

© КАЩЕНКО В. А., МИЦИНСКАЯ А. И., СОКОЛОВ А. Ю., ШИШКИН А. Н., ВАРЗИН С. А., НЕЙМАРК А. Е., МЕХТИЕВ С. Н., ЛОДЫГИН А. В., МИЦИНСКИЙ М. А., АХМЕТОВ А. Д.

УДК 616-008.9-06:616.36-07-089

DOI: 10.20333/2500136-2020-3-20-29

Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: возможности терапевтического лечения

В. А. Кашенко^{1,2}, А. И. Мицинская^{1,2}, А. Ю. Соколов^{3,5}, А. Н. Шишкин¹, С. А. Варзин¹, А. Е. Неймарк⁴, С. Н. Мехтиев³, А. В. Лодыгин^{1,2}, М. А. Мицинский², А. Д. Ахметов^{1,2}

¹Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург 199034, Российская Федерация

²Клиническая больница № 122 им. Л. Г. Соколова, Санкт-Петербург 194291, Российская Федерация

³Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург 197022, Российская Федерация

⁴Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург 197291, Российская Федерация

⁵Институт физиологии им. И. П. Павлова Российской академии наук, Санкт-Петербург 199034, Российская Федерация

Резюме. Проблема лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) при ожирении приобретает все большую актуальность в связи с неуклонным ростом распространенности данного заболевания. НАЖБП связана с развитием целого ряда коморбидных патологий, что значительно сокращает продолжительность жизни пациентов и опосредует значительные финансовые расходы на их лечение. Разработано большое число методов терапии НАЖБП, при этом вопрос эффективности консервативных методик остается предметом дискуссий. В статье приведен обзор современных терапевтических подходов к лечению НАЖБП при ожирении с обсуждением имеющихся лекарственных препаратов, использующихся в лечении данного заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, метаболический синдром, терапия НАЖБП.

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

Для цитирования: Кашенко ВА, Мицинская АИ, Соколов АЮ, Шишкин АН, Варзин СА, Неймарк АЕ, Мехтиев СН, Лодыгин АВ, Мицинский МА, Ахметов АД. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: возможности терапевтического лечения. *Сибирское медицинское обозрение.* 2020;(3):20-29. DOI: 10.20333/2500136-2020-3-20-29

Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: therapeutic options

V. A. Kaschenko^{1,2}, A. I. Mitsinskaya^{1,2}, A. Y. Sokolov^{3,5}, A. N. Shishkin¹, S. A. Varzin¹, A. E. Neymark⁴, S. N. Mekhtiev³, A. V. Lodygin^{1,2}, M. A. Mitsinskiy², A. D. Akhmetov^{1,2}

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg 199034, Russian Federation

²The L. G. Sokolov Memorial Hospital № 122, Saint Petersburg 194291, Russian Federation

³Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg 197022, Russian Federation

⁴Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg 197341, Russian Federation

⁵Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg 199034, Russian Federation

Abstract. Treatment problem of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in obesity is becoming increasingly important due to the steady increase in this disease prevalence. NAFLD is associated with the development of a number of comorbid pathologies, which significantly reduces patients' life expectancy and mediates significant financial costs for their treatment. A large number of NAFLD treatment methods have been developed, while the issue of conservative methods effectiveness remains debatable. The article provides an overview of current therapeutic approaches to NAFLD treatment in case of obesity with the discussion of available medications used in treatment of this disease.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, obesity, metabolic syndrome, NAFLD therapy.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Kaschenko VA, Mitsinskaya AI, Sokolov AY, Shishkin AN, Varzin SA, Neymark AE, Mekhtiev SN, Lodygin AV, Mitsinskiy MA, Akhmetov AD. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: therapeutic options. *Siberian Medical Review.* 2020;(3):20-29. DOI: 10.20333/2500136-2020-3-20-29

Согласно современным представлениям, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой мультифакториальное заболевание, включающее в себя следующие клинико-морфологические формы: стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз с возможным исходом в цирроз [1]. Важным критерием, отличающим НАЖБП

от алкогольной болезни печени, служит отсутствие употребления пациентами алкоголя в гепатотоксичных дозах, т. е. более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г – для женщин, а также наличие признаков метаболического синдрома [1].

Социальная значимость данного заболевания заключается в том, что, если стеатоз печени является

относительно доброкачественным заболеванием, то стеатогепатит имеет тенденцию к неуклонному прогрессированию и в 20 % случаев приводит к циррозу, развитие которого напрямую связано с повышением смертности среди пациентов с НАЖБП [2,3].

В настоящее время доказано, что криптогенный цирроз в большинстве случаев является исходом НАЖБП [4]. Кроме того, НАЖБП – главный фактор риска развития печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы [5].

Также доказана связь НАЖБП с возникновением и усугублением сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), панкреато-билиарной патологии и хронической болезни почек [6].

Среди жителей экономически развитых стран мира распространенность неалкогольного стеатоза печени составляет в среднем 20-35 %, НАСГ – 3 % [7].

В Российской Федерации частота НАЖБП среди пациентов, обратившихся за амбулаторной помощью, на 2014 г. составила 37,1 % (прирост с 2007 г. более 10%). НАЖБП занимает 1 место по распространенности среди всех заболеваний печени, что составляет 71,6 % [1].

Увеличение частоты развития НАЖБП связано с прогрессивным ростом распространенности ожирения, поскольку оно, в совокупности с сахарным диабетом 2 типа (СД-2), является основным фактором риска возникновения НАЖБП [8].

По современным данным около 2 миллиардов человек по всему миру имеют избыточную массу тела, из них 650 миллионов – ожирение, а 415 миллионов страдают СД-2, что в совокупности обуславливает развитие НАЖБП [9].

Результаты двух крупных независимых исследований свидетельствуют, что среди лиц с СД-2 частота НАЖБП составляет 55,5 %, а НАСГ – 43,63 % [10,11]. У пациентов с ожирением распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и составляет, по итогам ряда работ, 75-93 %, причем НАСГ диагностируется в 18,5-26 %, фиброз – в 20-37 %, цирроз печени – в 9-10 % случаев [1]. Стеатоз печени обнаруживается в 61,9 % случаев [12]. Сочетание НАСГ и СД-2 повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [4,13,14].

НАЖБП при ожирении ассоциирована также с ССЗ, что влияет на продолжительность и качество жизни пациентов [6]. В частности, доказана связь НАЖБП с ишемической болезнью сердца, повышенным риском развития субклинического атеросклероза, гипертрофией левого желудочка, увеличением толщины эпикардального жира, кальцификацией клапанов, диастолической дисфункцией и различными нарушениями ритма, такими как фибрилляция предсердий и желудочковые аритмии [6,16].

Считается, что прогрессирование ССЗ при НАЖБП опосредовано дислипидемией, нарушением процессов фибринолиза и гепатокиназами [17,18,19].

Совокупные экономические расходы на лечение НАЖБП в европейских странах и США исчисляются 35 и 103 миллиардами долларов США в год соответственно [20].

Механизмы развития НАЖБП

Единого механизма развития НАЖБП не существует. В формировании болезни участвует большое количество патогенетических факторов: оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция и изменение секреции адипоцитокинов, которые нарастают по мере прогрессирования патологических изменений печени от стеатоза к НАСГ [13, 20, 21, 22]. Инсулинорезистентность и гипертриглицеридемия играют основную роль в развитии НАЖБП при ожирении [23]. Инсулинорезистентность ассоциирована с повышением уровня циркулирующих свободных жирных кислот, триглицеридов (ТГ) и секреции липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в системный кровоток [24,25].

В свою очередь, гипертриглицеридемия ведет к индукции митохондриального оксидативного стресса, прогрессированию воспаления и фиброза и усилению процессов липогенеза в печени [26]. Наиболее распространенным типом дислипидемии при НАЖБП является 2 тип по Фредериксену, который встречается у 75,9 % пациентов [27].

Кроме того, недавними исследованиями L. Sun et al. (2019 г.) было показано, что биомаркером НАЖБП может служить альбуминовая дисфункция, заключающаяся в изменении противовоспалительных, антиоксидантных, антитромботических, мембраностабилизирующих эффектов этого белка вследствие структурных перестроек. Также при НАЖБП отмечено изменение концентрации альбумина крови, что ассоциировано с тяжестью заболевания и является неблагоприятным прогностическим фактором [28].

Большое внимание уделяется изучению роли кишечной микрофлоры в генезе НАЖБП. Есть данные о том, что липополисахариды клеточной стенки грамотрицательных бактерий, в комбинации с ко-рецептором CD14, связываются с толл-подобными рецепторами 4 (TLR4) макрофагов, следствием чего является индукция митоген-активируемых киназ (МАРК) p38 и JNK, а также регуляторного фактора интерферона 3 (IRF3), что опосредует развитие воспалительных реакций в печени и прогрессирование НАСГ. Помимо этого, кишечная микробиота подавляет синтез индуцированного голоданием фактора адипоцитов (Fiaf) в эпителии кишечника, приводя к повышению активности липопротеиновой липазы жировой ткани и увеличению накопления ТГ в печени. Кишечная

микробиота может способствовать развитию НАЖБП за счет изменения интенсивности всасывания свободных жирных кислот. При этом отмечено, что у пациентов с НАЖБП чаще отмечается синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке [13].

Значимую роль в патогенезе НАЖБП отводят провоспалительным факторам интерлейкину 6 (IL-6) и фактору некроза опухоли- α (TNF- α) [13].

К генетическим факторам развития НАЖБП относят полиморфизм генов *PNPLA3* (пататин-подобный фосфолипазный домен 3), *TM6SF2* (трансмембранный член суперсемейства 6 2) и *GSKR* (ген регулятора глюкокиназы) [4,29]. При этом регуляцию экспрессии *PNPLA3* осуществляет белок, связывающий углевод-чувствительный элемент (ChREBP), при повышении концентрации которого стимулируется пролиферация β -клеток, и белок, взаимодействующий со стерол-регулируемым элементом (SREBP), задействованным в биосинтезе холестерина. Это опосредует влияние *PNPLA3* на метаболизм глюкозы и липидов. Показано, что генетический вариант *PNPLA3*, *rs738409* [G], ассоциирован с повышением накопления жировых клеток в печени, а *rs6006460* [T], напротив, связан с низким их содержанием. Отмечено, что гомозиготы по *rs738409* [G] имеют предрасположенность к развитию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [30]. Эта закономерность показана и для российской популяции [19]. *PNPLA3* опосредует связь НАЖБП с ССЗ за счет усиления секреции ЛПОНП и накоплением липидов в артериальной стенке [18].

Экспрессия *TM6SF2* происходит преимущественно в печени и тонкой кишке. Этот ген кодирует одноименный белок, который участвует в синтезе холестерина, секреции липопротеинов и вызывает увеличение концентрации ТГ [31]. Участие в развитии дислипидемии опосредуют его связь с прогрессированием ССЗ. *GSKR* кодирует белок, который обеспечивает распределение глюкокиназы между цитозолем и ядром в гепатоцитах, инактивируя ее и, таким образом, подавляя глюконеогенез, усиливая липогенез и риск развития НАЖБП [18]. Также, по данным M. Eslam et al. (2018 г.), помимо вышеуказанных генов с развитием НАЖБП связана экспрессия мембраносвязанного домена O – ацилтрансферазы 7 (MBOAT7) и гидроксистероид 17 β -дегидрогеназы (HSD17B13) [31,32]. MBOAT7 опосредует снижение уровня фосфатидилинозитола в гепатоцитах и способствует развитию НАЖБП [33].

Гидроксистероид 17 β -дегидрогеназа HSD17B13 в генетическом варианте *rs72613567*, обеспечивает снижение в сыворотке крови уровней печеночных ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ)

и аспартатаминотрансферазы (АСТ)) что свидетельствует об уменьшении выраженности НАСГ. Однако требуются дополнительные исследования для изучения вовлеченности данного гена в процесс развития указанной патологии [34,35]. Показано, что степень наследуемости НАЖБП варьирует от 20 до 70 % [30].

На сегодняшний день фиброз печени при НАЖБП является самым значимым прогностическим фактором, определяющим ее течение, и приводящим не только к развитию криптогенного цирроза печени, но и к повышению рисков сердечно-сосудистых катастроф в 3 и более раз. Это связано с тем, что фиброз печени приводит к формированию синусоидальной портальной гипертензии, наличие которое усугубляет течение ССЗ [18, 36].

Таким образом, развитие НАЖБП обусловлено целым рядом гетерогенных разнообразных механизмов на самых различных уровнях функционирования [37]. Вышеперечисленные факторы обуславливают актуальность поиска оптимальных методов лечения НАЖБП.

Лечение НАЖБП

На сегодняшний день рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени предлагают алгоритм ведения больных с НАЖБП, включающий в себя нехирургические и хирургические методики, при этом эффективность терапевтических подходов остается предметом дискуссий и обуславливает активное их изучение [1].

Основными задачами лечения пациентов с НАЖБП являются: уменьшение выраженности стеатоза и НАСГ, предотвращение прогрессирования заболевания до стадии цирроза и печеночной недостаточности, а также снижение кардиометаболического риска [38].

Консервативные методы лечения НАЖБП

Нехирургическое лечение НАЖБП подразумевает соблюдение диеты и назначение лекарственной терапии, направленной, в первую очередь, на снижение массы тела, поскольку ожирение является наиболее значимым фактором, способствующим развитию данного заболевания [9]. Оптимальная схема питания представляет собой сбалансированную диету с ограничением жиров до 25-30 % от суточной калорийности. Золотым стандартом питания при НАЖБП является средиземноморская диета, в основе которой имеют место продукты с антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, в том числе, растительная пища и морепродукты [39]. Также в формате комплексного подхода для лечения данной категории пациентов соблюдение режима питания должно дополняться увеличением физической активности [1].

На сегодняшний день разработан ряд медикаментозных препаратов, позволяющих добиться снижения массы тела, которые применяются в терапии НАЖБП.

Орлистат признан наиболее безопасным средством для лечения ожирения. Он представляет собой специфический, длительно действующий ингибитор желудочной и панкреатической липаз. Его эффект заключается в снижении расщепления и последующего всасывания жиров пищи примерно на 30%, что способствует уменьшению массы тела при условии гипокалорийного питания [40]. Опубликован ряд исследований, доказавших эффективность орлистата в отношении регресса признаков НАЖБП, в том числе, уменьшения стеатоза печени, снижения уровней трансаминаз, нормализации липидного спектра и показателей углеводного обмена [41,42]. Однако следует отметить, что у орлистата имеется ряд побочных эффектов со стороны органов пищеварения, в том числе, изменение характера каловых масс и маслянистые выделения с газами и калом, тенезмы, а также недержание стула, при этом до четверти пациентов, принимающих препарат, сталкиваются с данными проблемами. Это ограничивает применение орлистата в терапии ожирения и НАЖБП [40].

С целью снижения массы тела и регресса НАЖБП также могут использоваться некоторые средства для лечения сахарного диабета 2 типа [43].

Использование данной категории препаратов обусловлено ключевой ролью инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии в развитии и прогрессировании ожирения. В частности, показано, что метформин эффективен в отношении снижения массы тела при условии соблюдения гипокалорийного питания [44].

Опубликованы итоги исследований, изучавших влияние метформина на течение НАЖБП, однако результаты данных работ противоречивы. Так, J. Zhou et al. (2018 г.) показали снижение аккумуляции триглицеридов в гепатоцитах, что способствует регрессу стеатоза и снижает риск онкогенеза в печени [45]. В исследованиях W. von Schönfels (2018 г.), напротив, отмечено, что метформин не оказывает влияния на морфологические изменения в печени при НАЖБП [46].

Имеются работы, свидетельствующие об эффективности применения агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 в лечении ожирения [47]. Более того, лираглутид под торговым наименованием «Саксенда» зарегистрирован в РФ по показанию «в качестве дополнения к низкокалорийной диете и усиленной физической нагрузке для длительного применения с целью коррекции массы тела у взрослых пациентов с ИМТ более 30 кг/м² (ожирение). Отмечено, что агонисты рецептора глюкагоноподобного

пептида-1 могут оказывать протективное действие в отношении гепатоцитов. Так, на фоне приема семаглутида отмечено значимое снижение уровня трансаминаз и высокочувствительного С-реактивного белка, однако требуются дальнейшие исследования для оценки влияния данных медикаментов на гистологическую картину НАЖБП [48].

G. Ranjbar et al. (2019 г.) была изучена эффективность ингибиторов дипептидил-пептидазы-4 в лечении НАЖБП. Показано, что они могут способствовать устранению оксидативного стресса и воспаления в печени, приводя, таким образом, к регрессу стеатоза печени [43].

Ряд данных подтверждает эффективность применения агонистов PPAR-гамма-рецепторов – производных тиазолидиндиона. Отмечено снижение выраженности стеатоза, стеатогепатита при терапии пиоглитазоном, а также – признаков фиброза печени при применении росиглитазона [49]. Однако употребление этих препаратов может сопровождаться развитием нежелательных эффектов, таких как задержка жидкости и связанное с этим явлением увеличение массы тела, умеренная анемия, а также повышение риска развития рака мочевого пузыря, в связи с чем их применение ограничено [50]. Кроме того, имеются данные о гепатотоксичности тиазолидиндионов [51].

Также имеются исследования по применению у пациентов с НАЖБП лекарственных средств с антиоксидантной активностью и так называемых гепатопротекторов, таких как фосфолипиды, альфа-токоферола ацетат (витамин Е), расторопши пятнистой плодов экстракт и урсодезоксихолевая кислота [52,53]. Так, A. I. Dajani (2015 г.) показано, что терапия фосфолипидами способствует снижению уровня трансаминаз при НАЖБП. Однако значимых различий в выраженности стеатоза, воспаления и фиброза на фоне терапии фосфолипидами по сравнению с плацебо не отмечалось [52]. Расторопши пятнистой плодов экстракт долгое время относили к средствам фитотерапии хронических заболеваний печени. Он содержит в себе 4 основных флавонолигнанов (силибины А и В, изосилибины А и В, силикринин и силидианин) и обладает антиоксидантными, противовоспалительными и антифибротическими свойствами [54]. Показано стабилизирующее действие препарата в отношении мембраны гепатоцитов, а также ингибирование дистрофических и индукция регенеративных механизмов в печени. Обладающий антиоксидантным действием альфа-токоферола ацетат не эффективен в отношении регресса гистологических признаков фиброза печени. Также некоторыми исследованиями показано увеличение смертности, частоты рака предстательной железы и геморрагического инсульта при терапии этим препаратом [55].

Следует отметить позитивные эффекты урсодиэзоксихолевой кислоты (УДХК) в виде гипохолестеринемического действия, развивающегося за счёт активации фарнезоид X-ассоциированного рецептора и мембранного рецептора желчных кислот TGR-5, а также снижения секреции холестерина в желчь. Кроме того, УДХК повышает расход энергии и основной обмен, что особенно актуально при НАЖБП и метаболическом синдроме [53].

Стоит отметить, что на сегодняшний день данный препарат является важным средством адьювантного лечения пациентов с НАЖБП, получающих статины, рациональность применения которых в терапии этого заболевания остается предметом дискуссий. Принимая во внимание наличие у статинов гепатотоксического действия, они не могут быть однозначно рекомендованы к использованию в лечении НАЖБП [56].

В настоящее время активно изучается эффективность пробиотиков в терапии НАЖБП, в том числе, препаратов, имеющих в своей основе штаммы *Streptococcus*, *Thermophilus* и некоторые виды *Bifidobacterium*. В исследованиях на животных было показано повышение чувствительности гепатоцитов к инсулину, а также снижение уровня АЛТ и циркулирующих жирных кислот в плазме при использовании препаратов данной группы. Однако требуется дальнейшая работа для оценки их эффекта на гистологические характеристики НАЖБП [57]. Эффективность витамина Е во влиянии на НАЖБП также изучена недостаточно [58].

Не зарегистрированная в РФ обетихолевая кислота, агонист фарнезоид X-ассоциированного рецептора, имеет доказанную эффективность в лечении НАСГ на фоне ввиду наличия антихолестатического, антифибротического и гепатопротекторного эффектов. Следует отметить появление побочного действия в виде дозозависимого зуда, что может потенциально ограничивать применение данного препарата [59].

В настоящее время проводится разработка и тестирование новых фармакологических агентов, обладающих антифибротической активностью при НАЖБП. R. Santoro et al. (2019 г.) выделяют несколько способов ее реализации, включающих иммуно-ассоциированные, стимулирующие факторы роста, а также связанные с окислительным стрессом и взаимодействием на уровне ядерных рецепторов механизмы [60].

Экспериментальный препарат ценикривирок (cenicriviroc) является антагонистом С-С хемокиновых рецепторов 2-го и 5-го типов (CCR2 и CCR5), обеспечивающих хемотаксис моноцитов в очаг воспаления и модулирующих активность иммунных клеток. У пациентов с НАСГ ценикривирок показал антифибротическую активность.

Значимым антифибротическим эффектом также обладает глицирризиновая кислота (ГК), вызывающая блок ассоциированного с литохолевой кислотой и альфа-нафтил изоцианатом повреждения печени. Также показано ингибирование данным препаратом NLRP3 инфламмосомы (Nod-подобный рецептор семейства NALP) в звездчатых клетках печени, которая принимает участие в активации каспаз 1 и 5, что приводит к образованию интерлейкинов 1-бета и 18 и индукции воспалительного процесса в паренхиме печени. Дополнительно, ГК обладает антиоксидантной активностью, которую связывают с торможением перикисного окисления липидов через фосфорилирование 5-липоксигеназы. Кроме того, препарат способен взаимодействовать с прооксидантом простагландином Е2 и подавлять экспрессию РНК проколлагена I и III типов.

Ингибитор галектина-3 GR-MD-02 опосредует свое влияние через клетки Купфера и моноцитарные макрофаги. При НАСГ у пациентов наблюдается высокая степень экспрессии этого белка в макрофагах, которые окружают гепатоциты, что обеспечивает развитие воспалительной реакции и иммуноопосредованное повреждение клеток печени. Препарат хорошо зарекомендовал себя в 1 фазе исследования, однако в 2019 г. завершилась 2b фаза, по результатам которой отмечено отсутствие статистически значимых различий во влиянии его на НАСГ и фиброз в сравнении с плацебо.

В настоящее время в рамках терапии НАСГ активно ведется изучение ингибитора ацетил-КоА-карбоксилазы 1 и 2 (ACC1 и ACC2) GS-0976 (фирсококат). Действие препарата заключается в торможении продукции жирных кислот и индукции их окисления, при этом данный механизм реализуется за счет ингибирования изоформ ключевого фермента синтеза малонила-КоА, играющего основную роль в их метаболизме. В исследовании N. Alkhoury et al. (2019 г.) показано ингибирование липогенеза de novo и регресс стеатоза в печени на фоне приема препарата. Кроме того, отмечено значимое замедление прогрессирования фиброза печени и снижение уровня трансаминаз.

В 2019 г. проведена 2 фаза клинических исследований цилофексора, нестероидного агониста фарнезоид X-ассоциированного рецептора. На фоне терапии препаратом отмечено устранение признаков стеатоза, снижение показателей холестаза (в частности, гамма-глутамилтранспептидазы) и трансаминаз у пациентов с НАСГ, что определило перспективность дальнейшего тестирования этого медикаментозного средства как в монотерапии, так и в комбинации с фирсококатом и семаглутидом, которая получила название альдафермин (aldafermin).

Проводится изучение двойного агониста активируемых пероксисомными пролифераторами альфа- и дельта-рецепторов (PPAR α и PPAR δ) элафибранора в терапии НАЖБП, способствующего устранению инсулинорезистентности и нормализации липидного спектра крови. Следует отметить, что на фоне лечения препаратом отмечается повышение креатинина в плазме, что ограничивает его применение у пациентов с нарушением функции почек. Еще один двойной агонист активируемых пероксисомными пролифераторами альфа- и дельта-рецепторов (PPAR α и PPAR δ) сароглитазар продемонстрировал снижение уровня трансаминаз, экспрессии провоспалительных факторов (фактора некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкинов 1 β и 6 (IL1 β и IL6)), а также замедление прогрессирования фиброза на фоне терапии препаратом, при этом отмечена его более высокая эффективность в сравнении с элафибранором.

Ингибитор регулирующей апоптотические сигналы киназы 1 (ASK), селонсертиб, который также изучался в рамках терапии НАЖБП, не продемонстрировал эффективности.

Терапия экспериментальным препаратом ресметиромом, селективным агонистом бета-рецепторов трийодтиронина (TR β), привела к снижению депонирования жиров в печени. Использование еще одного тиреомиметика, экспериментального VK2809, также сопровождалось регрессом жировой инфильтрации печени.

T. Higashi et al. было показано, что трансформирующий ростовой фактор бета (TGF- β), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор некроза опухоли альфа (TNF α) способны запускать процессы воспаления и индуцировать фиброз, в том числе, в паренхиме печени. Это обуславливает актуальность изучения вариантов лекарственного воздействия на указанные факторы [25]. Следует отметить, что системное ингибирование TGF- β 1 увеличивает риск развития неоплазии, что необходимо учитывать при создании препаратов с данным механизмом действия [25].

Агонист фактора роста фибробластов (FGF-21), pegbelfermin (BMS-98986036, PEG-FGF21) продемонстрировал устранение признаков стеатоза печени и снижение уровня трансаминаз у пациентов с НАСГ. Однако появление тяжелой депрессии и случаев суицида, а также потенциальный риск онкогенеза печени ограничивает дальнейшее изучение препарата.

Таким образом, большинство имеющихся лекарственных препаратов, предлагаемых для консервативной терапии НАЖБП, имеют недостаточную эффективность и обладают рядом побочных свойств, ограничивающих их применение, а инновационные фармакологические средства пока находятся на разных этапах исследования. Это определяет

актуальность изучения вопроса применимости хирургических методов лечения НАЖБП, к которым относятся бариатрические вмешательства.

Заключение

Таким образом, актуальность изучения проблемы лечения НАЖБП при ожирении едва ли может быть подвергнута сомнению ввиду прогрессирующего увеличения распространенности заболевания. Несмотря на проводимые исследования, данные которых свидетельствуют о множестве тяжелых негативных последствий этой патологии, вопрос оптимальной стратегии лечения остается дискуссионным, а значение самого заболевания – недооцененным. Во многом, это обусловлено преимущественно асимптоматическим течением НАЖБП, клинические проявления которой отмечаются уже на конечных стадиях заболевания. В большинстве случаев НАЖБП диагностируется на этапе необратимых изменений, таких, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома, угрожающих жизни и нередко становящихся причиной летального исхода. Это значительно снижает продолжительность жизни данной категории пациентов и приводит к инвалидизации трудоспособного населения. Бремя данной патологии ложится тяжёлым грузом на систему здравоохранения и обуславливает значительные экономические последствия.

В настоящий момент предложен ряд различных методов лечения данного заболевания, которые требуют пристального анализа и оценки. Консервативная терапия НАЖБП, в первую очередь, направлена на снижение избыточной массы тела, и включает в себя соблюдение диеты и режима физической активности, а также прием фармакологических препаратов. Ведется активное изучение эффективности не только уже имеющихся лекарственных средств, но и разработка инновационных медикаментов. Обнаружение новых точек приложения консервативной терапии расширяет возможности ее применения.

Следует отметить, что, несмотря на обилие предложенных для лечения НАЖБП препаратов, на сегодняшний день не разработано средства, которое бы не только показало действительно значимую эффективность в отношении биохимических и гистологических критериев НАЖБП, но и не имело бы ограничивающих его применение побочных эффектов. Это обуславливает необходимость дальнейшего изучения методов лечения НАЖБП при ожирении.

Литература / References

1. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Павлов ЧС, Тихонов ИН, Широкова ЕН, Буеверов АО, Драпкина ОМ, Шульпекова ЮО, Цуканов ВВ, Маммаев СН, Маев ИВ, Пальгова ЛК. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой

болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;(2):24-42. [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, Tikhonov IN, Shirokova YeN, Buyeverov AO, Drapkina OM, Shulpekova YuO, Tsukanov VV, Mammayev SN, Mayev IV, Palgova LK. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;(2):24-42. (In Russian)]

2. Ciećko-Michalska I, Szczepanek M, Wierzbicka-Tutka I, Zahradnik-Bilska J, Mach T. Non-invasive diagnosis of steatosis, inflammatory changes and liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver diseases. Pilot study. *Archives of Medical Science*. 2018, 3 (1):179-83. DOI: 10.5114/amsad.2018.81184

3. Ikura Y. Transitions of histopathologic criteria for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease during the last three decades. *World Journal of Hepatology*. 2014, 6 (12):894–900. DOI: 10.4254/wjh.v6.i12.894

4. Golabi P, Rhea L, Henry L, Younossi ZM. Hepatocellular carcinoma and non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology International*. 2019; (10):40-59. DOI: 10.1007/s12072-019-09995-8

5. Johnson PJ, Pirrie SJ, Cox TF, Berhane S, Teng M, Palmer D, Morse J, Hull D, Patman G, Kagebayashi C, Hussain S, Graham J, Reeves H, Satomura S. The detection of hepatocellular carcinoma using a prospectively developed and validated model based on serological biomarkers. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2014;(23):144–153.

6. Ismaiel A, Dumitraşcu DL. Cardiovascular Risk in Fatty Liver Disease: The Liver-Heart Axis-Literature Review. *Frontiers in Medicine*. 2019;(6):300-340. DOI: 10.3389/fmed.2019.00202

7. Berkan-Kawińska A, Piekarska A. Hepatocellular carcinoma in non-alcohol fatty liver disease – changing trends and specific challenges. *Current Medical Research and Opinion*. 2019;(1):1-9. DOI: 10.1080/03007995.2019.1683817

8. Xia MF, Bian H, Gao X. NAFLD and Diabetes: Two Sides of the Same Coin? Rationale for Gene-Based Personalized NAFLD Treatment. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;14 (8): 77-98. DOI: 10.3389/fphar.2019.00877

9. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Шестакова МВ, Трошина ЕА, Мазурина НВ, Шестакова ЕА, Яшков ЮИ, Неймарк АЕ, Бирюкова ЕВ, Бондаренко ИЗ, Бордан НС, Дзгоева ФХ, Ершова ЕВ, Комшилова КА, Мкртумян АМ, Петунина НА, Романцова ТИ, Старостина ЕГ, Стронгин ЛГ, Суплотова ЛА, Фадеев ВВ. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-й пересмотр

(Лечение морбидного ожирения у взрослых). *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):53-70. [Dedov II, Melnichenko GA, Shestakova MV, Troshina EA, Mazurina NV, Shestakova EA, Yashkov YuI, Neimark AE, Birykova EV, Bondarenko IZ, Bordan NS, Dzgoeva FH, Ershova EV, Komshilova KA, Mkrtyumyan AM, Petunina NA, Romantsova TI, Starostina EG, Strongin LG, Suplotova LA, Fadeev VV. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53-70. (In Russian)]

10. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, Qiu Y, Burns L, Afendy A, Nader F. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2019;(15):760-79. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.021

11. Комшилова КА, Трошина ЕА, Бутрова СА. Неалкогольная жировая болезнь печени при ожирении. *Ожирение и метаболизм*. 2011;(3):3-11. [Komshilova KA, Troshina EA, Butrova SA. Non-alcoholic fatty liver disease in obesity. *Obesity and metabolism*. 2011;(3):3-11. (In Russian)]

12. Souto KP, Meinhardt NG, Ramos MJ, Ulbrich-Kulkzynski JM, Stein AT, Damin DC. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with different baseline glucose status undergoing bariatric surgery: analysis of intraoperative liver biopsies and literature review. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2018, 14 (1):66–73. DOI: 10.1016/j.soard.2017.09.527

13. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2015; 65(8):70-89. DOI:10.1016/j.metabol.2015.12.012

14. Saitta C, Pollicino T, Raimondo G. Obesity and liver cancer. *Annals of Hematology*. 2019;18(1):191-203.

15. Petit, J-M, Vergès, B. GLP-1 receptor agonists in NAFLD. *Diabetes and Metabolism*. 2017; (43):28–33. DOI:10.1016/s1262-3636(17)30070-8

16. Jepsen P, Vilstrup H, Mellemejkjaer L, Thulstrup AM, Olsen JH, Baron JA, Sørensen HT. Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver- a registry- based cohort study. *Hepatology*. 2003, 50 (54):2101–2104.

17. Dinani A, Sanyal A. Nonalcoholic fatty liver disease: implications for cardiovascular risk. *Cardiovascular Endocrinology and Metabolism*. 2017;(6):62–72.

18. Brouwers MCGJ, Simons N, Stehouwer CDA, Isaacs A. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for causality. *Diabetology*. 2019;(6):1-8.

19. Райхельсон КЛ, Ковязина ВП, Сидоренко ДВ, Назаров ВД, Лапин СВ, Эмануэль ВЛ, Марченко НВ, Пальгова ЛК, Кондрашина ЭА, Барановский АЮ. Влияние полиморфизма гена PNPLA3 на течение

- неалкогольной жировой болезни печени. *PMЖ*. 2019;(12):85–88. [Rajhel'son KL, Kovyazina VP, Sidorenko DV, Nazarov VD, Lapin SV, Emanuel' VL, Marchenko NV, Pal'gova LK, Kondrashina EA, Baranovskij AYU. Influence of PNPLA3 gene polymorphism on the course of non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Medical Journal*, 2019;(12):85–88. (In Russian)]
20. Cobbina E, Akhlaghi F. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) – Pathogenesis, Classification, and Effect on Drug Metabolizing Enzymes and Transporters. *Drug Metabolism Reviews*. 2017;49(2):197-211. DOI: 10.1080/03602532.2017.1293683
21. Moreno C, Mueller S, Szabo G. Non-invasive diagnosis and biomarkers in alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*, 2019;70(2):273-83. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.11.025
22. Павлов ЧС, Золотаревский ВБ, Ивашкин ВТ. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологического исследования ее ткани. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007;17(1):90–95 [Pavlov CHS, Zolotarevskij VB, Ivashkin VT. Structure of chronic liver diseases according to biopsy and morphological study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2007;17(1):90–95. (In Russian)]
23. Драпкина ОМ, Гацולהва ДС, Ивашкин ВТ. Неалкогольная болезнь печени как компонент метаболического синдрома. *Российские медицинские вести*. 2010;(2):72–78. [Drapkina OM, Gacolaeva DS, Ivashkin VT. Non-alcoholic liver disease as a component of the metabolic syndrome. *Russian Medical News*. 2010;(2):72–78. (In Russian)]
24. Bedi O, Aggarwal S, Trehanpati N, Ramakrishna G, Krishan P. Molecular and pathological events involved in the pathogenesis of diabetes-associated non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2018; 9(5):7-29. DOI: 10.1016/j.jceh.2018.10.004
25. Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017;(121):27-42. DOI: 10.1016/j.addr.2017.05.007
26. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*, 2015; (313):2263–73. DOI: 10.1001/jama.2015.5370
27. Frederickson DS, Lee RS. A system for phenotyping hyperlipidemia. *Circulation*. 1965; (31):321-327.
28. Sun L, Yin H, Liu M, Xu G, Zhou X, Ge P, Yang H, Mao Y. Impaired albumin function: A novel potential indicator for liver function damage? *Annals of Medicine*. 2019; (9): 125-34. DOI: 10.1080/07853890.2019.1693056
29. Auguet T, Aragonès G, Berlanga A, Martínez S, Sabench F, Binetti J, Aguilar C, Porrás JA, Molina A, Del Castillo D, Richart C. Hepcidin in morbidly obese women with non-alcoholic fatty liver disease. *Public Library of Science*. 2017; 12(10): e0187065. DOI: 10.1371/journal.pone.0187065
30. Eslam M, George J. Genetic contributions to NAFLD: leveraging shared genetics to uncover systems biology. *Nature reviews. Gastroenterology and hepatology*. 2019;(5):100-120. DOI: 10.1038/s41575-019-0212-0
31. Li TT, Li TH, Peng J, He B, Liu LS, Wei DH, Jiang ZS, Zheng XL, Tang ZH. TM6SF2: a novel target for plasma lipid regulation. *Atherosclerosis*. 2018; (268):170–176. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.033
32. Endo Y, Ohta M, Tada K, Nakanuma H, Saga K, Masuda T, Hirashita T, Iwashita Y, Ozeki Y, Masaki T, Inomata M. Improvement of non-alcoholic fatty liver disease after laparoscopic sleeve gastrectomy in Japanese obese patients. *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2019;(3):285–290. DOI: 10.1002/ags3.12234
33. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact. *Journal of Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2018;(68): 268–279. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.003
34. Ma Y, Belyaeva OV, Brown PM, Fujita K, Valles K, Karki S, de Boer YS, Koh C, Chen Y, Du X, Handelman SK, Chen V, Speliotes EK, Nestlerode C, Thomas E, Kleiner DE, Zmuda JM, Sanyal AJ; (for the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network), Kedishvili NY, Liang TJ, Rotman Y. 17-Beta hydroxysteroid dehydrogenase 13 is a hepatic retinol dehydrogenase associated with histological features of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2019; (69):1504–1519. DOI: 10.1002/hep.30350
35. Abul-Husn NS, Cheng X, Li AH, Xin Y, Schurmann C, Stevis P, Liu Y, Kozlitina J, Stender S, Wood GC, Stepanchick AN, Still MD, McCarthy S, O'Dushlaine C, Packer JS, Balasubramanian S, Gosalia N, Esopi D, Kim SY, Mukherjee S, Lopez AE, Fuller ED, Penn J, Chu X, Luo JZ, Mirshahi UL, Carey DJ, Still CD, Feldman MD, Small A, Damrauer SM, Rader DJ, Zambrowicz B, Olson W, Murphy AJ, Borecki IB, Shuldiner AR, Reid JG, Overton JD, Yancopoulos GD, Hobbs HH, Cohen JC, Gottesman O, Teslovich TM, Baras A, Mirshahi T, Gromada J, Dewey FE. A protein-truncating HSD17B13 variant and protection from chronic liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2018; 378 (12):1096–1106. DOI: 10.1056/NEJMoa1712191
36. Маршалко ДВ, Пчелин ИЮ, Шишкин АН. Неалкогольная жировая болезнь печени: коморбидность, клиническое значение и методы диагностики фиброза. *Juvenis scientia*. 2018;(2):14-17. [Marshallko DV, Pchelin IYU, Shishkin AN. Non-alcoholic fatty liver disease: comorbidity, clinical significance and methods of diagnosis of fibrosis. *Juvenis scientia*. 2018;(2):14-17. (In Russian)]
37. Шевелева МА, Худякова НВ, Шишкин АН, Пчелин ИЮ, Иванов НВ, Слепых ЛА, Филинчук ПЮ.

Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром. «Здоровье- основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. Труды четырнадцатой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. СПб.: Изд-во Политех. ун-та. 2019;14(2):632-642. [Sheveleva MA, Hudyakova NV, Shishkin AN, Pchelin IYU, Ivanov NV, Slepых LA, Filinyuk PYU. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. Health is the basis of human potential: problems and ways to solve them. Proceedings of the fourteenth Russian scientific and practical conference with international participation. Saint-Petersburg: publishing of Politekhical University.2019;14(2):632-642. (In Russian)]

38. Uehara D, Seki Y, Kakizaki S, Horiguchi N, Tojima H, Yamazaki Y, Sato K, Yamada M, Uraoka T, Kasama K. Long-term Results of Bariatric Surgery for Non-alcoholic Fatty Liver Disease/Non-alcoholic Steatohepatitis Treatment in Morbidly Obese Japanese Patients. *Obesity Surgery*. 2019;(15):99-123. DOI: 10.1007/s11695-018-03641-2

39. Abenavoli L, Boccuto L, Federico A, Dallio M, Loguercio C, Di Renzo L, De Lorenzo A. Diet and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: The Mediterranean Way. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019;16(17): E3011. DOI: 10.3390/ijerph16173011

40. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with non-alcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial. *Hepatology*. 2009;49 (1):80-86. DOI: 10.1002/hep.22575

41. Ye J, Wu Y, Li F, Wu T, Shao C, Lin Y, Wang W, Feng S, Zhong B. Effect of orlistat on liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease with obesity: assessment using magnetic resonance imaging-derived proton density fat fraction. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 2019; (12): 1-16. DOI: 10.1177/1756284819879047

42. Wang H, Wang L, Cheng Y, Xia Z, Liao Y, Cao J. Efficacy of orlistat in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biological and Biomedical Reports*. 2018; 9(1): 90-96. DOI: 10.3892/br.2018.1100

43. Ranjbar G, Mikhailidis DP, Sahebkar A. Effects of newer antidiabetic drugs on nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis: Think out of the box! *Metabolism*. 2019; (101):154001. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.154001

44. Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Current Obesity Reports*. 2019; 8(2): 156-164. DOI: 10.1007/s13679-019-00335-3

45. Zhou J, Massey S, Story D, Li L. Metformin: An Old Drug with New Applications. *International Journal of Molecular Medical Science*. 2018;(21):E2863. DOI: 10.3390/ijms19102863

46. von Schönfels W, Beckmann JH, Ahrens M, Hendricks A, Röcken C, Szymczak S, Hampe J, Schafmayer C. Histologic improvement of NAFLD in patients with obesity after bariatric surgery based on standardized NAS (NAFLD activity score). *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2018;(14):1607-16. DOI: 10.1016/j.soard.2018.07.012

47. Seghieri M, Christensen AS, Andersen A, Solini A, Knop FK, Vilsbøll T. Future Perspectives on GLP-1 Receptor Agonists and GLP-1/glucagon Receptor Co-agonists in the Treatment of NAFLD. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;(9): 649. DOI:10.3389/fendo.2018.00649

48. Newsome P, Francque S, Harrison S, Ratziu V, Van Gaal L, Calanna S, Hansen M, Linder M, Sanyal A. Effect of semaglutide on liver enzymes and markers of inflammation in subjects with type 2 diabetes and/or obesity. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2019;50(2): 193-203. DOI:10.1111/apt.15316

49. Mahady SE, Wong G, Craig JC, George J. Pioglitazone and vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis: A cost utility analysis. *Hepatology*. 2012; 56(6): 2172-2179. DOI: 10.1002/hep.25887

50. Hampp C, Pippins J. Pioglitazone and bladder cancer: FDA's assessment. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2017;(26):117-18. DOI: 10.1002/pds.4154

51. Floyd JS, Barbehenn E, Lurie P, Wolfe SM. Case series of liver failure associated with rosiglitazone and pioglitazone. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2009; 18(12):1238-1243. DOI: 10.1002/pds.1804

52. Dajani AI, Abu Hammour AM, Zakaria MA, Al Jaber MR, Nounou MA, Semrin AI. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. *Arab Journal of Gastroenterology*. 2015;(16):99-104. DOI: 10.1016/j.ajg.2015.09.001

53. Bernal-Reyes R, Escudere RB. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). A comparative study of ursodeoxycholic acid and alpha-tocopherol. A preliminary report. *Revista de Gastroenterología de México*. 2002;67 (2):70-75.

54. Salomone F, Barbagallo I, Godos J, Lembo V, Currenti W, Cinà D, Avola R, D'Orazio N, Morisco F, Galvano F, Li Volti G. Silibinin Restores NAD(+) Levels and Induces the SIRT1/AMPK Pathway in Non-Alcoholic Fatty Liver. *Nutrients*. 2017;(9):1080-86. DOI: 10.3390/nu9101086

55. Mansour-Ghanaei F, Pourmasoumi M, Hadi A, Ramezani-Jolfaie N, Joukar F. The Efficacy of Vitamin D Supplementation against Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis. *Journal of Dietary Supplements*. 2019;(1): 1-19. DOI: 10.1080/19390211.2019.1624671

56. Argo CK, Loria P, Caldwell SH, Lonardo A. Statins in liver disease: A molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology*. 2008;48 (2): 662-669. DOI: 10.1002/hep.22402

57. Meroni M, Longo M, Dongiovanni P. The Role of Probiotics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A New Insight into Therapeutic Strategies. *Nutrients*. 2019;11(11): 36-42. DOI: 10.3390/nu11112642

58. Amanullah I, Khan YH, Anwar I, Gulzar A, Mallhi TH, Raja AA. Effect of vitamin E in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2019;(1):1-11. DOI: 10.1136/postgrad-medj-2018-136364

59. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, Bedossa P, Geier A, Beckebaum S, Newsome PN, Sheridan D, Sheikh MY, Trotter J, Knapple W, Lawitz E, Abdelmalek MF, Kowdley KV, Montano-Loza AJ, Boursier J, Mathurin P, Bugianesi E, Mazzella G, Oliveira A, Cortez-Pinto H, Graupera I, Orr D, Gluud LL, Dufour JF, Shapiro D, Campagna J, Zaru L, MacConell L, Shringarpure R, Harrison S, Sanyal AJ. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394(10215): 2184-2196. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7

60. Santoro R, Mangia A. Progress in promising anti-fibrotic therapies. *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. 2019; 13(12):1145-52. DOI: 10.1080/17474124.2019

Сведения об авторах

Кащенко Виктор Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии, Санкт-Петербургский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; заместитель главного врача по хирургической помощи, Клиническая больница 122 имени Л.Г. Соколова; адрес: Российская Федерация, 194291, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д.4, тел:+7(911)9289525; e-mail: surg122@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8822-9165>

Мицинская Александра Игоревна, экстерн, Санкт-Петербургский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, врач-хирург, Клиническая больница 122 имени Л.Г. Соколова; адрес: Российская Федерация, 194291, Санкт-Петербург, проспект Культуры, д.4, тел:+7(967)3467326; e-mail:sashaart2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1674-4592>

Соколов Алексей Юрьевич, д.м.н., доцент, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова; адрес: Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, заведующий отделом нейрофармакологии, заведующий лабораторией экспериментальной фармакологии и терапии боли, Институт фармакологии им. А.В. Валдымана, адрес: Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, научный сотрудник, Институт физиологии им. И.П. Павлова, адрес: Российская Федерация, 199034, г. Санкт-Петербург, набережная Макарова, д.6, тел: +7(921)3689468; e-mail: alexey.sokolov@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6141-486X>

Шихин Александр Николаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, адрес: Российская Федерация, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, тел: +7(921)6413330; e-mail: alexshishkin@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4389-8618>

Варзин Сергей Александрович, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет, адрес: Российская Федерация, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, тел: +7(921)9528544; e-mail: drvarzin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4437-7603>

Неймарк Александр Евгеньевич, к.м.н., президент Общества бариатрических хирургов России, руководитель Центра метаболических нарушений, Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова; адрес: Российская Федерация, 197291, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, доцент, Национальный медицинский

исследовательский центр им. В. А. Алмазова; адрес: Российская Федерация, 197291, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, тел: +7(921)7590828; e-mail: sas_spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4925-0126>

Мехтиев Сабир Насрединович, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский государственный университет им. акад. И.П. Павлова; адрес: Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8, тел:+7 (812) 4263388; e-mail: mekhtiev.ru
Лодыгин Александр Владимирович, к.м.н., доцент, Санкт-Петербургский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; заведующий 1 хирургическим отделением, Клиническая больница 122 имени Л.Г. Соколова; адрес: Российская Федерация, 194291, Санкт-Петербург, проспект Культуры, 4, тел: +7(921)9373549; e-mail: alexlod@mail.ru

Мицинский Михаил Алексеевич, врач-хирург, Клиническая больница 122 имени Л.Г. Соколова; адрес: Российская Федерация, 194291, Санкт-Петербург, проспект Культуры, 4, тел: +7(906)2492848; e-mail: mic-mikhail@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3270-4200>

Ахметов Азат Данисович, ассистент, Санкт-Петербургский государственный университет; адрес: Российская Федерация, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9, врач-хирург, Клиническая больница 122 имени Л.Г. Соколова; адрес: Российская Федерация, 194291, Санкт-Петербург, проспект Культуры, 4, тел: 8(911)2127082; e-mail: manysha7@yandex.ru

Author information

Victor A. Kaschenko, Dr.Med. Sci., Professor, Head of Department of Faculty surgery, Saint-Petersburg State University; Address: 13B, Universitetskaya Emb., Saint-Petersburg, Russian Federation 199034, Chief surgeon, the L.G. Sokolov Memorial Hospital 122; Address: 4, Kultury pr., Saint-Petersburg, Russian Federation 197341, Phone: +7(911)929525; e-mail: surg122@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8822-9165>

Aleksandra I. Mitsinskaya, Applicant, Saint-Petersburg State University; Address: 13B, Universitetskaya Emb., St Petersburg, Russian Federation 199034, surgeon, the L.G. Sokolov Memorial Hospital 122; Address: 4, Kultury pr., Saint-Petersburg, Russian Federation 197341, Phone: +7(967)3467326; e-mail:sashaart2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1674-4592>

Alexey Y. Sokolov, Dr.Med.Sci., Associate Professor, head of the Department of neuropharmacology, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, head of the laboratory of experimental pharmacology and pain therapy, the Valdman Institute of Pharmacology; Address: 6-8, Lva Tolstogo str., Saint-Petersburg, Russian Federation 197022, Researcher of the Laboratory of Cortico-Visceral Physiology, Pavlov Institute of Physiology; Address: 6, Nab. Makarova, Saint-Petersburg, Russian Federation 199034, Phone: +7(921)3689468; e-mail: alexey.y.sokolov@gmail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6141-486X>

Aleksandr N. Shishkin, Dr.Med. Sci., Professor, Head of Department of Faculty therapy, Saint-Petersburg State University; Address: 13B, Universitetskaya Emb., St Petersburg, Russian Federation, 199034, Phone: +7(921)6413330; e-mail: alexshishkin@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4389-8618>

Sergey A. Varzin, Dr.Med. Sci., Professor, Saint-Petersburg State University; Address: 13B, Universitetskaya Emb., Saint-Petersburg, Russian Federation 199034, Phone: +7(921)9528544; e-mail: drvarzin@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4437-7603>

Aleksandr E. Neymark, Cand.Med.Sci., President of the Society of bariatric surgeons of Russia, Superintendent at the Metabolic Disorders Centre, Almazov National Medical Research Centre; Address: 2, Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russian Federation 197341, Associate Professor, Almazov National Medical Research Centre; Address: 2, Akkuratova str., Saint-Petersburg, Russian Federation 197341, Phone: +7(921)7590828; e-mail: sas_spb@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4925-0126>

Sabir N. Mehtiyev, Dr.Med. Sci., Professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Address: 6-8, Lva Tolstogo str., Saint Petersburg, Russian Federation 197022, Phone: +7 (812) 4263388; e-mail: mekhtiev.ru

Aleksandr V. Lodygin, Cand.Med. Sci., Associate Professor, Saint-Petersburg State University; Address: 13B, Universitetskaya Emb., Saint-Petersburg, Russian Federation 199034, Department head of the 1st surgical department, the L.G. Sokolov Memorial Hospital 122; Address: 4, Kultury pr., Saint-Petersburg, Russian Federation 197341, Phone: +7(921)9373549; e-mail: alexlod@mail.ru

Mikhail A. Mitsinskiy, surgeon, the L.G. Sokolov Memorial Hospital 122; Address: 4, Kultury pr., St. Petersburg, Russian Federation 197341, Phone: +7(906)2492848; e-mail: mic-mikhail@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3270-4200>

Azat D. Akhmetov, Postgraduate, Saint-Petersburg State University; Address: 13B, Universitetskaya Emb., Saint-Petersburg, Russian Federation 199034, surgeon, the L.G. Sokolov Memorial Hospital 122; Address: 4, Kultury pr., Saint-Petersburg, Russian Federation 197341, Phone: 8(911)2127082; e-mail: manysha7@yandex.ru

Дата поступления 17.04.2020 г.
Дата рецензирования 07.05.2020 г.
Принята к печати 13.05.2020 г.

Received 17 April 2020

Revision Received 07 May 2020

Accepted 13 May 2020



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.