review*. 2017;2:68-79 (in Russian)].
29. Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Платонова О.Е., Ушакова Т.И. Связь неалкогольной жировой болезни печени с факторами риска развития атеросклероза. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2008;6:8-10 [Roitberg GE, Sharkhun OO, Platonova OE, Ushakova TI. Sviaz' nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni s faktorami riska razvitiia ateroskleroza. *Vestnik Rossiiskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2008;6:8-10 (in Russian)].
30. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. 2011;43(8):617-49. DOI:10.3109/07853890.2010.518623
31. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;343:d6891. DOI:10.1136/bmj.d6891
32. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology*. 2013;57(4):1357-65. DOI:10.1002/hep.26156
33. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010;363(14):1341-50. DOI:10.1056/NEJMr0912063
34. Нелидова А.В., Ливзан М.А., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. Сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольная жировая болезнь печени: связь и патогенетические аспекты фармакотерапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2022;17(6):880-8 [Nelikidova AV, Livzan MA, Nikolaev NA, Krolevets TS. Serdечно-sosudistye zabolevaniia i nealkogol'naiia zhirovaiia bolezni' pecheni: svyaz' i patogeneticheskie aspekty farmakoterapii. *Ratsional'naiia Farmakoterapiia v Kardiologii*. 2022;17(6):880-8 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-12-14
35. Oni ET, Atgaton AS, Blaha MJ, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*. 2013;230(2):258-67. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.052
36. Li N, Zhang GW, Zhang JR, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with progression of arterial stiffness. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;25(2):218-23. DOI:10.1016/j.numecd.2014.10.002
37. Pugh TJ, Kelly MA, Gowrisankar S, et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet Med*. 2014;16(8):601-8. DOI:10.1038/gim.2013.204
38. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology*. 2008;47(1):51-8. DOI:10.1002/hep.21983
39. Hallsworth K, Hollingsworth KG, Thoma C, et al. Cardiac structure and function are altered in adults with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013;58(4):757-62. DOI:10.1016/j.jhep.2012.11.015
40. Bonapace S, Perseghin G, Molon G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(2):389-95. DOI:10.2337/dc11-1820
41. Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8(2):e57183. DOI:10.1371/journal.pone.0057183
42. Iacobellis G, Barbarini G, Letizia C, Barbaro G. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(2):332-6. DOI:10.1002/oby.20624
43. Zheng H, Sechi LA, Navarese EP, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and cardiovascular risk: a comprehensive review. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):346. DOI:10.1186/s12933-024-02434-5
44. Веснина Л.Э. Липидные рафты: роль в регуляции функционального состояния клеточных мембран. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії*. 2013;13(2):5-10 [Vesnina LE. Lipidnye rafty: rol' v regulatsii funktsional'nogo sostoiannia kletochnykh membran. *Aktual'ni problemi sучasnoi meditsini: Visnik ukrains'koi medichnoi stomatologichnoi akademii*. 2013;13(2):5-10 (in Russian)].

45. Janssen A, Grobbee DE, Dendale P. Non-alcoholic fatty liver disease, a new and growing risk indicator for cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(10):1059-63. DOI:10.1177/2047487319891783
46. Цао С., Зольникова О.Ю., Маслеников Р.В., и др. Метаболические профили микробиоты кишечника у пациентов с разными стадиями метаболически ассоциированной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024;34(4):64-74 [Cao X, Zolnikova OYu, Maslennikov RV, et al. Metabolic Profiles of the Gut Microbiota in Patients with Different Stages of Metabolism Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2024;34(4):64-74 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2024-34-4-64-74
47. Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Сыровенко М.И. Роль адипокинов в формировании метаболических нарушений в условиях метаболически-ассоциированной болезни печени (МАЖБП). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2024;(10):168-74 [Livzan MA, Krolevets TS, Syrovenco MI. Role of adipokines in the formation of metabolic disorders in conditions of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2024;(10):168-74 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-218-10-168-174
48. Аметов А.С., Амикишиева К.А., Гурьева И.В. Ведение пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени: взгляд эндокринолога. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2024;13(2):35-46 [Ametov AS, Amikishieva KA, Gur'eva IV. Vedenie patsientov s metabolicheskiy assotsirovannoi zhirovoy bolezniu pecheni: vzglyad endokrinologa. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye.* 2024;13(2):35-46 (in Russian)]. DOI:10.33029/2304-9529-2024-13-2-35-46
49. Ye J, Zhuang X, Li X, et al. Novel metabolic classification for extrahepatic complication of metabolic associated fatty liver disease: A data-driven cluster analysis with international validation. *Metabolism.* 2022;136:155294. DOI:10.1016/j.metabol.2022.155294
50. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med.* 2010;152(2):93-100. DOI:10.7326/0003-4819-152-2-201001190-00008
51. Muse ED, Obici S, Bhanot S, et al. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest.* 2004;114(2):232-9. DOI:10.1172/JCI21270
52. Gencer B, Auer R, de Rekeneire N, et al. Association between resistin levels and cardiovascular disease events in older adults: The health, aging and body composition study. *Atherosclerosis.* 2016;245:181-6. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.004
53. Polyzos SA, Perakakis N, Mantzoros CS. Fatty liver in lipodystrophy: A review with a focus on therapeutic perspectives of adiponectin and/or leptin replacement. *Metabolism.* 2019;96:66-82. DOI:10.1016/j.metabol.2019.05.001
54. Cheng S, Ge J, Zhao C, et al. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver-disease: A randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2017;7(1):15952. DOI:10.1038/s41598-017-16159-x
55. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol.* 2017;66(1):142-52. DOI:10.1016/j.jhep.2016.08.023
56. Hallsworth K, Thoma C, Hollingsworth KG, et al. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Clin Sci (Lond).* 2015;129(12):1097-105. DOI:10.1042/CS20150308
57. Rector RS, Thyfault JP, Morris RT, et al. Daily exercise increases hepatic fatty acid oxidation and prevents steatosis in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;294(3):G619-26. DOI:10.1152/ajpgi.00428.2007
58. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2012;57(1):157-66. DOI:10.1016/j.jhep.2012.02.023
59. Zelber-Sagi S, Salomone F, Mlynarsky L. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms. *Liver Int.* 2017;37(7):936-49. DOI:10.1111/liv.13435
60. Aller R, Izaola O, de la Fuente B, De Luis Román DA. Mediterranean diet is associated with liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Hosp.* 2015;32(6):2518-24. DOI:10.3305/nh.2015.32.6.10074
61. Trovato FM, Martinez GF, Brischetto D, et al. Neglected features of lifestyle: Their relevance in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol.* 2016;8(33):1459-545. DOI:10.4254/wjh.v8.i33.1459
62. Lee D, Chiavaroli L, Ayoub-Charette S, et al. Important Food Sources of Fructose-Containing Sugars and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Nutrients.* 2022;14(11):2846. DOI:10.3390/nu14142846
63. Сасунова А.Н., Гончаров А.А., Морозов С.В., Исаков В.А. Модификация паттернов питания больных неалкогольным стеатогепатитом. *Терапевтический архив.* 2022;94(8):973-7 [Sasunova AN, Goncharov AA, Morozov SV, Isakov VA. Modification of dietary patterns in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2022;94(8):973-7 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.08.201773
64. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367-78.e5. DOI:10.1053/j.gastro.2015.04.005
65. Karedath J, Javed H, Ahsan Talpur F, et al. Effect of Vitamin E on Clinical Outcomes in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Cureus.* 2022;14(12):e32764. DOI:10.7759/cureus.32764
66. Xu R, Tao A, Zhang S, et al. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(3):3924-34.
67. Mazhar U, Yasir M, Saffraz S, et al. Vitamin E and Pioglitazone: A Comprehensive Systematic Review of Their Efficacy in Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Cureus.* 2023;15(8):e43635. DOI:10.7759/cureus.43635
68. Bjelakovic G, Nikolova D, Glud C. Meta-regression analyses, meta-analyses, and trial sequential analyses of the effects of supplementation with beta-carotene, vitamin A, and vitamin E singly or in different combinations on all-cause mortality: do we have evidence for lack of harm? *PLoS One.* 2013;8(9):e74558. DOI:10.1371/journal.pone.0074558
69. Vivarelli F, Canistro D, Cirillo S, et al. Co-carcinogenic effects of vitamin E in prostate. *Sci Rep.* 2019;9(1):11636. DOI:10.1038/s41598-019-48213-1
70. Li H, Liu NN, Peng ZG. Effect of bicyclol on blood biomarkers of NAFLD: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2020;10(12):e039700. DOI:10.1136/bmjopen-2020-039700
71. Пирогова М.Ю., Яковлева С.В., Неумина Т.В., и др. Эффективность и безопасность Бициклола при неалкогольной жировой болезни печени: результаты когортного исследования. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2018;28(4):66-75 [Pirogova IV, Yakovleva SV, Neumina TV, et al. Efficacy and Safety of Bicyclol Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of a Cohort Study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2018;28(4):66-75 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-4-66-75
72. Tian LY, Lu LG, Tang CW, et al. Aspartate-ornithine granules in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: a multiple-dose parallel controlled clinical trial. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2013;21(7):528-32 (in Chinese). DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.07.013
73. Суплотова Л.А., Кульмаметова Д.С., Федорова А.И., и др. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на неалкогольную жировую болезнь печени. *Медицинский Совет.* 2022;(15):83-9 [Suplotova LA, Kulmametova DS, Fedorova AI, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2022;(15):83-9 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701x-2022-16-15-83-89
74. Полухина А.В., Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Хайменова Т.Ю. Адеметионин в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Медицинский Совет.* 2017;(15):104-11 [Polukhina AV, Vinnitskaya EV, Sandler YG, Khaimenova TY. Ademetionine in therapy of non-alcoholic fatty liver disease. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(15):104-11 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701x-2017-15-104-111
75. Mato JM, Lu SC. Role of S-adenosyl-L-methionine in liver health and injury. *Hepatology.* 2007;45(5):1306-32. DOI:10.1002/hep.21650
76. Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (SAME): from the bench to the bedside—molecular basis of a pleiotropic molecule. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(5):1151S-7S. DOI:10.1093/ajcn/76/5.1151S
77. Manzillo G, Piccinino F, Surrenti C, et al. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAME) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Invest.* 2012;4(54):90-100. DOI:10.1007/bf03258369
78. Vergani L, Baldini F, Khalil M, et al. New Perspectives of S-Adenosylmethionine (SAME) Applications to Attenuate Fatty Acid-Induced Steatosis and Oxidative Stress in Hepatic and Endothelial Cells. *Molecules.* 2020;25(18):4237. DOI:10.3390/molecules25184237
79. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2010;1:3-10 [Baranovskii AYu, Raikhel'son KL, Marchenko NV. Primeneniye S-adenozilmetionina (Geptrala®) v terapii bol'nykh nealkogol'nym steatogepatitom. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2010;1:3-10 (in Russian)].
80. Baiming L. Observation of the efficacy of S-adenosylmethionine in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Chinese Hepatology.* 2011;16(5):350-51.
81. Pennisi G, Pipitone R, Grimaudo S, et al. A cholestatic pattern predicts liver outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease.* 2021;53:S27. DOI:10.1016/j.dld.2020.12.069
82. Широкова Е.Н. Внутрпеченочный холестаз при неалкогольной жировой болезни печени: патогенез и роль адеметионина в терапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(2):79-86 [Shirokova YN. Intrahepatic Cholestasis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Role of Ademetionine in Treatment. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(2):79-86 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2023-33-2-79-86
83. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol.* 2012;57(5):1097-109. DOI:10.1016/j.jhep.2012.04.041
84. Virukalpattigopalratnam MP, Singh T, Ravishankar AC. Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. *J Indian Med Assoc.* 2013;111(12):856-9.
85. Boming L. Observation of efficacy of ademetionine for treating non-alcoholic fatty liver disease. *Chinese Hepatol.* 2011;16(4):350-1.
86. Shankar R, Virukalpattigopalratnam MP, Singh T. Heptral® (Ademetionine) in Intrahepatic Cholestasis due to Chronic Non-Alcoholic Liver Disease: Subgroup Analysis of Results of a Multicentre Observational Study in India. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2014;4:S33. DOI:10.1016/j.jceh.2014.02.071
87. Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А. Адеметионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. *Терапевтический архив.*

- 2019;91(2):134-42 [Raikhelson KL, Kondrashina EA. Ademethionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(2):134-42 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000130
88. Guo T, Chang L, Xiao Y, Liu Q. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(3):e0122124. DOI:10.1371/journal.pone.0122124
 89. Zhou H, Toshiyoshi M, Zhao W, et al. Statins on nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of 14 RCTs. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(26):e33981. DOI:10.1097/MD.00000000000033981
 90. Pastori D, Pani A, Di Rocco A, et al. Statin liver safety in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and metanalysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(2):441-51. DOI:10.1111/bcp.14943
 91. Athyros VG, Boutari C, Stavropoulos K, et al. Statins: An Under-Appreciated Asset for the Prevention and the Treatment of NAFLD or NASH and the Related Cardiovascular Risk. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(3):246-53. DOI:10.2174/1570161115666170621082910
 92. Nakade Y, Murotani K, Inoue T, et al. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatol Res*. 2017;47(13):1417-48. DOI:10.1111/hepr.12887
 93. Lee HY, Jun DW, Kim HJ, et al. Ezetimibe decreased nonalcoholic fatty liver disease activity score but not hepatic steatosis. *Korean J Intern Med*. 2019;34(2):296-304. DOI:10.3904/kjim.2017.194
 94. Cho Y, Rhee H, Kim YE, et al. Ezetimibe combination therapy with statin for non-alcoholic fatty liver disease: an open-label randomized controlled trial (ESSENTIAL study). *BMC Med*. 2022;20(1):93. DOI:10.1186/s12916-022-02288-2
 95. Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG, et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome* study. *Hepatology*. 2014;60(4):1211-21. DOI:10.1002/hep.27289
 96. Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, et al. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology*. 2014;147(2):377-84.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2014.04.046
 97. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11-22. DOI:10.1056/NEJMoa1812792
 98. Lee CH, Fu Y, Yang SJ, Chi CC. Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Non-Alcoholic Fatty Liver: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(9):2769. DOI:10.3390/nu12092769
 99. Musazadeh V, Karimi A, Malekhamdi M, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2023;50(5):327-34. DOI:10.1111/1440-1681.13750
 100. Yan JH, Guan BJ, Gao HY, Peng XE. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(37):e12271. DOI:10.1097/MD.00000000000012271
 101. Fernández-Miranda C, Pérez-Carreras M, Colina F, et al. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2008;40(3):200-5. DOI:10.1016/j.dld.2007.10.002
 102. Dimakopoulou A, Sfikas G, Athyros V. PCSK9 administration ameliorates non alcoholic fatty disease in patients with heterozygous familial hyperlipidemia. *Hell J Atheroscler*. 2018;9:12. DOI:10.23803/HJA.V9I2.175.G150

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.09.2025

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.10.2025



OMNIDOCTOR.RU