

Применение комплекса аминокислот, холина и витаминов группы В для улучшения ранней стадии стеатозного заболевания печени, сопряженного с метаболической дисфункцией*

© Natalija Murane¹, Klinta Luize Sprudza², Jelena Ivanova^{2,3}, Polina Zalizko^{✉1-3}

¹Университет Латвии, Рига, Латвия

²Рижский университет им. Паула Страдыня, Рига, Латвия

³Клиника «Оливия», Рига, Латвия

Аннотация

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) стала наиболее распространенной причиной хронических заболеваний печени во всем мире, затронув, по оценкам, 25% населения планеты. До 80% случаев МАЗБП развиваются бессимптомно и могут не сопровождаться биохимическими отклонениями. Это значит, что МАЗБП часто протекает незаметно до появления осложнений, что затрудняет ее раннюю диагностику. Изменение образа жизни, включая изменение рациона питания, регулярную физическую активность и устойчивое снижение веса, – основа лечения МАЗБП. Однако в настоящее время во всем мире все еще не существует универсальной стандартизированной фармакологической терапии МАЗБП, и лечение по-прежнему основывается в первую очередь на изменении образа жизни. Ожидается, что аминокислоты и комплекс витаминов группы В будут эффективны при лечении ранних стадий стеатогепатоза и стеатогепатита, снижая уровень аминотрансфераз и уменьшая накопление жировых клеток в печени.

Данная статья публикуется в журнале *Consilium Medicum* на русском языке с разрешения правообладателей. Исходная статья: Murane N, Sprudza KL, Ivanova J, Zalizko P. Complex of Amino Acids, Choline, and B-Group Vitamins for the Improvement of Early-Stage Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Health*. 2025;17:1252-71. DOI: 10.4236/health.2025.1710083 распространяется на условиях лицензии CC BY 4.0.

Ключевые слова: МАЗБП, МАСП, аминокислоты, витамины группы В

Для цитирования: Murane N, Sprudza KL, Ivanova J, Zalizko P. Применение комплекса аминокислот, холина и витаминов группы В для улучшения ранней стадии стеатозного заболевания печени, сопряженного с метаболической дисфункцией. *Consilium Medicum*. 2025;27(12):784–793. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203494

ORIGINAL STUDY ARTICLE

Complex of amino acids, choline, and B-group vitamins for the improvement of early-stage metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (Translation to Russian)

© Natalija Murane¹, Klinta Luize Sprudza², Jelena Ivanova^{2,3}, Polina Zalizko^{✉1-3}

¹University of Latvia, Riga, Latvia

²Riga Stradins University, Riga, Latvia

³Olivia Clinic, Riga, Latvia

Abstract

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) has emerged as the most common cause of chronic liver disease worldwide, affecting an estimated 25% of the global population. Up to 80% of individuals with hepatic steatosis remain asymptomatic and may show no biochemical abnormalities, meaning that MASLD is frequently silent until complications occur, which makes early diagnosis challenging. Lifestyle modification, including dietary changes, regular physical activity, and sustained weight reduction, is the cornerstone of MASLD management. At present, however, there is still no universally standardized pharmacological treatment for MASLD all over the world, and management continues to rely primarily on lifestyle modification. The amino acids and B-group vitamin complex is expected to be effective in treating the early stage of steatohepatitis and steatohepatitis, reducing aminotransferases levels and decreasing liver fat cell accumulation.

This article is published in the journal *Consilium Medicum* in Russian with the permission of the copyright holders. The original article: Murane N, Sprudza KL, Ivanova J, Zalizko P. Complex of Amino Acids, Choline, and B-Group Vitamins for the Improvement of Early-Stage Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Health*. 2025;17:1252-71. DOI: 10.4236/health.2025.1710083 is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

Keywords: MASLD, MASH, amino acids, B-group vitamins

For citation: Murane N, Sprudza KL, Ivanova J, Zalizko P. Complex of amino acids, choline, and B-group vitamins for the improvement of early-stage metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (Translation to Russian). *Consilium Medicum*. 2025;27(12):784–793. DOI: 10.26442/20751753.2025.12.203494

*Murane N, Sprudza KL, Ivanova J, Zalizko P. Complex of Amino Acids, Choline, and B-Group Vitamins for the Improvement of Early-Stage Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *Health*. 2025;17:1252-71. <https://doi.org/10.4236/health.2025.1710083>

Авторские права © 2025 закреплены за авторами и издательством Scientific Research Publishing Inc.

Оригинал статьи опубликован в *Health* 2025;17:1252-71.

Настоящая статья лицензирована в соответствии с лицензией Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0) (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Введение

Стеатозное заболевание печени, сопряженное с метаболической дисфункцией, ранее называемое неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), в последнее время подверглось переосмыслению. В 2023 г. три крупнейшие международные ассоциации по изучению заболеваний печени предложили заменить термин НАЖБП термином «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЗБП), подчеркнув центральную роль метаболической дисфункции в ее патогенезе [1, 2].

МАЗБП стала наиболее распространенной причиной хронических заболеваний печени во всем мире, затронувшей, по оценкам, 25% населения планеты [3]. Согласно общепринятому определению МАЗБП – это обобщающий термин, охватывающий спектр заболеваний, характеризующихся стеатозом печени с вовлечением более чем 5% гепатоцитов, в контексте метаболических факторов риска, таких как ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД 2), артериальная гипертензия или гипертриглицеридемия, при исключении значительного потребления алкоголя и других хронических заболеваний печени. МАЗБП имеет многофакторный патогенез, включающий генетическую предрасположенность, влияние образа жизни и метаболические нарушения. Чрезмерное накопление липидов в гепатоцитах вызывает липотоксический стресс, который активирует окислительные пути и нижестоящие сигнальные медиаторы. Эти сигналы могут распространяться на соседние клетки через внеклеточные везикулы или пассивную диффузию, вызывая апоптоз или некроз гепатоцитов и способствуя прогрессированию от простого стеатоза к воспалению и фиброзу печени [4, 5]. Эпидемиологические данные подчеркивают растущую клиническую значимость МАЗБП. В исследовании «Глобальное бремя болезней» подчеркивается его быстро возрастающее бремя для здравоохранения и экономики, сопровождающееся ростом показателей смертности и инвалидности во всем мире [6–9]. Как и ожидалось, глобальная распространенность заболевания происходит параллельно с эпидемией ожирения, и по результатам недавнего метаанализа примерно 75% людей с ожирением страдают МАЗБП [10].

МАЗБП охватывает спектр поражений печени от простого стеатоза до его прогрессирующей формы – метаболически ассоциированного стеатогепатита печени (МАСП). Различие между этими стадиями определяется степенью воспаления печени и структурной перестройкой, в частности фиброзом. Раннее выявление прогрессирующего фиброза важно для определения тактики лечения, поскольку у пациентов с этим заболеванием значительно выше риск развития осложнений, таких как гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) и портальная гипертензия, включая варикозное расширение вен пищевода [11–15]. МАЗБП определяется как стеатоз печени при наличии метаболической дисфункции, тогда как МАСП представляет собой прогрессирующее воспалительное и фиброзное заболевание. Переход к МАСП характеризуется гепатоцитарным повреждением, которое определяется по характерным гистопатологическим признакам. К ним относятся лобулярное воспаление, обычно состоящее из смешанного воспалительного инфильтрата CD⁴⁺ и CD⁸⁺ Т-лимфоцитов, агрегатов купферовых клеток, макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов. Определяющий признак – баллонная дистрофия клеток печени, свидетельствующая о серьезном клеточном стрессе и повреждении клеток. К дополнительным признакам могут относиться апоптотические тельца и тельца Мэллори–Денка – эозинофильные внутрицитоплазматические включения, состоящие из неправильно свернутых промежуточных филаментов кератина, убиквитинированных белков и белков теплового шока, что указывает на нарушение целостности цитоскелета. В совокупности эти гистологические изменения сигнализируют о переходе от простого стеатоза к активному, фиброгенному и прогрессирующему заболеванию печени [16–18].

МАЗБП и ГЦК. МАЗБП все чаще рассматривают как основной фактор развития ГЦК и прогнозируют, что во многих регионах мира она станет ее ведущей причиной. Несколько основных факторов риска, включая ожирение, СД 2 и дислипидемию, независимо связаны с канцерогенезом печени. Отличительная особенность МАЗБП и ее прогрессирующей формы, МАСП, – то, что они составляют значительную долю случаев ГЦК, возникающих при отсутствии цирроза. Среди пациентов с циррозом, обусловленным МАЗБП, частоту ГЦК оценивают в 10–15 случаев на 1000 человеко-лет [19]. Механизмы, связывающие МАЗБП с ГЦК, сложны и носят многофакторный характер. Инфильтрация макрофагов в висцеральную жировую ткань способствует хроническому воспалению низкой интенсивности, усугубляет инсулинорезистентность и нарушает липидный гомеостаз, что приводит к накоплению липотоксических липидов, которые способствуют повреждению гепатоцитов посредством окислительного стресса, стресса эндоплазматического ретикулума и активации инфламмосомы. Последствия, включая апоптоз, стойкое воспаление, компенсаторную регенерацию гепатоцитов и фиброгенез, приводят к прогрессированию цирроза и созданию микроокружения печени, способствующего развитию опухолей [20].

Диагностика МАЗБП. Нарушения липидного обмена – основные факторы, вызывающие жировую болезнь печени. До 80% случаев стеатоза печени протекают бессимптомно и могут не сопровождаться биохимическими нарушениями. Это позволяет заключить, что МАЗБП часто протекает незаметно до появления осложнений, что затрудняет раннюю диагностику [21]. Диагноз МАЗБП устанавливают путем подтверждения стеатоза печени с исключением альтернативных этиологий, включая другие хронические заболевания печени, чрезмерное употребление алкоголя (≥ 30 г/сут у мужчин, ≥ 20 г/сут у женщин) и вторичные причины, такие как длительное лечение системными кортикостероидами, метотрексатом или тамоксифеном [22]. В соответствии с текущим консенсусом МАЗБП далее определяется как наличие стеатоза печени, выявленного с помощью сывороточных биомаркеров, методов визуализации или гистологической оценки, в сочетании с хотя бы одним из следующих факторов: избыточный вес или ожирение, СД 2 или метаболическая дисрегуляция. Последняя характеризуется двумя или более аномалиями, включая центральное ожирение, гипертриглицеридемию, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности, артериальную гипертензию, нарушение гликемии натощак, инсулинорезистентность или хроническое воспаление низкой интенсивности [22, 23]. Ультрасонография считается предпочтительным первичным диагностическим инструментом для МАЗБП, поскольку она широкодоступна, безопасна и экономически эффективна. Она надежно выявляет умеренный и тяжелый стеатоз печени, но имеет пониженную чувствительность в случаях легкого стеатоза и у пациентов с ожирением. Несмотря на эти ограничения, ультрасонография в настоящее время рекомендуется в качестве диагностического метода 1-й линии для МАЗБП как в клинической практике, так и в научных исследованиях [24, 25]. Уровни ферментов печени в сыворотке крови часто используются для выявления пациентов с повышенным риском развития прогрессирующих заболеваний, таких как МАСП или фиброз. Однако прогрессирующее заболевание нельзя с уверенностью исключить у определенных групп пациентов, особенно у пациентов с СД 2, даже если уровни ферментов находятся в пределах нормы [26]. После постановки диагноза МАЗБП важнейший клинический вопрос – наличие значительного повреждения печени. Хотя тестирование на аланинаминотрансферазу (АЛТ) обычно проводится у пациентов с хроническим заболеванием печени, уровни АЛТ слабо коррелируют как с МАСП, так и с фиброзом, и более чем у 1/2 пациентов с МАЗБП могут быть значения АЛТ в пределах нормы. В на-

стоящее время не доказано, что какой-либо отдельный биомаркер – достаточно точное средство диагностики МАСП, однако несколько неинвазивных методов оценки фиброза прошли всестороннюю валидацию. Учитывая, что фиброз – гистологическая особенность, наиболее тесно связанная с неблагоприятными исходами, ассоциированными с состоянием печени, в современной практике особое внимание уделяется оценке фиброза как центральному компоненту лечения МАЖБП [27]. Пациентам с аномальными показателями фиброза следует проводить более специфические неинвазивные тесты на фиброз. Специфические тесты на фиброз обычно можно разделить на биомаркеры крови (например, тест Enhanced Liver Fibrosis, FibroTest и FibroMeter) и биомаркеры визуализации [ультразвуковая эластография и магнитно-резонансная эластография (МРЭ)] [25]. Специалисты должны помнить о ситуациях, в которых неинвазивные методы оценки МАЖБП могут быть менее надежными. Индекс Fibrosis-4 и оценка фиброза МАЖБП демонстрируют сниженную чувствительность к прогрессирующему фиброзу у пациентов моложе 40 лет и сниженную специфичность у пациентов старше 65 лет [28]. Кроме того, точность результатов может быть снижена под влиянием негепатических факторов, таких как системное воспаление, сопутствующие метаболические заболевания или тромбоцитопения по другим причинам. К тому же ложноповышенные показатели эластичности печени при ультразвуковом исследовании (УЗИ) или МРЭ могут наблюдаться у пациентов, недавно принимавших пищу, или при таких состояниях, как активный гепатит, билиарная обструкция, застойная сердечная недостаточность или амилоидоз [29]. По этим причинам результаты неинвазивных тестов всегда следует интерпретировать в контексте общей клинической картины, а в случае неопределенности подтверждать с помощью более специфических тестов или биопсии печени. Неинвазивная оценка прогрессирующего фиброза при МАЖБП обычно включает 3 категории инструментов. К клиническим алгоритмам оценки относятся шкала фиброза МАЖБП, индекс Fibrosis-4 и индекс соотношения аспаратаминотрансферазы (АСТ) и тромбоцитов. Также были валидированы диагностические панели на основе сывороточных биомаркеров, такие как тест Enhanced Liver Fibrosis, FibroMeter, FibroTest и HераScore. Часто используемые для этой цели методы визуализации включают транзитную эластографию, МРЭ, визуализацию с помощью акустического импульса радиационной силы и сверхзвуковую эластографию сдвиговой волны [30]. Биопсия печени по-прежнему считается «золотым стандартом» в оценке МАЖБП. Она остается единственным методом, который позволяет последовательно отличить МАЖБП от МАСП и точно определить степень фиброза. Поскольку современные методы визуализации не обладают достаточной точностью для диагностики МАСП, биопсия сохраняет свою ключевую роль в оценке гистологических изменений в печени [15].

Лечение МАЖБП. Изменение образа жизни, включая изменение рациона питания, регулярную физическую активность и устойчивое снижение веса, – основа лечения МАЖБП. Существующие данные показывают, что снижение веса – наиболее эффективный метод лечения для улучшения гистопатологических характеристик заболевания. Достижение и поддержание снижения веса не только способствует регрессии поражения печени, но и снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2. Показано, что снижение веса не менее чем на 10% приводит к ремиссии МАСП и улучшению фиброза как минимум на одну стадию [31].

Фармакологические подходы в лечении МАЖБП. В течение нескольких последних десятилетий тщательно изучены некоторые потенциальные методы лечения МАЖБП или ее поздних стадий. Согласно клиническим рекомендациям European Association for the Study of the Liver (EASL) 2024 г. заболеваемость клиническим и субклиническим гипотире-

озом, по-видимому, выше у лиц с МАЖБП или МАСП по сравнению с контрольной группой того же возраста, а снижение функции щитовидной железы связано с более тяжелыми последствиями. В марте 2024 г. препарат ресметигром одобрен для лечения нецирротического МАСП (в основном фиброза II и III стадии). Ресметигром – это перорально активный агонист рецепторов тиреоидных гормонов с высокой селективностью по отношению к М-рецепторам.

Однако в настоящее время во всем мире не существует универсальной стандартизированной фармакологической терапии МАЖБП, и лечение по-прежнему основывается в первую очередь на изменении образа жизни.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) – это препараты на основе инкретина, используемые для лечения СД 2. Они стимулируют рецепторы ГПП-1, усиливая секрецию инсулина в зависимости от уровня глюкозы. В дополнение к эффекту понижения уровня глюкозы аГПП-1 вызывают клинически значимую потерю веса, в среднем на 3–5 кг, и улучшают чувствительность к инсулину. Рецепторы ГПП-1 идентифицированы как в моделях на животных, так и в гепатоцитах человека, и показано, что их активация снижает стеатоз печени за счет усиления инсулинового сигнала, ослабления липотоксичности и улучшения функции митохондрий [32–35].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) – это новый класс пероральных антидиабетических препаратов, которые снижают уровень глюкозы в плазме крови путем избирательного ингибирования белка НГЛТ-2 в почках. Этот транспортер преимущественно экспрессируется на эпителиальных клетках S1-сегмента проксимального извитого канальца почки, где он опосредует реабсорбцию глюкозы. Блокируя этот путь, иНГЛТ-2 способствуют глюкозурии и тем самым снижают уровень глюкозы в крови независимо от инсулина, обеспечивая эффективный контроль гликемии наряду с дополнительными метаболическими преимуществами [32, 33]. Помимо лечения диабета, иНГЛТ-2 вызывают растущий интерес в лечении МАЖБП, где они могут улучшать стеатоз печени, снижать массу тела и повышать чувствительность к инсулину, причем несколько исследований продемонстрировали благоприятное влияние на содержание жира в печени и метаболические параметры [36–38].

L-орнитин L-аспартат (LOLA) – стабильная соль аминокислот орнитина и аспартата, традиционно используемая для лечения печеночной энцефалопатии благодаря своим свойствам понижать уровень аммиака. Данные клинических испытаний в настоящее время показывают, что LOLA также оказывает гепатопротекторное действие у пациентов с МАЖБП и МАСП. Сообщаемые преимущества включают снижение уровня аминотрансфераз в сыворотке, особенно АЛТ, снижение уровня триглицеридов и улучшение соотношения поглощения КТ печени и селезенки. Считается, что эти эффекты – результат преобразования LOLA в глутамин, L-аргинин и глутатион. Как глутамин, так и глутатион обладают антиоксидантной и цитопротекторной активностью, противодействуя окислительному стрессу и перекисному окислению липидов в экспериментальных моделях МАЖБП/МАСП, в то время как L-аргинин усиливает микроциркуляцию в печени путем стимуляции синтеза оксида азота [39].

Материалы и методы

Описание исследуемой популяции. Данное пилотное исследование проспективное и наблюдательное. Этический комитет рассмотрел и одобрил протокол исследования (одобрение №5-1/238/2018). В соответствии с Хельсинкской декларацией перед включением в исследование от всех участников получено письменное информированное согласие.

В исследовании включены пациенты мужского и женского пола старше 18 лет, у которых впервые диагностирован стеатоз и/или стеатогепатит, причем диагноз поставлен во

время 1-го визита к гастроэнтерологу. Также в исследование включены пациенты с уже поставленным диагнозом (стеатогепатоз и/или стеатогепатит), которые не излечились и/или не продемонстрировали улучшения показателей ферментов печени и/или результатов УЗИ. В этом исследовании не было контрольной группы. В результате улучшения, наблюдавшиеся в течение 30-дневного периода, нельзя отнести исключительно к вмешательству, поскольку на них также могли повлиять естественные колебания, регрессия к среднему значению или одновременные изменения образа жизни. Это не позволяет сделать однозначные выводы о причинно-следственной связи, и для подтверждения результатов потребуются дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования.

МАЗБП и стеатогепатит тесно связаны с метаболическим синдромом. Примерно у 90% пациентов с МАЗБП наблюдается более одного признака метаболического синдрома, а у 33% – 3 признака или более. Таким образом, следует учитывать сопутствующие заболевания, при которых пациенты со стеатозом могут также проявлять инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, дислипидемию, повышенный уровень триглицеридов, высокое артериальное давление (АД) и другие состояния.

Из исследования исключены пациенты с неконтролируемым диабетом (гликированный гемоглобин >6,5%), неконтролируемой гипертензией (АД >150 мм рт. ст.), вирусным гепатитом, аутоиммунными заболеваниями печени, тяжелыми неконтролируемыми хроническими и аутоиммунными заболеваниями, генетическими или метаболическими заболеваниями печени.

Перечень методов и технического оборудования. Диагноз основывается на клинических рекомендациях EASL по лечению МАЗБП. К методам диагностики относятся измерение уровня ферментов печени с помощью анализов крови и УЗИ печени, которые позволяют отличить МАЗБП от стеатогепатита. «Золотой стандарт» диагностики стеатогепатита – ранее проведенная гистологическая биопсия печени.

Стеатоз печени оценивался с помощью УЗИ брюшной полости по стандартным полуколичественным критериям, основанным на экзогенности печени по сравнению с корой почек, визуализации внутрипеченочных сосудов и четкости диафрагмы. Стеатоз классифицирован следующим образом:

0-я степень (отсутствует): нормальная эхоструктура печени, экзогенность аналогична коре почек;

1-я степень (легкая): незначительное диффузное увеличение мелких эхосигналов в паренхиме печени с нормальной визуализацией диафрагмы и границ внутрипеченочных сосудов;

2-я степень (умеренная): умеренное диффузное увеличение мелких эхосигналов с незначительным ухудшением визуализации внутрипеченочных сосудов и диафрагмы;

3-я степень (тяжелая): выраженное увеличение мелких эхосигналов с плохой визуализацией или отсутствием визуализации внутрипеченочных сосудов, диафрагмы и задней правой доли печени.

В качестве первичных неинвазивных тестов включены измерения ферментов печени [АСТ, АЛТ, γ -глутамил-трансфераза (ГГТ)]. Нормальный уровень АСТ <37 Ед/л, нормальный уровень АЛТ <41 Ед/л. Тесты проводились в лаборатории E. Gulbis, поэтому были применены их референтные диапазоны. Нормальное соотношение АСТ/АЛТ близко к 1. Образцы крови брали в 1, 15 и 30-й дни.

УЗИ считается эффективным методом диагностики стеатогепатоза, однако для обнаружения стеатоза с помощью УЗИ он должен быть $\geq 33\%$. Обследования проводились в 1 и 30-й дни.

Каждый участник получил 2 коробки (30 пакетиков) Гепастронг АМИНО форте. Одна коробка содержит 15 пакетиков с порошком для перорального применения. Каждый пациент принимал по 1 пакетик в сутки утром во время

или после завтрака, растворяя его в 100–150 мл воды, в течение 30 сут подряд.

Каждый пакетик содержит: L-орнитин – 1500 мг, холина битартрат – 500 мг, L-аргинин – 200 мг, L-метионин – 200 мг, витамин B₆ – 3 мг, витамин B₉ – 200 мкг, витамин B₁₂ – 2,5 мкг.

В течение 30-дневного периода вмешательства участники не получали дополнительных рекомендаций по образу жизни или питанию. Им было рекомендовано сохранять свой обычный рацион, физическую активность и распорядок дня на протяжении всего исследования.

Первоначальные результаты сгруппированы и закодированы в таблице MS Excel. Репрезентативные данные для группы вмешательства получены от 28 пациентов. Не исключено никаких данных. Исходные характеристики участников обработаны с помощью ПО IBM Statistical Package of Social Sciences 29.0.0.0. (SPSS) в виде описательных статистических данных [возраст, пол, уровень образования, курение, употребление алкоголя, сопутствующие заболевания, менопаузальный статус, стадия стеатоза по данным УЗИ, распределение индекса массы тела (ИМТ) и ферменты печени на исходном уровне]. Проведен тест на нормальность распределения непрерывных переменных для обоснования выбора параметрических или непараметрических методов для построения данных. Тест Шапиро–Уилка на нормальность распределения показал, что у переменных «возраст» и «ИМТ» распределение нормальное (0,535 и 0,052), в отличие от переменной «ферменты печени» (<0,001).

Результаты

Среди всех 28 участников 10 мужчин (35,7%). Оценка групп участников приведена в табл. 1.

Для оценки различий в показателях ферментов печени (АСТ, АЛТ, ГГТ) в течение периода вмешательства применяли критерий знаковых рангов Уилкоксона. Статистически значимая двусторонняя разница p соответствует уровню 0,05. Значительные изменения отмечены в снижении уровня АЛТ с исходного уровня до 15-х суток ($Z=-2,442$; $p=0,015$) и с исходного уровня до 30-х суток ($Z=-2,259$; $p=0,024$), ГГТ значительно снизилась между 15 и 30-ми сутками ($Z=-2,132$; $p=0,033$) и от исходного уровня до 30-х суток ($Z=-2,127$; $p=0,033$). Изменения схематически представлены на рис. 1.

Среднее изменение уровня АЛТ по сравнению с исходным уровнем на 15-е сутки показывает снижение на 14,19% с диапазоном от -70,09 до 50%. Среднее изменение уровня АЛТ по сравнению с исходным уровнем на 30-е сутки показывает снижение на 15,89% с диапазоном от -82,24 до 143,75%. Среднее значение ГГТ с 15 по 30-е сутки показывает снижение на 7,07% с диапазоном от -63,16 до 98,92%. Кроме того, среднее значение ГГТ с 1 по 30-е сутки показывает снижение на 13,5% с диапазоном от -63,16 до 96,81%. Приведенные данные подтверждаются дополнительными IQR (табл. 2).

В период вмешательства ферменты печени показали положительную корреляцию. Применен непараметрический тест корреляции Спирмена (коэффициент ранговой корреляции Спирмена). Отмечена сильная корреляция между АСТ и АЛТ ($r=0,802$; $p<0,001$), а также умеренная положительная корреляция между АСТ и ГГТ ($r=0,416$; $p=0,027$) и между АЛТ и ГГТ ($r=0,563$; $p=0,002$).

Для определения связи между полом и ферментами печени применили критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Статистически значимая двусторонняя разница p относится к уровню $p<0,05$. Отмечена значимая связь между полом и уровнем АЛТ ($p=0,048$). В популяции мужчин чаще наблюдалось повышение уровня АЛТ на исходном уровне ($p=0,048$), АЛТ на 30-е сут ($p=0,004$) и ГГТ на 30-е сут ($p=0,013$).

Для сравнения состояния стеатоза по данным УЗИ до и после вмешательства применяли критерий знаковых рангов Уилкоксона, который выявил значительное снижение стадии стеатоза по сравнению с исходным уровнем ($Z=-3,317$; $p<0,001$); рис. 2.

Таблица 1. Описательные характеристики исследуемой группы

Table 1. Descriptive characteristics of study group

| Исходные описательные характеристики всех участников, n=28 | | |
|--|--|-----------|
| Среднее значение \pm SD [25, 50, 75 перцентили для ненормального распределения] или количество в % | | |
| Возраст, среднее значение, SD | 52,54 (14,5) | |
| Пол, абс. (%) | женский | 18 (64,3) |
| | мужской | 10 (35,7) |
| Уровень образования, абс. (%) | средняя школа | 7 (25) |
| | высшее образование | 16 (57,1) |
| | среднее специальное образование | 5 (17,9) |
| Курение (да/нет), абс. (%) | 5 (17,9)/23 (82,1) | |
| Потребление алкоголя, абс. (%) | каждый день | 1 (3,6) |
| | раз в неделю или чаще | 4 (14,3) |
| | раз в месяц или чаще | 8 (28,6) |
| | реже, чем раз в месяц | 10 (35,7) |
| | не употребляет алкоголь | 5 (17,9) |
| Сопутствующие заболевания, абс. (%) | нет | 6 (21,4) |
| | высокое АД | 5 (17,9) |
| | дислипидемия | 10 (35,7) |
| | высокое АД и дислипидемия | 4 (14,3) |
| | высокое АД, СД и дислипидемия | 1 (3,6) |
| | СД и дислипидемия | 2 (7,1) |
| Статус менопаузы (да/нет), абс. (%) | 11 (39,3)/7 (25) | |
| Стадия стеатоза по данным УЗИ, абс. (%) | начальная/легкая степень стеатоза печени | 15 (53,6) |
| | умеренная степень стеатоза печени | 13 (46,4) |
| ИМТ (кг/м ²), среднее значение (SD) | 29,94 (6) | |
| *Распределение ИМТ, абс. (%) | нормальный вес | 5 (17,9) |
| | избыточный вес | 14 (50) |
| | ожирение 1-й степени | 2 (7,1) |
| | ожирение 2-й степени | 5 (17,9) |
| | ожирение 3-й степени | 2 (7,1) |
| Измеренный уровень АСТ1, Ед/л | 37,46 (25,55) [22; 26; 47] | |
| Измеренный уровень АЛТ1, Ед/л | 49,43 (36,6) [24,5; 39,5; 64] | |
| Измеренный уровень ГГТ1, Ед/л | 39 (27,36) [19,5; 31,5; 45] | |

Примечание. SD – стандартное отклонение, *недостаточный вес <18,5 кг/м², нормальный вес \geq 18,5–24,9 кг/м², избыточный вес \geq 25,0–29,9 кг/м², ожирение 1-й степени – 30,0–34,9 кг/м²; ожирение 2-й степени – 35,0–39,9 кг/м²; ожирение 3-й степени \geq 40 кг/м² (также называется тяжелым ожирением или ожирением крайней степени).
 Note. SD – standard deviation; *underweight – <18.5 kg/m²; normal weight – \geq 18.5 to 24.9 kg/m²; overweight – \geq 25.0 to 29.9 kg/m²; obesity class I – 30.0 to 34.9 kg/m²; obesity class II – 35.0 to 39.9 kg/m²; obesity class III – \geq 40 kg/m² (also referred to as severe or extreme obesity).

Таблица 2. Изменения ферментов печени в IQRs

Table 2. Liver enzymes changes in IQRs

| Фермент печени | Q ₁ (25-й перцентиль) | Q ₂ (50-й перцентиль) | Q ₃ (75-й перцентиль) |
|----------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| АСТ до 15-х сут | -19,7 | -6,78 | 11,71 |
| АЛТ до 15-х сут | -25,08 | -14,19 | 9,68 |
| ГГТ до 15-х сут | -21,25 | -5,02 | 5,8 |
| АСТ с 15 по 30-е сут | -6,14 | 0 | 0 |
| АЛТ с 15 по 30-е сут | -13,31 | -4 | 8,29 |
| ГГТ с 15 по 30-е сут | -24,63 | -7,07 | 5,93 |
| АСТ с 1 по 30-е сут | -29,66 | -6,48 | 8,9 |
| АЛТ с 1 по 30-е сут | -31,65 | -15,89 | 14,09 |
| ГГТ с 1 по 30-е сут | -35,9 | -13,5 | 5,21 |

Рис. 1. Изменения в ферментах печени в ходе вмешательства.

Fig. 1. Enzyme changes during the intervention.

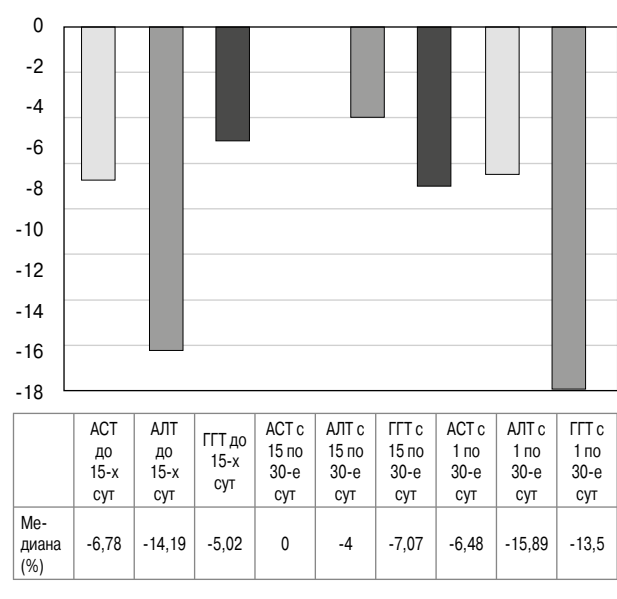
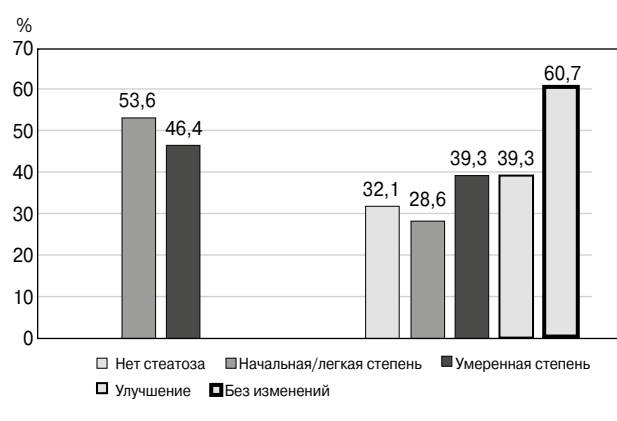


Рис. 2. Результаты УЗИ-стадии стеатоза до и после вмешательства.

Fig. 2. Ultrasonographic steatosis stage before and after the intervention.



До вмешательства начальная/легкая степень стеатоза печени диагностирована у 53,6% участников, умеренная степень – у 46,4% пациентов. После вмешательства стеатоз печени не обнаружен у 32,1% участников, доля участников с начальной/легкой степенью стеатоза печени снизилась до 28,6%, а с умеренной степенью – до 39,3%. УЗИ показало улучшение стадии у 39,3% участников, у 60,7% изменений не отмечено. Анализ по критерию знаковых рангов Уилкоксона подтвердил статистически значимое ($Z=-3,317$; $p<0,001$) снижение стадии, наблюдаемое при УЗИ.

Кроме того, для дихотомических переменных, таких как пол, статус менопаузы и статус курения, применяли U-критерий Манна-Уитни, чтобы объяснить изменения внутри групп. У мужчин отмечены значительно большие изменения в стадии стеатоза, наблюдаемые при УЗИ, по сравнению с женщинами ($Z=-2,322$; $p=0,020$). В подгруппах с женщинами, находящимися и не находящимися в периоде менопаузы, не было значительных изменений в стадии стеатоза. Аналогичным образом не обнаружено различий в изменениях стадии стеатоза у курящих и некурящих пациентов. Для оценки наблюдаемых значимых изменений переменных более чем у 2 категорий (потребление алкоголя и сопутствующие заболевания) применяли критерий Краскела-Уоллиса.

При этом статистическая значимость осталась на уровне $p < 0,05$. Не обнаружено значимых различий в изменениях стадии стеатоза в группах пациентов, употребляющих алкоголь, и пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Для измерения взаимосвязи между 2 переменными во всем наборе данных применяли тест ранговой корреляции Спирмена. Корреляция считается статистически значимой при уровне $p < 0,05$. Очевидно, что была обнаружена статистически значимая умеренная положительная корреляция между изменениями УЗИ и ИМТ ($r = 0,484$; $p = 0,009$) – более высокий ИМТ, по-видимому, связан с более выраженными изменениями, наблюдаемыми на УЗИ.

Кроме того, в ходе анализа изменений ферментов печени и изменений, наблюдаемых при УЗИ, а также потребления алкоголя (определяемого как «да» или «нет») не отмечено значительных изменений в период вмешательства. Участники проверены на потребление алкоголя на начальном этапе исследования. В соответствии с действующими диагностическими критериями МАЖБП (стеатозной болезни печени, сопряженной с метаболической дисфункцией) лица, употребляющие алкоголь в количествах, превышающих пороговые значения для включения в исследование (>30 г/день для мужчин, >20 г/день для женщин), не допускались к участию. Применяли U-критерий Манна-Уитни. Согласно результатам потребления алкоголя (да/нет) не оказывало значительного влияния на изменения стеатоза печени по данным УЗИ и на изменения ферментов печени в исследуемой выборке. Тем не менее применение критерия Краскела-Уоллиса при анализе изменений, наблюдаемых на УЗИ, и частоты потребления алкоголя показало, что у участников, которые потребляют алкоголь чаще (ежедневно/еженедельно), выявлены значительные изменения на УЗИ, в то время как минимально пьющие и непьющие участники продемонстрировали не такие значительные изменения.

В целом U-критерий Манна-Уитни при группировании изменений, наблюдаемых на УЗИ, и категории сопутствующих заболеваний (да/нет) показал, что у пациентов с сопутствующими заболеваниями средний ранг изменений, наблюдаемых на УЗИ, немного выше (14,91), чем у пациентов без сопутствующих заболеваний (13,00), но эта разница незначима. В частности, у пациентов с гипертонией и СД наблюдались немного более выраженные изменения на УЗИ по сравнению с пациентами без гипертонии и СД – средний ранг составил 17,20 и 20,00; 13,00 и 13,84. Таким образом, статистическая значимость p [асимптотическая значимость (двусторонняя)] составляет 0,126 и 0,148 соответственно. Напротив, дислипидемия, по-видимому, не связана с изменениями, наблюдаемыми на УЗИ, в анализируемом наборе данных – 14,91 и 14,24 у пациентов без дислипидемии и с дислипидемией соответственно.

Обсуждение

Исследование продемонстрировало, что вмешательство привело к значительному улучшению как биохимических, так и визуальных маркеров МАЖБП, сопровождавшемуся снижением уровня АЛТ и ГГТ и явным снижением стеатоза по данным УЗИ через 30 сут. Эти результаты подчеркивают реактивность гепатоцитарного повреждения и стеатоза на относительно краткосрочные вмешательства. Наблюдаемые улучшения можно, по крайней мере частично, объяснить фармакологическим воздействием аминокислот, холина и комплекса витаминов группы В. Следует принимать во внимание ограниченные возможности лечения МАЖБП – ведущей и неуклонно растущей причины хронических заболеваний печени.

Согласно результатам клинических исследований L-орнитин-L-аспартат (LOLA) оказывает гепатопротекторное действие у пациентов с МАЖБП. При этом происходит снижение повышенного уровня аминотрансфераз в сыворотке крови, в частности АЛТ, и снижение концентрации тригли-

церидов в сыворотке крови, которые считаются важными биомаркерами активности заболевания. Экспериментальные исследования дополнительно демонстрируют защитное действие против окислительного стресса и перекисного окисления липидов – процессов, играющих центральную роль в прогрессировании МАЖБП [40, 41]. Помимо этих клинических и экспериментальных наблюдений, LOLA играет важную роль в снижении интоксикации аммиаком (NH_3). Эта активность тесно связана с нормализацией регуляции транспорта жирных кислот, катаболизмом аминокислот с разветвленной цепью, расходом энергии и энергетическим балансом митохондрий. Составляющие аминокислоты L-орнитин и L-аспартат – не только ключевые субстраты в детоксикации NH_3 , но также участники биосинтеза пролина и полиаминов – метаболитов, необходимых для синтеза ДНК, клеточной репликации и регенерации печени. В то время как в физиологических условиях L-орнитин и L-аспартат синтезируются *de novo* в достаточных количествах, при МАЖБП их экзогенное введение может обеспечить критическую метаболическую поддержку [42, 43]. L-аргинин, полугэссенциальная (функциональная) аминокислота, получаемая из пищевых источников или эндогенного метаболизма, обладает дополнительным терапевтическим потенциалом. Он участвует в нескольких биохимических путях, включая синтез полиаминов, креатина, гомоаргинина и агматина. Важно отметить, что L-аргинин служит предшественником оксида азота (NO), ключевой сигнальной молекулы с разнообразными физиологическими функциями. Как субстрат для эндотелиальной оксида азота синтазы (eNOS) L-аргинин способен снижать АД за счет эндотелийзависимой вазодилатации и улучшать перфузию тканей. Помимо воздействия на сосуды, L-аргинин играет важную роль в нейrogenезе, детоксикации аммиака, иммунной модуляции и регуляции секреции гормонов, включая инсулин, глюкагон и гормон роста [44, 45].

Гепатостронг АМИНО форте содержит не только аминокислоты, но и витамины группы В (B_6 , B_9 и B_{12}), которые могут оказывать дополнительное гепатопротекторное и метаболическое действие. Витамин B_6 (пиридоксаль, пиридоксин и пиридоксамин) – важный кофактор ферментов, участвующих в метаболизме аминокислот, липидов и глюкозы, и, поддерживая эти процессы, может способствовать профилактике метаболического синдрома, включая инсулинорезистентность и МАЖБП [46, 47]. Витамин B_9 , также известный как фолат, играет важную роль в одноуглеродном метаболизме, который обеспечивает активированные одноуглеродные единицы для биосинтетических процессов, таких как синтез пурина и тимидина и реметилирование гомоцистеина в метионин. Хотя НАЖБП/МАЖБП тесно сопряжены с метаболическими нарушениями, связь между уровнем фолата и МАЖБП еще не полностью установлена [48]. Выдвинуто несколько гипотез с учетом его центральной роли в одноуглеродном метаболизме. Фолат может снижать концентрацию гомоцистеина в крови посредством трансметилирования, тем самым улучшая сосудистый и метаболический гомеостаз, а также усиливать аутофагию, что может способствовать защите гепатоцитов. В недавнем рандомизированном контролируемом исследовании на людях пациенты с НАЖБП были рандомизированы для приема фолиевой кислоты в дозе 1 мг/сут или плацебо в течение 8 нед. Фолиевая кислота предотвращала повышение уровня гомоцистеина, но не приводила к статистически значимым межгрупповым улучшениям по показателям АЛТ, степени стеатоза, НОМА-IR или липидов в течение 8 нед (зарегистрированы внутригрупповые изменения). Кроме того, показано, что фолат защищает от гепатотоксичности, вызванной ацетатом свинца, путем снижения продукции ядерного фактора каппа-би (NF- κ B) и интерлейкина-1 β , а также клеточного повреждения, опосредованного перекисным окислением липидов. Недавние исследования также показывают, что дефицит фолата уве-

личивает накопление липидов и продукцию лептина в адипоцитах, что указывает на то, что недостаточный уровень фолата может представлять собой дополнительный фактор риска ожирения и метаболической дисфункции [49–51]. Многочисленные исследования показали, что витамин В₁₂ существует в организме человека в двух активных формах: метилкобаламин и 5'-дезоксаденозилкобаламин, которые в основном хранятся в печени. Добавки витамина В₁₂ у пациентов с МАЖБП связаны с улучшением концентрации гомоцистеина в сыворотке крови, уровня глюкозы в крови натощак и уровня малондальдегида (MDA), причем значительные преимущества наблюдались в группах, получавших витамин В₁₂ [52]. Другое исследование позволило прийти к выводу, что уровни витамина В₁₂ в сыворотке крови значительно ниже у пациентов с МАЖБП. Следовательно, низкий уровень витамина В₁₂ может быть связан с МАЖБП, особенно при гепатостеатозе 2–3-й степени. В ходе недавних клинических исследований на людях добавки витамина В₁₂ (цианокобаламина 1000 мкг/сут в течение 12 нед) у пациентов с НАЖБП снизили уровень гомоцистеина и продемонстрировали благоприятные тенденции в группе по показателям глюкозы, окислительного стресса и стеатоза печени, хотя многие различия в группах статистически незначимы. Кроме того, прием в течение 3 мес коктейля из микронутриентов, включающих витамин В₁₂ плюс производные фолиевой кислоты (5-MTHF), холин и т.д., у взрослых с ожирением и метаболическим синдромом привел к значительному снижению показателей стеатоза и фиброза по сравнению с плацебо (для оценки использовались контролируемый параметр абляции и транзитная эластография) [53, 54]. В совокупности эти результаты подчеркивают, что адекватная добавка витаминов группы В играет очень важную роль при лечении пациентов с МАЖБП, поскольку они способствуют регуляции ключевых метаболических путей, снижению окислительного стресса, улучшению чувствительности к инсулину и ослаблению гепатоцеллюлярного повреждения.

Интересно, что мужчины, участвовавшие в нашем исследовании, по-видимому, получили больший терапевтический эффект, чем женщины. Это наблюдение может быть связано с различиями в регуляции обмена веществ, распределении жира или приверженности лечению у разных полов, хотя для подтверждения этих выводов необходимы дополнительные исследования. В последние годы все больше внимания уделяется изучению половых различий в связи с МАЖБП и его патогенезом [55].

Частота потребления алкоголя и наличие сопутствующих заболеваний, таких как гипертония или диабет, определенным образом влияют на результаты, но статистическая значимость по этим критериям не была достигнута, вероятно, из-за ограниченного размера выборки.

Важно отметить, что ИМТ положительно коррелировал со степенью улучшения стеатоза, что подчеркивает центральную роль метаболической нагрузки в активности заболевания и ответе на лечение. Будучи наиболее широко применяемым антропометрическим показателем для оценки общего и центрального ожирения, ИМТ также хорошо известен как фактор риска МАЖБП [56–59].

В рамках исследования получены дополнительные данные, подтверждающие значимость ультразвуковых измерений для выявления стеатоза печени. В ходе вмешательства отмечалось статистически значимое снижение степени тяжести стеатоза. Очевидно, что могут быть и другие возможные объяснения. I. Minciuna и соавт. представили 3 ультразвуковые технологии (эластография ShearWave – SWE, ультразвук с плоской волной ослабления и ультразвук с плоской волной вязкости) для характеристики стеатоза печени. В качестве эталонного метода использовали вибрационно-контролируемую переходную эластографию с контролируемым параметром ослабления. Технология вибрационно-контролируемой переходной эластографии демонстрирует явное преимуще-

ство по сравнению с SWE в отношении измерения жесткости волокон ($p < 0,001$). Основная причина ненадежности SWE – неоднородное заполнение цветовой карты. Таким образом, многопараметрическая ультразвуковая оценка подтверждает полезность единого анализа у пациентов с хроническими заболеваниями печени [60].

В другом заявлении отмечается, что ожирение напрямую связано с ростом распространенности НАЖБП. F. Baldini и соавт. представили исследование, цель которого – охарактеризовать степень стеатоза на микро- и макроуровне печени и его корреляцию с жесткостью и дисфункцией печени. В этой работе отмечается, что у пациентов с НАЖБП наблюдается прогрессирующее увеличение жесткости печени, причем наибольшие значения отмечаются у пациентов с тяжелым стеатозом печени. Эксперименты на уровне отдельных клеток с использованием метода спектроскопии силы отдельных клеток продемонстрировали повышенную жесткость в клетках с умеренным стеатозом, но наибольшее увеличение доказано в условиях тяжелого стеатоза. Предполагается, что причина этого – цитозольные липидные капли в отдельной клетке и степень стеатоза, которые влияют на эластичность. Упомянутая стратегия оценки может стать потенциальной основой для проведения целевой терапии [61].

Вместе с тем в последнее десятилетие большое внимание уделяется искусственному интеллекту (ИИ). Благодаря точным исходным измерениям для дальнейшей разработки методов созданные ИИ алгоритмы могут давать точные результаты. Ультразвуковая эластография, используемая для измерения жесткости печени, указывает не только на проблемы, такие как отсутствие оборудования, но и на технические особенности у пациентов с ожирением и вязкость как смешанный фактор. Факторы вязкости, например воспаление, перегрузка и желтуха, могут быть связаны с повышенной жесткостью печени. Для улучшения общей производительности можно рассмотреть U-Net для сегментации поверхности печени и ResNet-50 для классификации. Этот метод – ценный подход к сегментации контуров левой доли печени. Кроме того, он кажется полезным для выявления наличия или отсутствия неровностей контуров в левой доле печени. Также было дано объяснение того, как происходит основанное на ИИ прогнозирование фиброза печени с помощью анализа изображений у пациентов с МАЖБП [62].

Для точного определения влияния фармакологических средств на МАЖБП в различных популяциях и выявления сопутствующих факторов потребуется сбор дополнительных данных. Одно из ограничений этого исследования – относительно небольшая группа участников для оценки факторов влияния и корреляций. К примеру, некоторые прогнозируемые связи, например между сопутствующими заболеваниями, потреблением алкоголя, курением и изменениями, наблюдаемыми на УЗИ, могут скорее указывать на низкую достоверность, чем на реальное отсутствие связи. Небольшой размер когорты отчасти объясняет, почему результаты не всегда можно экстраполировать на более широкие популяции, например, в выполненных расчетах может не учитываться вариабельность реакций ферментов печени или изменений, наблюдаемых при УЗИ, в более крупных популяциях. Авторы не могут исключить, что анализ с учетом пола, сопутствующих заболеваний или факторов образа жизни из-за уменьшенного размера выборки в каждой группе мог повлиять на изменения ферментов печени и/или изменения, наблюдаемые на УЗИ. Несмотря на упомянутые ограничения, наблюдаемые результаты позволяют сформулировать ценную гипотезу. Следовательно, для подтверждения этих предварительных результатов необходимо провести более крупное многоцентровое исследование, в котором будут выявлены связи между полом и изменениями ферментов печени, ИМТ и изменениями, наблюдаемыми на УЗИ, а также влияние снижения потребления алкоголя.

В целом результаты исследования подтверждают концепцию, согласно которой метаболические факторы критически влияют на прогрессирование МАЖБП и должны оставаться ключевыми целями в терапевтических стратегиях.

Данное исследование было поисковым, а размер выборки определялся не формальным априорным расчетом мощности, а возможностью реализации (наличие участников в течение периода исследования). В связи с этим исследование может оказаться недостаточно мощным для выявления небольших и умеренных эффектов, и его результаты следует интерпретировать как предварительные и позволяющие сформулировать гипотезы. Необходимо подтверждение результатов в более крупных исследованиях с достаточной мощностью.

Заключение

Ожидается, что аминокислоты и комплекс витаминов группы В будут эффективны при лечении ранней стадии стеатогепатоза и стеатогепатита, снижении уровня АСТ/АЛТ и уменьшении накопления жировых клеток в печени. Необходимы дальнейшие исследования для оценки стандартизованного лечения МАЖБП.

Раскрытие конфликта интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

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

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (Рижский университет им. Паула Страдыня, протокол №5-1/238/2018). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской декларации.

Compliance with the principles of ethics. The study protocol was approved by the local ethics committee (Riga Stradins University, Minutes No. 5-1/238/2018). Approval and protocol procedure was obtained according to the principles of the Declaration of Helsinki.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Раскрытие информации об использовании ИИ. При написании статьи ИИ не использовался.

Disclosing the use of AI. No AI was used when writing the article.

Литература/Reference

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al. A Multisociety Delphi Consensus Statement on New Fatty Liver Disease Nomenclature. *Hepatology*. 2023;78:1966-86. DOI:10.1097/HEP.0000000000000520

- Rinella ME, Sookoian S. From NAFLD to MASLD: Updated Naming and Diagnosis Criteria for Fatty Liver Disease. *J Lipid Res*. 2024;65(1):100485. DOI:10.1016/j.jlr.2023.100485
- Li J, Zou B, Yeo YH, et al. Prevalence, Incidence, and Outcome of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Asia, 1999–2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:389-98. DOI:10.1016/s2468-1253(19)30039-1
- Hydes T, Alam U, Cuthbertson DJ. The Impact of Macronutrient Intake on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Too Much Fat, Too Much Carbohydrate, or Just Too Many Calories? *Front Nutr*. 2021;8:640557. DOI:10.3389/fnut.2021.640557
- Li Y, Yang P, Ye J, et al. Updated Mechanisms of MASLD Pathogenesis. *Lipids Health Dis*. 2024;23(1):117. DOI:10.1186/s12944-024-02108-x
- Wang D, Xu Y, Zhu Z, et al. Changes in the Global, Regional, and National Burdens of NAFLD from 1990 to 2019: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Nutr*. 2022;9:1047129. DOI:10.3389/fnut.2022.1047129
- Huang DQ, Singal AG, Kono Y, et al. Changing Global Epidemiology of Liver Cancer from 2010 to 2019: NASH Is the Fastest Growing Cause of Liver Cancer. *Cell Metab*. 2022;34(7):969-77.e2. DOI:10.1016/j.cmet.2022.05.003
- Ge X, Zheng L, Wang M, et al. Prevalence Trends in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease at the Global, Regional and National Levels, 1990–2017: A Population-Based Observational Study. *BMJ Open*. 2020;10(8):e036663. DOI:10.1136/bmjopen-2019-036663
- Wang T, George J, Zheng M. Metabolic (Dysfunction) Associated Fatty Liver Disease: More Evidence and a Bright Future. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2021;10(6):849-52. DOI:10.21037/hbsn-21-352
- Quek J, Chan KE, Wong ZY, et al. Global Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis in the Overweight and Obese Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(1):20-30. DOI:10.1016/s2468-1253(22)00317-x
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and Validation of a Histological Scoring System for Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21. DOI:10.1002/hep.20701
- Siddiqui MS, Harrison SA, Abdelmalek MF, et al. Case Definitions for Inclusion and Analysis of Endpoints in Clinical Trials for Nonalcoholic Steatohepatitis through the Lens of Regulatory Science. *Hepatology*. 2018;67(5):2001-12. DOI:10.1002/hep.29607
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EA-SO) (2016) 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
- Wong VW, Chan W, Chitturi S, et al. Asia-Pacific Working Party on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Guidelines 2017 – Part 1: Definition, Risk Factors and Assessment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(1):70-85. DOI:10.1111/jgh.13857
- Chalasan N, Younossi Z, Lavine JE, 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):328-57. DOI:10.1002/hep.29367
- Zatoulouk K, French SW, Stumpner C, et al. From Mallory to Mallory-Denk Bodies: What, How and Why? *Exp Cell Res*. 2007;313(10):2033-49. DOI:10.1016/j.yexcr.2007.04.024
- Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Metabolism*. 2016;65(8):1080-6. DOI:10.1016/j.metabol.2015.11.008
- Radu F, Potcovaru C, Salmen T, et al. The Link between NAFLD and Metabolic Syndrome. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(4):614. DOI:10.3390/diagnostics13040614
- Ioannou GN. Epidemiology and Risk-Stratification of NAFLD-Associated HCC. *J Hepatol*. 2021;75(6):1476-84. DOI:10.1016/j.jhep.2021.08.012
- Sanyal AJ. Past, Present and Future Perspectives in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(6):377-86. DOI:10.1038/s41575-019-0144-8
- Cataldo I, Sarcognato S, Sacchi D, et al. Pathology of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Pathologica*. 2021;113(3):194-202. DOI:10.32074/1591-951x-242
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A New Definition for Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease: An International Expert Consensus Statement. *J Hepatol*. 2020;73(1):202-9. DOI:10.1016/j.jhep.2020.03.039
- Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2019.11.312
- Monelli F, Venturelli F, Bonilauri L, et al. Systematic Review of Existing Guidelines for NAFLD Assessment. *Hepatoma Research*. 2021;7:25. DOI:10.20517/2394-5079.2021.03
- Wong VW, Adams LA, de Ledinghen V, et al. Noninvasive Biomarkers in NAFLD and NASH – Current Progress and Future Promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(8):461-78. DOI:10.1038/s41575-018-0014-9
- Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, 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. DOI:10.1016/j.jhep.2024.04.031
- Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1611-25.e12. DOI:10.1053/j.gastro.2020.01.043
- Wong VW, Tak WY, Goh GB, et al. Performance of Noninvasive Tests of Fibrosis among Asians, Hispanic, and Non-Hispanic Whites in the STELLAR Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(1):90-102.e6. DOI:10.1016/j.cgh.2022.01.015

29. Wong VW, Zelber-Sagi S, Cusi K, et al. Management of NAFLD in Primary Care Settings. *Liver Int.* 2022;42(11):2377-89. DOI:10.1111/liv.15404
30. Kaswala DH, Lai M, Afdhal NH. Fibrosis Assessment in Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in 2016. *Dig Dis Sci.* 2016;61(5):1356-64. DOI:10.1007/s10620-016-4079-4
31. Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with Diet, Physical Activity and Exercise. *J Hepatol.* 2017;67(4):829-46. DOI:10.1016/j.jhep.2017.05.016
32. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2019. *Diabetes Care.* 2018;42(Suppl. 1):S90-102. DOI:10.2337/dci19-s009
33. Raschi E, Mazzotti A, Poluzzi E, et al. Pharmacotherapy of Type 2 Diabetes in Patients with Chronic Liver Disease: Focus on Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(17):1903-14. DOI:10.1080/14656566.2018.1531126
34. Mantovani A, Byrne CD, Scorletti E, et al. Efficacy and Safety of Anti-Hyperglycaemic Drugs in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease with or without Diabetes: An Updated Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Metab.* 2020;46(6):427-41. DOI:10.1016/j.diabet.2019.12.007
35. Kalavalapalli S, Bril F, Guingab J, et al. Impact of Exenatide on Mitochondrial Lipid Metabolism in Mice with Non-alcoholic Steatohepatitis. *J Endocrinol.* 2019;241(3):293-305. DOI:10.1530/joe-19-0007
36. 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
37. He W, Xu Y, Ren X, et al. Vitamin E Ameliorates Lipid Metabolism in Mice with Nonalcoholic Fatty Liver Disease via Nrf2/CES1 Signaling Pathway. *Dig Dis Sci.* 2019;64(11):3182-91. DOI:10.1007/s10620-019-05657-9
38. Uchida D, Takaki A, Adachi T, Okada H. Beneficial and Paradoxical Roles of Anti-Oxidative Nutritional Support for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients.* 2018;10(8):977. DOI:10.3390/nu10080977
39. Butterworth RF, Canbay A. Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis.* 2019;37(1):63-8. DOI:10.1159/000491429
40. Voloshin I, Hahn-Obercyger M, Anavi S, Tirosh O. L-Arginine Conjugates of Bile Acids—a Possible Treatment for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Lipids Health Dis.* 2014;13:69. DOI:10.1186/1476-511x-13-69
41. Canbay A, Gotze O, Kucukoglu O, et al. L-Ornithine-L-Aspartate (LOLA) Normalizes Metabolic Parameters in Models of Steatosis, Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *Pharmaceutics.* 2024;16(4):506. DOI:10.3390/pharmaceutics16040506
42. Kircheis G, Luth S. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of L-Ornithine L-Aspartate (LOLA) in Hepatic Encephalopathy. *Drugs.* 2019;79(Suppl. 1):23-9. DOI:10.1007/s40265-018-1023-2
43. Oleshchuk OM, Datsko VA, Loi HY, et al. Hepatoprotective Effects of L-Ornithine-L-Aspartate in Toxic Liver Injury. *Pharmacol Online.* 2021;3:146-55.
44. Hadi A, Arab A, Moradi S, et al. The Effect of L-Arginine Supplementation on Lipid Profile: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Br J Nutr.* 2019;122(9):1021-32. DOI:10.1017/s0007114519001855
45. Wu G, Meininger CJ, McNeal CJ, et al. Role of L-Arginine in Nitric Oxide Synthesis and Health in Humans. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1332:167-87. DOI:10.1007/978-3-030-74180-8_10
46. Stach K, Stach W, Augoff K. Vitamin B6 in Health and Disease. *Nutrients.* 2021;13(9). DOI:10.3390/nu13093229
47. Wang J, Zhang C, Zhang Z, et al. BL153 Partially Prevents High-Fat Diet Induced Liver Damage Probably via Inhibition of Lipid Accumulation, Inflammation, and Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:674690. DOI:10.1155/2014/674690
48. Liu Z, Zeng Y, Shen S, et al. Association between Folate and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease among US Adults: A Nationwide Cross-Sectional Analysis. *Chin Med J.* 2023;136(2):233-5. DOI:10.1097/cm9.0000000000002516
49. Chan C, Chan P, Lin B. Folate Deficiency Increased Lipid Accumulation and Leptin Production of Adipocytes. *Front Nutr.* 2022;9:852451. DOI:10.3389/fnut.2022.852451
50. Tripathi M, Singh BK, Zhou J, et al. Vitamin B12 and Folate Decrease Inflammation and Fibrosis in NASH by Preventing Syntaxin 17 Homocysteinylation. *J Hepatology.* 2022;77(5):1246-55. DOI:10.1016/j.jhep.2022.06.033
51. Molaqanbari MR, Zarringol S, Talari HR, et al. Effects of Folic Acid Supplementation on Liver Enzymes, Lipid Profile, and Insulin Resistance in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *Adv Biomed Res.* 2023;12:103. DOI:10.4103/abr.abr_90_22
52. Abe RA, Masroor A, Khorochkov A, et al. The Role of Vitamins in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(8):e16855. DOI:10.7759/cureus.16855
53. Koplaj M, Gulcan E, Ozkan F. Association between Serum Vitamin B₁₂ Levels and the Degree of Steatosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Investig Med.* 2011;59(7):1137-40. DOI:10.2310/jim.0b013e31822a29f5
54. Talari HR, Molaqanbari MR, Mokfi M, et al. The Effects of Vitamin B₁₂ Supplementation on Metabolic Profile of Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *Sci Rep.* 2022;12(1):14047. DOI:10.1038/s41598-022-18195-8
55. Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, et al. Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art and Identification of Research Gaps. *Hepatology.* 2019;70(4):1457-69. DOI:10.1002/hep.30626
56. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Pathophysiology to Therapeutics. *Metabolism.* 2019;92:82-97. DOI:10.1016/j.metabol.2018.11.014
57. Pang Q, Zhang JY, Song SD, et al. Central Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease Risk after Adjusting for Body Mass Index. *World J Gastroenterol.* 2015;21(5):1650-62. DOI:10.3748/wjg.v21.i5.1650
58. Reis SS, Callejas GH, Marques RA, et al. Correlation between Anthropometric Measurements and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Individuals with Obesity Undergoing Bariatric Surgery: Cross-Sectional Study. *Obes Surg.* 2021;31(8):3675-85. DOI:10.1007/s11695-021-05470-2
59. Xing J, Guan X, Zhang Q, et al. Triglycerides Mediate Body Mass Index and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Study. *Obesity Facts.* 2021;14(2):190-6. DOI:10.1159/000514848
60. Minciuna I, Taru M, Fodor A, et al. Multiparametric Ultrasound Evaluation of Liver Fibrosis, Steatosis, and Viscosity in Patients with Chronic Liver Disease. *Med Ultrason.* 2024;26(2):117-24. DOI:10.11152/mu-4327
61. Baldini F, Khalil M, Bartolozzi A, et al. Relationship between Liver Stiffness and Steatosis in Obesity Conditions: In Vivo and In Vitro Studies. *Biomolecules.* 2022;12(5):733. DOI:10.3390/biom12050733
62. Fujii I, Matsumoto N, Ogawa M, et al. Artificial Intelligence and Image Analysis-Assisted Diagnosis for Fibrosis Stage of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease Using Ultrasonography: A Pilot Study. *Diagnostics (Basel).* 2024;14(22):2585. DOI:10.3390/diagnostics14222585

Информация об авторах / Information about the authors

Polina Zalizko – д-р мед. наук, доц. каф. внутренних болезней Университета Латвии, Центр гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии Клинической университетской больницы Рижского университета им. Паула Страдыня, клиника «Оливия». E-mail: polina.zalizko@lu.lv

Natalija Murane – студентка VI курса Университета Латвии

Klinta Luize Sprudza – д-р мед. наук, фак-т медицины Рижского университета им. Паула Страдыня

Jelena Ivanova – гастроэнтеролог, Центр гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии Клинической университетской больницы Рижского университета им. Паула Страдыня, клиника «Оливия»

Polina Zalizko – D. Sci. (Med.), University of Latvia, Riga Stradins University, Olivia Clinic. E-mail: polina.zalizko@lu.lv; ORCID: 0000-0003-3657-6418

Natalija Murane – Student, University of Latvia

Klinta Luize Sprudza – D. Sci. (Med.), Riga Stradins University. ORCID: 0009-0001-6686-021X

Jelena Ivanova – gastroenterologist, Riga Stradins University, Olivia Clinic

Статья поступила в редакцию / Submitted: 29.10.2025
Поступила после рецензирования / Revised: 01.12.2025
Принята к печати / Accepted for publication: 26.12.2025



OMNIDOCTOR.RU