



Лечение больных с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2-го типа

А.Э. Багрий¹, А.Д. Зубов¹, М.В. Хоменко¹, Е.С. Михайличенко¹, Е.А. Пылаева^{1,*},
Н.А. Хаустова², Е.В. Брюховецкая²

¹ Государственная образовательная организация высшего профессионального образования

«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика

² Коммунальное учреждение «Центральная городская клиническая больница № 1 г. Донецка»,
Донецк, Донецкая Народная Республика

Цель обзора: характеристика современных немедикаментозных и лекарственных подходов в лечении лиц с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2).

Основные положения. НАЖБП ассоциирована с повышенным сердечно-сосудистым риском (вследствие ассоциации с «метаболическим» синдромом) и риском развития цирроза печени, а также гепатоцеллюлярной карциномы. При сочетании с СД 2 макро- и микрососудистые осложнения диабета влекут за собой увеличение общей смертности. Важнейшее место в лечении таких больных занимает комбинация изменений образа жизни и рациональных медикаментозных подходов с достижением целевых уровней гликозилированного гемоглобина, холестерина липопротеидов низкой плотности, систолического и диастолического артериального давления. Снижение массы тела на 5–7 % и более (благодаря ограничению калоража пищи или бариатрическим хирургическим вмешательствам) способствует отчетливому снижению количества жира в печени и даже обратному развитию стеатогепатита; дозированные физические нагрузки оказывают такое действие даже при отсутствии значимой динамики массы тела. Критически важно сведение к минимуму употребления алкоголя и отказ от курения. При НАЖБП с умеренными фибротическими изменениями важнейшее значение приобретает медикаментозная терапия с гепатотропными эффектами. Она включает сахароснижающие средства (метформин, тиазолидиндионы, агонисты рецепторов глюкагоно-подобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2), препараты желчных кислот (в частности, 24-норурсодезоксихолевая кислота), агонисты фарнезидных X-рецепторов (обетихолевая кислота, тропифексор), статины, ацетилсалициловую кислоту. Эффективность комбинаций вышеуказанных препаратов превышает таковую для отдельных ее компонентов.

Заключение. Лечение сочетания НАЖБП и СД 2 требует тесного сотрудничества специалистов разного профиля: гепатолога/гастроэнтеролога, эндокринолога и кардиолога. Эта мультидисциплинарная проблема может быть решена путем настойчивого воплощения рекомендаций по изменению образа жизни и назначению рациональных медикаментозных подходов, включающих доказанный гепатопротекторный эффект.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2-го типа

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Багрий А.Э., Зубов А.Д., Хоменко М.В., Михайличенко Е.С., Пылаева Е.А., Хаустова Н.А., Брюховецкая Е.В. Лечение больных с неалкогольной жировой болезнью печени и сахарным диабетом 2-го типа. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(2):14–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-14-26>

Patient Management in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus

Andrey E. Bagriy¹, Alexander D. Zubov¹, Marina V. Khomenko¹, Evgeniya S. Mikhailichenko¹, Ekaterina A. Pylaeva^{1,*},
Natalia A. Khaustova², Elena V. Bryukhovetskaya²

¹ Donetsk National Medical University, Donetsk, Donetsk People's Republic (Ukraine)

² Central City Clinical Hospital No. 1, Donetsk, Donetsk People's Republic (Ukraine)

Aim. A current overview of non-pharmacological and drug-based approaches to non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) combined with type 2 diabetes mellitus (T2D).

Key points. NAFLD is associated with an increased cardiovascular risk (due to association with “metabolic syndrome”) and the risks of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Macro- and microvascular complications in

T2D comorbidity entail a higher overall mortality. A conjunction of lifestyle change and rational medication strategies to reach the target levels of glycosylated haemoglobin, low-density lipoprotein cholesterol, systolic and diastolic blood pressure is key in management of such patients. A body weight loss by 5–7 % or more (through caloric restriction or a bariatric surgery) promotes a marked reduction in liver fat and even reversal of steatohepatitis. Metered exercise exerts this effect even at insignificant weight loss. Minimising alcohol consumption and smoking is critical. A hepatotropic drug therapy is most essential in moderate fibrotic NAFLD. It includes antidiabetic agents (metformin, thiazolidinediones, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors), bile acid preparations (e.g., 24-nor-ursodeoxycholic acid), farnesoid X receptor agonists (obeticholic acid, tropifexor), statins, acetylsalicylic acid. Combinations are superior to individual-drug schemes.

Conclusion. The management of combined NAFLD-T2D requires a close inter-specialty involvement from hepatology, gastroenterology, endocrinology and cardiology. This interdisciplinary problem can be tackled through persuasive lifestyle recommendations and choosing rational medication strategies with a proved hepatoprotective efficacy.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus

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

For citation: Bagriy A.E., Zubov A.D., Khomenko M.V., Mikhailichenko E.S., Pylaeva E.A., Khaustova N.A., Bryukhovetskaya E.V. Patient Management in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(2):14–26. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-14-26>

Сочетание неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сахарного диабета 2-го типа (СД 2) представляет серьезную проблему современной клиники внутренних болезней, что определяется как высокой распространенностью такой комбинации, значительными экономическими затратами на лечение, так и ее существенным негативным влиянием на прогноз [1–5]. Между НАЖБП и СД 2 констатируется наличие «отчетливой двунаправленной ассоциации» патофизиологических, эпидемиологических и клинических характеристик [6–8]. Так, с одной стороны, показано, что наличие СД 2 более чем в 2 раза повышает вероятность развития НАЖБП в целом, способствует формированию неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), прогрессированию фибротических процессов, увеличивает риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [5, 7, 9]. С другой стороны, имеются доказательства примерно двукратного повышения распространенности СД 2 у лиц с НАЖБП; продемонстрирована тесная связь наличия у больных с диабетом НАСГ (особенно при стадиях \geq F3 фиброза печени) с развитием макрососудистых (главным образом, сердечно-сосудистых) и микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) осложнений диабета, а также с увеличением сердечно-сосудистой и общей смертности [3, 8, 10].

Взаимная связь НАЖБП и СД 2 настолько тесна, что ряд экспертов уже рассматривают НАЖБП/НАСГ в числе стандартных осложнений диабета [3, 5, 8]. Иллюстрацией здесь может явиться опубликованная в 2020 г. работа с показательным названием “Time to include nonalcoholic steatohepatitis in the management of patients with type 2 diabetes” («Время включить неалкогольный стеатогепатит в лечение больных с сахарным диабетом 2-го типа») [7]. В ней авторы подчеркивают, что эндокринологам следует рассматривать НАСГ как частое и серьезное осложнение диабета, стремиться к активному выявлению при СД 2 тех, кто имеет проявления поражения печени. На этапе

умеренного фибротического поражения печени необходимо использовать адекватную лечебную тактику: настойчивое снижение массы тела, возможно, назначение пиоглитазона, некоторых новых сахароснижающих препаратов, иных перспективных лекарственных средств.

Примечательно также, что наряду с существованием отдельных отечественных и международных авторитетных рекомендаций, посвященных лечению как НАЖБП, так и СД 2 [6, 11–15], в последние годы стали появляться документы, определяющие лечебную тактику при сочетании этих состояний [8, 16].

Целью настоящего обзора литературы служит характеристика современных подходов к лечению лиц с НАЖБП в сочетании с СД 2. Представлены данные об эпидемиологии этих состояний, рассматривается роль в лечении таких больных изменений образа жизни, принципы выбора сахароснижающих препаратов, а также возможности применения других классов лекарственных средств. Рассмотрение достаточно сложных вопросов патофизиологии и диагностики находится вне пределов данного сообщения.

Вопросы эпидемиологии

НАЖБП рассматривается в настоящее время как наиболее частое среди заболеваний печени. Распространенность НАЖБП в общей популяции взрослых в мире составляет 20–30 %; она варьирует в зависимости от используемых методов диагностики, пола, возраста и этнической принадлежности [3, 6, 9, 16, 17]. Считается, что частота НАЖБП среди мужчин примерно в 2 раза выше в сравнении с женщинами; она увеличивается с возрастом; ниже у лиц африканского и азиатского происхождения (13–20 %) и выше — у европеоидных жителей Европы, Северной Америки и Ближнего Востока (25–32 %) [7, 18]. Распространенность НАСГ в общей популяции составляет, вероятно, около 3–4 % (колебания от 1,5 до 6,45 %) [4, 8, 13, 19].

Общезвестна тесная ассоциация НАЖБП с клиническими состояниями, объединяемыми термином «метаболический синдром»: ожирением, СД 2, артериальной гипертонией и дислипидемией (особенно гипертриглицеридемией и повышением уровней холестерина липопротеидов высокой плотности), а также с другими нередко сопутствующими им состояниями (синдромом обструктивного апноэ сна, колоректальным раком, остеопорозом, псориазом, эндокринопатиями, синдромом склерокистозных яичников) [1, 8, 20]. Ввиду частого наличия подобных сочетаний для лиц с НАЖБП типично наличие повышенного сердечно-сосудистого риска [3, 9, 16, 21]. Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти пациентов с НАЖБП [7, 18, 22].

Течение НАЖБП в ряде случаев относительно доброкачественное, в других — носит прогрессирующий характер [1, 3, 9]. Полагают, что 10–35 % взрослых лиц, исходно имеющих нормальную гистологическую картину печени, в течение жизни демонстрируют развитие ее стеатоза; далее среди них у 12–44 % развивается стеатогепатит; и наконец, среди последних до 15 % имеют трансформацию в цирроз печени [3, 13, 18]. Ряд экспертов считает, что многие случаи цирроза печени с неустановленной этиологией («криптогенный» цирроз, удельный вес которого достигает 30 % среди циррозов печени в целом) могут быть следствием недиагностированных НАЖБП/НАСГ [7, 16, 18]. Если в общей популяции взрослых среди причин смерти заболевания печени занимают 12-е место, то среди лиц с НАЖБП они делят 2–3-ю позиции [3, 16]. В США НАСГ составляет вторую по частоте причину трансплантации печени, уступая лишь вирусным гепатитам [7, 9].

НАЖБП рассматривается как весомый фактор риска развития гепатоцеллюлярной карциномы; критериями дополнительного повышения риска у этих больных служат возраст, высокие уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), тромбоцитопения (маркер повышенного темпа фиброобразования печени) и СД 2 [3, 8]. Показано, что при стадии фиброза $\geq F3$ риск развития гепатоцеллюлярной карциномы возрастает в 7 раз [16, 18]. Онкологические причины являются одной из трех наиболее распространенных причин смерти больных с НАЖБП [7, 14].

СД 2 характеризуется высокой и нарастающей распространенностью, для характеристики эпидемиологии СД 2 эксперты используют термин «глобальная эпидемия» [12]. Распространенность СД 2 в Российской Федерации среди взрослых составляет около 3 %, однако с учетом того, что в обычной практике около половины случаев диабета остаются не диагностированными, реальная цифра распространенности СД 2 может достигать 6 % [11]. Наиболее частыми причинами инвалидизации и смертности больных с СД 2 являются системные сосудистые осложнения: нефропатия,

ретинопатия, поражения магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей [23, 24].

НАЖБП рассматривается в качестве независимого фактора риска развития СД 2 [7, 10, 12, 25]. С другой стороны, наличие диабета связано с развитием и прогрессированием НАЖБП [6, 13, 16]. Примерно 1/3–2/3 лиц с СД 2 имеют НАЖБП, при СД 2 с избыточной массой тела распространенность НАЖБП достигает 70–95 %, а при наличии ожирения — 98 % [8, 18, 20]. НАЖБП, по данным инструментальных исследований, констатируется у 1/3–1/2 больных с СД 2, имеющих нормальные уровни АЛТ [7, 18]. Распространенность НАСГ среди больных с СД 2 достигает 17,6–22,0 % (что в 4–5 раз выше, чем у лиц без диабета); по данным биопсий, значимые фибротические изменения печени (стадии $\geq F2$ – $F3$) констатируются при диабете у 10,4 % [7, 12, 16]. Продемонстрирована тесная ассоциация СД 2 с темпом прогрессии НАЖБП и развитием НАСГ, формированием фиброза и цирроза печени, риском развития гепатоцеллюлярной карциномы [1, 3, 25].

Лечение больных НАЖБП с СД 2

В основе лечения больных с НАЖБП и СД 2 лежит комбинация изменений образа жизни и медикаментозных подходов [9, 13, 26]. Общие принципы контроля гликемии, липидемии и АД у лиц с НАЖБП и диабетом соответствуют общепринятым для больных с СД [16]. Целевые уровни обычно составляют:

- гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) — 6,5–7,0 %;
- холестерина липопротеидов низкой плотности — $<1,8$ ммоль/л или снижение на 50 %, если исходный уровень составлял 1,8–3,5 ммоль/л;
- систолического АД 120–129 мм рт. ст. (у лиц в возрасте >65 лет — 130–139 мм рт. ст.) и диастолического АД — 70–79 мм рт. ст. [8, 11, 16].

Изменения образа жизни при НАЖБП с СД 2

Такие меры, как уменьшение избыточной массы тела, достигаемое посредством снижения калоража пищи и умеренной физической активности, действенное снижение употребления алкоголя, отказ от курения, представляют собой краеугольный камень лечения обсуждаемой категории больных [3, 11, 13, 14, 20]. Не останавливаясь на характеристике деталей этого подхода, отметим лишь некоторые важные в практическом отношении моменты, представленные в рекомендациях и статьях последних лет.

1. Изменения образа жизни у лиц с НАЖБП и СД 2 способствуют как снижению сердечно-сосудистого риска, стабилизации гликемии [16], липидемии [8] и артериального давления (АД) [16], так и уменьшению накопления жира в печени, замедлению процессов воспаления и фиброза в печени [6].

2. Изменения образа жизни являются обязательным первым шагом и постоянным компонентом лечения всех больных с НАЖБП и СД 2 [24]. При предоставлении больному информации, касающейся этого подхода, врачу следует иметь достаточно времени, проявлять разумную настойчивость (избегая навязчивости), понимание и доброжелательность, обосновывать крайнюю полезность этих рекомендаций [8].

3. Уменьшение массы тела, достигаемое при изменениях образа жизни (а также, вероятно, при бариатрических хирургических вмешательствах), способствует отчетливому снижению количества жира в печени. Улучшение гистологической картины печени у этих больных обычно пропорционально степени снижения массы тела. Для достижения этого эффекта ограничение общего калоража пищи является более важным, чем выбор отдельных вариантов диеты [27].

4. Отчетливому уменьшению стеатоза печени способствует снижение массы тела на 5–7 % от исходной величины: для достижения обратного развития стеатогепатита может требоваться уменьшение массы тела на 8–10 % [16].

5. Дозированное увеличение физических нагрузок способствует снижению содержания жира в печени даже в случаях, когда уменьшения массы тела достичь не удается [8]. При этом приемлемы как аэробные, так и резистивные виды нагрузок (однако первые предпочтительны для снижения сердечно-сосудистого риска) [24].

6. Критически важным элементом лечения является сведение к минимуму употребления алкоголя [8]. Отмечается, что многие больные, несмотря на убедительную рекомендацию отказаться от его приема, продолжают выпивать (что, безусловно, затрудняет дифференциальный диагноз с истинной НАЖБП) [28].

7. Курение повышает риск прогрессирования НАЖБП наряду с увеличением сердечно-сосудистого, бронхолегочного и онкологического риска [8]; отказ от курения рекомендуется всем лицам с НАЖБП независимо от наличия диабета [24].

8. В нескольких недавних сообщениях показано уменьшение прогрессии НАЖБП при умеренном употреблении кофе, но это требует дополнительного подтверждения [8].

Медикаментозная терапия при НАЖБП с СД 2

Проблема медикаментозного лечения НАЖБП является достаточно острой [1, 3, 29]. Ее характеризуют как «крупную нерешенную задачу» современной внутренней медицины [6, 14, 16]. Пока ведущими мировыми регуляторными ассоциациями (Food and Drug Administration (FDA) и European Medicines Agency (EMA)) для лечения НАЖБП/НАСГ еще не рекомендовано ни одного лекарственного препарата, хотя поиск таких лекарственных средств активно проводится [7, 8, 29]. В 2020 г. выполнялось не менее 80 (!) зарегистрированных

рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых у лиц с НАЖБП/НАСГ, в т.ч. при СД 2, оценивались эффективность и безопасность различных лечебных режимов; большая часть посвящена изучению монотерапии, некоторые — изучению комбинированной терапии [7, 8, 15, 16, 30]. Множество предлагаемых лечебных концепций при отсутствии осязаемого общепризнанного результата, по мнению некоторых специалистов, создает «обескураживающее впечатление хаоса» [3, 7, 29]; однако целый ряд подходов, включая применение как сахароснижающих препаратов, так и иных средств, выглядит достаточно обнадеживающим [8, 16, 26].

Место сахароснижающих препаратов при НАЖБП у лиц с СД 2

Наряду с изменениями образа жизни лицам с НАЖБП и СД 2 рекомендуется прием сахароснижающих препаратов [11, 20]. До настоящего времени ни один из классов этих лекарственных средств (включая как неинсулиновые препараты, так и производные инсулина) не имеет специальных, признанных международным сообществом показаний для назначения при диабете именно у лиц с НАЖБП/НАСГ [3, 7, 8, 13, 16]. Далее более подробно рассматривается место отдельных классов сахароснижающих препаратов у этих больных.

Метформин в настоящее время в мире сохраняет позицию наиболее часто применяемого сахароснижающего средства у лиц с СД 2, он нередко служит основой комбинированного лечения (в сочетании как с неинсулиновыми препаратами, так и с производными инсулина) [11]. При НАЖБП/НАСГ у лиц с диабетом в нескольких РКИ метформин не продемонстрировал какого-либо позитивного влияния на структуру печени [7, 8, 16]. В то же время следует отметить, что СД 2 в настоящее время рассматривается как независимый фактор риска развития гепатоцеллюлярной карциномы, а применение метформина может способствовать уменьшению этого риска [30, 31].

Тиазолидиндионы. Среди них у лиц с НАЖБП и СД 2 наиболее изучен пиоглитазон [7, 8, 27]. Это — агонист пероксисомных пролифератор-активируемых рецепторов γ (PPAR- γ), обладающий способностью повышать чувствительность тканей к инсулину [11, 32]. Пиоглитазону в дозе 30 мг/день в РКИ PIVENS не удалось продемонстрировать благоприятных эффектов у лиц с НАСГ и СД 2 в сравнении с плацебо [32]. В то же время в другом РКИ применение этого препарата в дозе 45 мг/день у лиц с предиабетом и диабетом и НАСГ значительно чаще, чем плацебо, ассоциировалось с улучшением гистологической картины печени (51 % против 19 %) [33]. В недавнем метаанализе также были подтверждены позитивные биохимические и гистологические эффекты пиоглитазона при НАСГ [34, 35]. Полагают,

что позитивное действие на морфологию печени при НАСГ скорее связано с замедлением прогрессирования фибротических изменений, чем с достижением регрессии уже развившегося фиброза [16, 32]. Эксперты American Association for the Study of Liver Diseases и European Association for the Study of Liver рекомендуют пиоглитазон для лечения лиц с гистологически подтвержденным НАСГ и СД 2 [13, 14]. В то же время его рутинное применение в целом при НАЖБП у больных с СД 2 ограничено вследствие достаточно высокой частоты побочных эффектов, включая увеличение массы тела, задержку жидкости, остеопороз с повышением риска переломов [7]. Сейчас в лечении больных с СД 2 и НАЖБП в РКИ 2 фазы изучается еще один представитель этого класса — лобеглитазон, который уже продемонстрировал снижение уровней печеночных ферментов и снижение содержания жира в ткани печени при неинвазивной оценке [16, 30].

Агонисты рецепторов глюконо-подобного пептида 1 (арГПП-1) среди новых классов сахароснижающих препаратов представляются наиболее изученными применительно к обсуждаемой проблеме [7, 8, 16]. Эти препараты воздействуют на соответствующие рецепторы, расположенные в различных органах (поджелудочной железе, кишечнике, жировой ткани, головном мозге) [36]. Влияя на инкретиновую систему, арГПП-1 стимулируют глюкозозависимое высвобождение инсулина островковыми клетками поджелудочной железы; они также замедляют опорожнение желудка и снижают аппетит [11]. Побочные эффекты арГПП-1 включают дозозависимые желудочно-кишечные (тошнота, рвота, диарея); возможно также развитие кожных реакций гиперчувствительности в месте введения [37]. В нескольких крупных РКИ лекарственные средства этого класса (лираглутид, семаглутид, дулаглутид) продемонстрировали благоприятные эффекты на сердечно-сосудистый прогноз у лиц с СД 2, имевших атеросклеротические сердечно-сосудистые поражения или высокий риск их развития; им, возможно, также присущи и ренопротекторные эффекты [23, 37]. В последние годы публикуются и сообщения о возможных гепатопротекторных свойствах арГПП-1, в т.ч. при НАЖБП (как в сочетании с СД 2, так и без него) [27, 36]. Так, в РКИ LIRA-NAFLD применение лираглутида на протяжении 6 месяцев у лиц с НАЖБП и СД 2 ассоциировалось с уменьшением массы тела и снижением относительного содержания жира в ткани печени на 31 % (оценка с помощью магнитно-резонансной спектроскопии) [38]. В метаанализе данных с этим препаратом, включавших более 4 тысяч больных с СД 2, лираглутид в сравнении с плацебо способствовал статистически значимому снижению уровней печеночных ферментов в сыворотке крови, что связали с благоприятным эффектом препарата на массу тела и гликемию [36]. В последовавшем за этим РКИ 2 фазы LEAN (52 больных с СД 2 и гистологически подтвержденным НАСГ)

лираглутид продемонстрировал существенное уменьшение морфологических проявлений НАСГ без увеличения выраженности фиброза печени [16]. Согласно проведенному исследованию с еще одним представителем данного класса терапия дулаглутидом у пациентов с НАЖБП обуславливает значимое снижение массы тела, улучшение показателей углеводного и липидного обмена, а также уменьшение биохимических маркеров активности стеатогепатита [39]. В настоящее время изучаются возможности применения при СД 2 (в т.ч. в сочетании с НАСГ) препаратов с двойным механизмом действия, как присущим арГПП-1, так и влияющим на рецепторы глюкагона (котадутид) или рецепторы глюкозозависимого инсулинотропного пептида (тирзепатид) [15, 30].

Ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (иНГЛТ-2) — еще один новый класс сахароснижающих препаратов с перспективами применения в гепатологической практике [7, 8, 16]. Свое сахароснижающее действие эти лекарственные средства реализуют за счет индукции глюкозурии; наряду с этим также оказывают натрийуретическое и диуретическое действие, снижают интрагломерулярное давление, уменьшают гломерулярную гиперфильтрацию, вызывают ряд благоприятных плеiotропных эффектов [11, 40]. При их приеме отмечается небольшое снижение массы тела и артериального давления [41, 42]. Несколько ограничивает их использование повышение частоты генитальных микотических инфекций (вследствие глюкозурии), профилактикой которых, однако, служит обычный гигиенический уход (ежедневный душ), а лечение вполне достижимо при использовании локальных противогрибковых средств [43]. Ряд РКИ с представителями иНГЛТ-2 (эмпаглифлозином, канаглифлозином, дапаглифлозином) убедительно продемонстрировал их позитивное действие на сердечно-сосудистый прогноз с достоверным уменьшением частоты госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, снижением сердечно-сосудистой и общей смертности — для лиц с СД 2 и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми поражениями [23, 40, 43, 44]. Для всех этих препаратов показаны также ренопротекторные эффекты (уменьшение альбуминурии, снижение темпа прогрессии диабетической нефропатии) [41, 43]. иНГЛТ-2 сейчас привлекают внимание исследователей и в отношении возможного более широкого использования в лечении НАЖБП при СД 2 [27, 45, 46]. Для лекарственных средств этого класса показаны благоприятные эффекты на кетогенез и утилизацию неэстерифицированных жирных кислот в печени, снижение при длительном применении уровней АЛТ (параллельное уменьшению массы тела и гликемии) [7, 8, 40, 46, 47]. В РКИ у лиц с НАЖБП/НАСГ в сочетании с диабетом на фоне приема различных представителей иНГЛТ-2 (в частности, эмпаглифлозина, дапаглифлозина, ликоглифлозина,

ипраглифлозина) отмечены уменьшение содержания жира в печени (при неинвазивной оценке), а также снижение клинико-лабораторных (FIB-4, коллаген 7S типа IV) и инструментальных (эластография) маркеров фиброза печени [16, 44, 45, 47–51]. В сочетании с перечисленными выше кардио-, вазо- и ренопротекторными эффектами эти данные служат основой для планирования и выполнения нескольких крупных РКИ с иНГЛТ-2 у больных с НАЖБП/НАСГ при СД2 [7, 8, 30].

Ингибиторы дипептидил-пептидазы-4 (иДПП-4) в настоящее время в лечении больных с СД 2 благодаря приемлемой эффективности и удовлетворительной переносимости назначаются все чаще [11]. Ввиду того что убедительных данных благоприятного влияния препаратов этого класса на клинико-лабораторные, инструментальные и гистологические печеночные параметры при НАЖБП у лиц с СД 2 получено не было, иДПП-4 самостоятельного значения в лечении таких больных не приобрели [8, 14, 16, 51].

Место несакхароснижающих препаратов при НАЖБП с СД 2

Витамин Е является антиоксидантом с предполагаемым гепатопротекторным потенциалом: в нескольких работах при его длительном применении показано уменьшение апоптоза и оксидативного стресса гепатоцитов [3, 30], а также повышение выживаемости и снижение частоты декомпенсации болезни печени у пациентов с выраженным фиброзом [52]. У лиц с НАСГ без диабета витамин Е может способствовать уменьшению степени выраженности фиброза печени [4, 6, 13]. Данные о его применении у лиц с НАЖБП/НАСГ в сочетании с СД 2 эксперты считают недостаточными для того, чтобы рекомендовать его назначение этой категории больных [8, 14, 16]. Кроме того, имеются опасения, что длительное использование витамина Е может быть ассоциировано с увеличением общей смертности, повышением риска геморрагических инсультов и рака предстательной железы [3, 16].

Норурсодезоксихолевая кислота (24-норурсодезоксихолевая кислота — норУДХК) — это гомолог урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) с укороченной на одну метиленовую группу боковой цепью C23 [53, 54]. Благодаря этой структурной особенности норУДХК приобретает ряд дополнительных ценных свойств [8, 55]. В отличие от УДХК, норУДХК не подвергается значимой конъюгации с таурином и глицином, но секретруется в желчь отчасти в неизменной форме, отчасти в виде тригидрокси-derivатов, а также сульфатных и глюкуронидных конъюгатов. Далее норУДХК абсорбируется холангиоцитами, возвращается в печень и ресекретируется в желчь [55, 56]. Такое холегепатическое шунтирование приводит к усилению выделения желчи, богатой бикарбонатом, и создает для холангиоцитов защитный «бикарбонатный зонтик» (этот эффект

позволяет ожидать для препарата позитивного эффекта в лечении первичного склерозирующего холангита) [55]. НорУДХК и ее метаболиты присутствуют в желчи преимущественно в мономерной, а не в мицеллярной форме, что усиливает ее осмотический и холеретический эффект [54, 55]. Снижая содержание желчных кислот в гепатоцитах, норУДХК оказывает комплекс противовоспалительных, антипролиферативных и антифибротических эффектов, мощное антихолестатическое действие [16, 53, 55]. Переносимость препарата сравнима с плацебо [8]. Недавно представлены данные показательного РКИ 2-й фазы (198 больных с НАЖБП, у 54 из них — СД 2), в котором отмечено, что применение норУДХК в течение 12 недель в дозе 1500 мг/сут (6 капсул в сутки) приводило к отчетливому уменьшению уровней АЛТ; от наличия диабета этот эффект не зависел [53]. Запланировано проведение РКИ 3-й фазы с оценкой влияния препарата на гистологическую картину печени при НАСГ [30].

Агонисты фарнезоидных X-рецепторов (FXR). Эти рецепторы представляют собой транскрипционные факторы, активируемые желчными кислотами [56, 57]. FXR участвуют в регуляции метаболизма желчных кислот и печеночного метаболизма в целом, а также оказывают ряд плеiotропных действий, включая противовоспалительное и антифибротическое [58, 59]. Лекарственные средства, активирующие FXR, обладают благоприятными эффектами при холестатических состояниях, в настоящее время они активно изучаются и у лиц с НАЖБП/НАСГ [16, 58]. В РКИ 2-й фазы агонисты FXR продемонстрировали улучшение морфологической картины печени при НАСГ [8, 59]. В промежуточном анализе РКИ 3-й фазы применение наиболее изученного представителя агонистов FXR — **обетихолевой кислоты**, являющейся дериватом желчных кислот, — ассоциировалось с отчетливым уменьшением выраженности фиброза печени при НАСГ (прием в дозе 25 мг/день на протяжении 18 месяцев) [60]. Обетихолевая кислота может также увеличивать уровни инсулина в сыворотке крови, однако значимого влияния на гликемию при этом не отмечается (РКИ FLINT) [16, 51, 56]. Применение препаратов этого класса, относящихся к дериватам желчных кислот, ограничивают частые побочные эффекты, включая зуд, повышение уровней холестерина липопротеидов низкой плотности и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (эти эффекты дозозависимы) [54, 55]. Для нивелирования нежелательных липидных эффектов этих препаратов предпринимаются попытки их комбинирования со статинами, также разработаны и активно изучаются агонисты FXR, не являющиеся дериватами желчных кислот [8, 59]. Один из них, тропифексор, в РКИ 2-й фазы FLIGHT-FXR продемонстрировал снижение уровней АЛТ и ГГТ в сыворотке крови, а также снижение выраженности

стеатоза печени; еще несколько подобных препаратов (цилофексор, надифексор) также находятся на разных этапах изучения [30, 59].

Статины, являясь одним из наиболее часто назначаемых классов липидснижающих препаратов, достаточно давно были предложены в качестве одного из компонентов комбинированной лечебной тактики при НАЖБП/НАСГ как с наличием СД 2, так и без диабета [3, 61–63]. Основанием для их назначения при этом являлось стремление взять под контроль присущую таким больным атерогенную гипер/дислипидемию и снизить имеющийся у них повышенный сердечно-сосудистый риск [26, 64, 65]. Более широкое применение статинов у больных обсуждаемой категории сдерживали как традиционно имевшиеся у практикующих врачей опасения гепатотоксичности статинов, так и данные о наличии у статинов небольшого диабетогенного потенциала [66, 67]. Данные крупных РКИ и метаанализов, проведенных в последнее время, убедительно демонстрируют, что благоприятные эффекты статинов на сердечно-сосудистый риск у самых разных категорий больных (без диабета, с предиабетом, нарушенной толерантностью к глюкозе, метаболическим синдромом, у родственников больных с СД 2, у имеющих манифестный СД 2, у пожилых) далеко превосходят риск, связанный с возможными умеренными неблагоприятными эффектами на гликемию [11, 64]. В анализе, включавшем данные 9 РКИ (суммарно 9696 больных), отмечено, что у лиц, уже имеющих диабет, повышение уровня HbA_{1c} , сопутствующее приему статинов, весьма невелико и составляет за 3,6 года лишь 0,12 % [67]. Снижению заболеваемости в отношении влияния статинов на печень способствовали данные сообщений последних лет, где для препаратов этой группы продемонстрирован ряд весьма ценных свойств [63–65, 67]. Препараты этого класса (аторвастатин, розувастатин, флувастатин, симвастатин), благодаря воздействию на системы интегрин и ROCK, Rho-GTPазы и транскрипционный фактор KLF2, RhoA и gas, печеночные рецепторы Nogo-B и другие механизмы, в экспериментальных и клинических работах показывали снижение стеатоза, противовоспалительные и антифибротические эффекты [64, 66–69]. Имеются данные об ассоциированных с их приемом защите эндотелиальных клеток печени, уменьшении накопления жира в ткани печени, ослаблении индуцированного стеатозом фиброгенеза посредством ингибирования паракринного эффекта гепатоцитов на звездчатые клетки печени, ингибирования пролиферации печеночных фибробластов [63, 65–67]. Поскольку отсутствуют крупные РКИ, в которых было бы отмечено улучшение гистологической картины НАЖБП/НАСГ под влиянием статинов, самостоятельного места в лечении таких лиц статины не приобрели [8, 13, 14, 16], однако они по-прежнему являются важным средством контроля дислипидемии

и повышенного сердечно-сосудистого риска у этих больных [11, 12, 63, 64]. Следует также принять во внимание данные нескольких работ, в которых сообщают об ассоциированном с приемом статинов снижении риска развития портальной гипертензии и гепатоцеллюлярной карциномы [63, 64, 67, 69].

Другие классы гиполипидемических лекарственных средств (включая никотиновую кислоту, эзетимиб, фибраты, ω 3-полиненасыщенные жирные кислоты, секвестранты желчных кислот) не продемонстрировали устойчивых благоприятных эффектов при НАЖБП, ввиду чего применения у этой категории лиц не находят [8, 13, 14, 16]. Начато изучение использования в данной области нового перспективного класса гиполипидемических препаратов – ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) [16, 70].

Ацетилсалициловая кислота (АСК). В проспективном исследовании (361 пациент с гистологически подтвержденным НАСГ, из них у 40 % – СД 2) было показано, что длительный регулярный прием низких доз АСК был ассоциирован с уменьшением степени выраженности фиброза печени; наиболее значимым этот эффект оказался у лиц, длительность применения АСК у которых была не менее 4 лет [71].

Элафибранор и другие агонисты пероксисомных пролифератор-активируемых рецепторов (PPAR) объединяют три транскрипционных фактора (α , γ и δ), активно участвующих в метаболизме липидов и глюкозы и оказывающих противовоспалительное действие [16]. PPAR- α играют важную роль в процессах абсорбции, транспортировки и β -окисления жирных кислот; PPAR- γ – в регуляции адипогенеза и улучшения инсулиночувствительности жировой ткани, скелетных мышц и печени; PPAR- δ – в β -окислении свободных жирных кислот, метаболизме глюкозы, оказывает ряд противовоспалительных эффектов [8, 16]. О месте пиоглитазона, являющегося PPAR- γ -агонистом, упоминалось выше. В настоящее время на разных этапах изучения при НАЖБП (в т.ч. с СД 2) находятся несколько сочетанных агонистов PPAR: элафибранор (α - и δ -), сароглитазар (α - и γ -), ланифибранор (агонист всех трех PPAR) [30]. Подробнее коснемся лишь более изученного элафибранора – его пример наглядно иллюстрирует превратности и сложности процесса внедрения препаратов в практику. В нескольких некрупных, но хорошо спланированных РКИ 2-й фазы элафибранор представил целый ряд обнадеживающих данных о наличии у него антихолестатических, противовоспалительных и антифибротических эффектов, в т.ч. у лиц с первичным склерозирующим холангитом и с НАСГ (с уменьшением уровней печеночных ферментов, выраженности стеатоза и фиброза печени при неинвазивной и инвазивной оценке) [16, 30]. Однако, по данным промежуточного анализа масштабного РКИ 3 фазы RESOLVE-IT (1070 больных с НАСГ,

из них 530 — с СД 2, результаты обнародованы в мае 2020 г.), элафибранор не смог продемонстрировать ожидавшегося от него благоприятного действия на структуру печени в сравнении с плацебо [8]. С учетом этого компанией-разработчиком объявлено о прекращении изучения препарата в этой области; исследования с ним будут продолжены лишь у больных с первичным склерозирующим холангитом.

Краткая характеристика других препаратов, не обладающих сахароснижающим действием, ранее широко использовавшихся при НАЖБП

с СД 2, но не показавших значимого влияния на гистологическую структуру печени и частоту значимых «печеночных» событий, представлена ниже в таблице.

Другие классы препаратов, изучаемые в лечении больных с НАЖБП/НАСГ. Среди прочих лекарственных средств, оценка эффективности и безопасности которых при НАЖБП находится на разных стадиях изучения, можно выделить [4, 8, 16]:

- ингибиторы метаболических энзимов: стероил-коэнзим А десатуразы 1 (SCD-1), ацетил-коэнзим

Таблица. Краткая характеристика препаратов, не обладающих сахароснижающим действием, не показавших значимого влияния на гистологическую картину и частоту значимых «печеночных» событий при НАЖБП с СД 2

Table. Summary of non-sugar-lowering drugs with minor effect on histology and rate of significant hepatic events in NAFLD-T2D

Группа препаратов Drug	Фармакологическая характеристика Pharmacological description	Факты, ограничивающие их применение при НАЖБП и СД 2 Limiting factors in NAFLD-T2D
Урсодо- зокси- холевая кислота Ursode- oxycholic acid	Наименее агрессивная из естественных желчных кислот, не обладающая цитотоксичностью [72, 73], оказывает желчегонное и умеренное гипогликемическое действие, снижает литогенность желчи, уменьшает синтез холестерина в кишечнике [6, 74] Least aggressive natural bile acid, non-cytotoxic [72, 73], choleric and moderate hypoglycaemic, reduces bile lithogenicity and intestinal cholesterol synthesis [6, 74]	Не уменьшает выраженность фиброза печени (как для стандартных — 13–15 мг/кг/день, так и для высоких — 23–28 мг/кг/день — доз препарата) [53, 54, 75, 76] Does not reduce liver fibrosis (in both standard, 13–15 mg/kg/day, and high, 23–28 mg/kg/day, dosages) [53, 54, 75, 76]
Эссенци- альные фосфоли- пиды Essential phospho- lipids	Высокоочищенные фосфатидилхолиновые фракции, экстрагированные из соевых бобов, содержащие линолевую и иные ненасыщенные жирные кислоты (основной активный компонент — полиэнилфосфатидилхолин), накопление которых в мембране гепатоцитов сопровождается эффектом мембранопротекции за счет коррекции сниженных уровней фосфолипидов и фосфатидилхолина [6, 77] High-pure phosphatidylcholine fractions from soybeans, contain linoleic and other unsaturated fatty acids (polyenylphosphatidylcholine as main active substance), membrane-protective at accumulation in hepatocytes via compensating low-level phospholipids and phosphatidylcholine [6, 77]	Способность эссенциальных фосфолипидов уменьшать выраженность фиброза печени при НАСГ не подтверждена при гистологическом исследовании [77] Essential phospholipid-modulated reduction of liver fibrosis in NASH not confirmed in histology [77]
Пенток- сифиллин Pentoxi- fylline	Оказывает умеренно выраженное противовоспалительное действие, блокируя провоспалительные цитокины [4] Moderate anti-inflammatory effect via proinflammatory cytokine inhibition [4]	В дозе 400 мг 3 раза в сутки способствовал улучшению выраженности гистологической картины при НАСГ (лишь у 5 из 55 больных был СД 2); в другом РКИ это не подтверждено [8, 76] Improved NASH histology at 400 mg × 3 times/day (only 5 of 55 patients had T2D); not confirmed in another RCT [8, 76]
L-Кар- нитин L-carni- tine	Модулятор транспорта и окисления свободных жирных кислот в митохондриях, антиоксидант, положительно влияет на состояние гепатоцитов [4, 16]; у лиц с НАСГ доза 1 г/сут за 24 недели привела к снижению уровней ферментов и улучшению гистологической картины печени [78] Modulates free fatty acid transport and oxidation in mitochondria, antioxidant, positively affects hepatocytes [4, 16]; at 1 g/day for 24 weeks, lowered enzyme levels and improved liver histology in NASH [78]	Применение карнитин-оротатного комплекса 824 мг 3 р/сут 12 недель у больных с НАЖБП с СД 2 ассоциировано со снижением выраженности стеатоза печени лишь по неинвазивной оценке [79] Carnitine-orotate complex at 824 mg × 3 times/day for 12 weeks associated in NAFLD-T2D patients with reduced hepatic steatosis in non-invasive assessment only [79]

Продолжение таблицы

Группа препаратов Drug	Фармакологическая характеристика Pharmacological description	Факты, ограничивающие их применение при НАЖБП и СД 2 Limiting factors in NAFLD-T2D
Орлистат <i>Orlistat</i>	Ингибитор абсорбции жира в кишечнике, используемый для снижения массы тела, что крайне важно при НАЖБП [8, 13] Intestinal fat absorption inhibitor used for weight loss, crucial in NAFLD [8, 13]	В единичных РКИ демонстрировал благоприятный эффект на гистологическую картину печени при НАЖБП, но СД 2 имелся лишь у нескольких из всех наблюдаемых больных) [14, 16] Favourable effect on liver histology in NAFLD (only few patients had T2D) shown in selected RCTs [14, 16]

Примечание: НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; СД 2 — сахарный диабет 2-го типа; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование

Note. NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease; T2D — type 2 diabetes mellitus; NASH — non-alcoholic steatohepatitis; RCT — randomised controlled trial

А карбоксилазы (АСС), диацилглицерол-ацилтрансферазы 2 (DGAT-2), кетогексокиназы (КНН);

- агонисты рецепторов тиреоидных гормонов бета (TR β) — с препаратом ресметиром сейчас проводится крупное РКИ 3-й фазы MAESTRO-MASH у лиц с НАСГ со стадией фиброза F2–F3;

- ингибиторы переносчика пирувата в митохондриях (MPC);

- агонисты факторов роста фибробластов 19 и 21 (FGF19, FGF21);

- ингибиторы хемокиновых рецепторов (CCR2/CCR5) — представитель этого класса ценикривирок в настоящее время проходит РКИ 3-й фазы AURORA у лиц с НАСГ.

Комбинированное лечение больных с НАЖБП/НАСГ при СД 2

Многообразии патофизиологических механизмов НАЖБП (метаболическая перегрузка гепатоцитов, процессы их повреждения, воспаления и фибротической трансформации, связанные с этим негативные эффекты на жировую ткань, поджелудочную железу, кишечник, иммунную и сердечно-сосудистую системы), а также сложность в получении достаточно показательного эффекта от единственного изучаемого класса лекарственных средств мотивируют смещение поиска путей

лечения НАЖБП/НАСГ в сторону комбинированных подходов [6, 13, 80, 81]. Ряд РКИ, где у этих больных оценивались различные сочетания лекарственных препаратов, уже завершены (например, пиоглитазон с витамином Е, обетихоловая кислота с аторвастатином, метформин с УДХК и др.), при этом благоприятные эффекты от использования комбинаций оказывались более значимыми, чем от монотерапии [3, 8, 30, 60]. В обзоре литературы, специально посвященном комбинированному лечению НАЖБП, отмечены хорошие перспективы применения комбинаций препаратов с преобладающим метаболическим действием и средств, оказывающих преимущественно противовоспалительные и антифибротические эффекты [30].

В заключение еще раз подчеркнем многообразность и сложность проблемы сочетания НАЖБП и СД 2, ее мультидисциплинарный характер [6, 16]. Имеющиеся данные позволяют согласиться с мнением о том, что НАЖБП может быть отнесена к числу классических осложнений диабета [7, 8]. Лечение таких больных должно осуществляться при тесном сотрудничестве специалистов разного профиля (гепатолога, гастроэнтеролога, терапевта, эндокринолога, возможно, кардиолога), направлено на действенное воплощение рекомендаций по изменению образа жизни и подбор современной медикаментозной терапии [2, 24].

Литература / References

1. Земляничина О.В., Дунаева И.П., Савенков В.И., Синайко В.М., Мальцева Ю.В., Кравчун Н.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: распространенность, этиология и патогенез, направления диагностики и терапии (обзор литературы и собственные данные). Международный эндокринологический журнал. 2018;14(7):684–93. [Zemlyanitsyna O.V., Dunaeva I.P., Savenkov V.I., Sinaiko V.M., Maltseva Yu.V., Kravchun N.A. Non-alcoholic fatty liver disease: prevalence, etiology and pathogenesis, directions of diagnosis and therapy (literature review and own data). *Int Endocrinol J.* 2018;14(7):684–93 (In Russ.)]. DOI: 10.22141/2224-0721.14.7.2018.148777
2. Кондратьев Е.А., Боднар П.Н., Лисянский Н.И., Бельская Л.Н., Лисяная Т.А., Пономарева И.Г. Особенности дисбиотических нарушений у больных с сахарным диабетом 2-го типа и неалкогольной жировой болезнью печени. Семейная медицина. 2015;3(59):181. [Kondratyuk E.A., Bodnar P.N., Lisyanskiy N.I., Belskaya L.N., Lisyanyaya T.A., Ponomareva I.G. Features of dysbiotic disorders in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease. *Family medicine.* 2015;3(59):181 (In Russ.)].
3. Diehl A.M., Day C. Cause, pathogenesis, and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2017;377:2063–72. DOI: 10.1056/NEJMra1503519
4. Steinacher D., Claudel T., Trauner M. Therapeutic mechanisms of bile acids and nor-ursodeoxycholic acid in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis.* 2017;35:282–7. DOI: 10.1159/000454853
5. Zein C.O., Yerian L.M., Gogate P., Lopez R., Kirwan J.P., Feldstein A.E., et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-con-

- trolled trial. *Hepatology*. 2011;54:1610–9. DOI: 10.1002/hep.24544
6. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2016;2:24–42. [*Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Tikhonov I.N., Shirokova E.N., Bueverov A.O.* Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2016;2:24–42 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
 7. *Cusi K.* Time to include nonalcoholic steatohepatitis in the management of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43:275–9. DOI: 10.2337/dci19-0064
 8. *Kim K.S., Lee B.W., Kim Y.J., Lee D.H., Cha B.S., Park C.Y.* Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: part II. Treatment. *Diabetes Metabol J*. 2019;43:127–43. DOI: 10.4093/dmj.2019.0034
 9. *Sanyal A.J.* Past, present and future perspectives in non-alcoholic fatty liver disease. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16:377–86. DOI: 10.1038/s41575-019-0144-8
 10. *Mantovani A., Byrne C.D., Bonora E., Targher J.* Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2018;41:372–82. DOI: 10.2337/dc17-1902
 11. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Сухарева О.Ю., Галстян Г.Р. и др.* Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Клинические Рекомендации. *Сахарный диабет*. 2020;23(S2):4–102. [*Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Shamkhalova M.Sh., Sukhareva O.Yu., Galstyan G.R., et al.* Type 2 diabetes mellitus in adults. *Clinical Guidelines*. *Diabetes mellitus*. 2020;23(S2):4–102 (In Russ.)]. DOI: 10.14341/DM8807
 12. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities. *Diabetes Care*. 2020;43(S1):S37–47. DOI: 10.2337/dc20-S004
 13. *Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M., et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67:328–57. DOI: 10.1002/hep.29367
 14. 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 (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;16:1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
 15. *Tapper E.B., Lok A.S-F.* Use liver imaging and biopsy in clinical practice. *N Engl J Med*. 2017;377:756–68. DOI: 10.1056/NEJMra1610570
 16. *Lee B.W., Lee Y.H., Park C.Y., Rhee E.J., Lee W.Y., Kim N.H., et al.* Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A position statement of the fatty liver research group of the Korean Diabetes Association. *Diabetes Metabolism J*. 2020;44(3):382–401. DOI: 10.4093/dmj.2020.0010
 17. *Анисомян А.В., Сандлер Ю.Г., Хайменова Т.Ю., Кейян В.А., Салиев К.Г., Сбикина Е.С. и др.* Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: вопросы диагностики фиброза печени. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):73–8. [*Anisonyan A.V., Sandler Yu.G., Khaimenova T.Yu., Keuyan V.A., Saliev K.G., Sbukina E.S., et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: issues of diagnosing liver fibrosis. *Therapeutic archiv*. 2020;92(8):73–8 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000770
 18. *Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T., Bantel H., Bellentani S., Caballeria J., et al.* Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol*. 2018;69:896–904. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.05.036
 19. *Thomas M.C., Cherney D.Z.I.* The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018;61:2098–107. DOI: 10.1007/s00125-018-4669-0
 20. *Куфтова Ю.В., Гликина И.В.* Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени в практике терапевта. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;2(5):17–25. [*Kuftova Yu.V., Glinkina I.V.* Type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease in the practice of a therapist. *RMJ. Medical Review*. 2018;2(5):17–25 (In Russ.)].
 21. *Wild S.H., Walker J.J., Morling J.R., McAllister D.A., Colhoun H.M., Farran B. et al.* Cardiovascular disease, cancer and mortality among people with type 2 diabetes and alcoholic or nonalcoholic fatty liver disease hospital admission. *Diabetes Care*. 2018;41:341–7. DOI: 10.2337/dc17-1590
 22. *Wu S.D., Li L., Wang J.Y.* Ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(11):1247–53. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3283572ec0
 23. *Багрий А.Э., Супрун Е.В., Михайличенко Е.С., Голодников И.А.* Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы. *Рос кардиол журн*. 2020;25(4):3858. [*Bagriy A.E., Suprun E.V., Mikhailichenko E.S., Golodnikov I.A.* Chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus: the state of the problem. *Rus J Cardiol*. 2020;25(4):3858 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3858
 24. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 5. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: *Diabetes Care*. 2020;43(S1):S48–65. DOI: 10.2337/dc20-S005
 25. *Кузнецова А.С., Долгушина А.И., Ананян К.Р., Ахт Е.В., Гуль К.А., Маркина А.Ю. и др.* Особенности неалкогольной жировой болезни печени у больных с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: естественные и технические науки*. 2017;1:80–84. [*Kuznetsova A.S., Dolgushina A.I., Ananyan K.R., Aht E.V., Gul K.A., Markina A.Yu., et al.* Features of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Modern science: topical problems of theory and practice. Series: natural and technical sciences*. 2017;1:80–84 (In Russ.)].
 26. *Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М., Нилова Т.В., Шинкин М.В., Петраков А.В.* Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: особенности патогенеза и лечения. *РМЖ*. 2017;25(22):1607–12. [*Zvenigorodskaya L.A., Mkrtyunyan A.M., Nilova T.V., Shinkin M.V., Petrakov A.V.* Non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: features of pathogenesis and treatment. *Breast cancer*. 2017;25(22):1607–12 (In Russ.)].
 27. *Lee Y., Doumouras A.G., Yu J., Brar K., Banfield L., Gmora S., et al.* Complete resolution of nonalcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:1040–60. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.017
 28. *Бирюкова Е.В., Родионова С.В., Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М., Морозова И.А.* Индивидуализация подхода к терапии сахарного диабета 2-го типа: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени. *Лечение и профилактика*. 2017;2(22):65–74. [*Birykova E.V., Rodionova S.V., Zvenigorodskaya L.A., Mkrtyunyan A.M., Morozova I.A.* Individualization of the approach to the treatment of type 2 diabetes mellitus: focus on non-alcoholic fatty liver disease. *Treatment and prevention*. 2017;2(22):65–74 (In Russ.)].
 29. *Lazarus J.V., Ekstedt M., Marshesini G., Mullen J., Novak K., Pericàs J. P., et al.* A cross-sectional study of the public health response to non-alcoholic fatty liver

- disease in Eur J Hepatol. 2020;72:14–24. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.027
30. *Dufour J.-F., Caussy C., Loomba R.* Combination for therapy non-alcoholic steatohepatitis: rationale, opportunities and challenges. Gut. 2020;69(10):1877–1884. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319104
 31. *Fujita K., Iwama H., Miyoshi H., Tani J., Oura K., Tadokoro T., et al.* Diabetes mellitus and metformin in hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2016;22:6100–13. DOI: 10.3748/wjg.v22.i27.6100
 32. *Bril F., Kalavalapalli S., Clark V.C., Lomonaco R., Soldevila-Pico C., Liu I.-C., et al.* Response to pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis with vs without type 2 diabetes. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16:558–66. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.12.001
 33. *Cusi K., Orsak B., Bril F., Lomonaco R., Hecht J., Ortiz-Lopez C., et al.* Long-Term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. Ann Intern Med. 2016;165:305–15. DOI: 10.7326/M15-1774
 34. *Davidson M.B., Pan D.* An updated meta-analysis of pioglitazone exposure and bladder cancer and comparison to the drug's effect on cardiovascular disease and non-alcoholic steatohepatitis. Diabetes Res Clin Pract. 2018;135:102–10. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.11.002
 35. *Musso G., Cassader M., Paschetta E., Gambino R.* Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. JAMA Intern Med. 2017;177:633–40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.9607
 36. *Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G.P.* Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (lean): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. Lancet. 2016;87:679–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X
 37. *Hernandez A.F., Green J.B., Janmohamed S., D'Agostino Sr R.B., Granger C.B., Jones N.P., et al.* Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (harmony outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2018;392:1519–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X
 38. *Petit J.-M., Cercueil J.-P., Loffroy R., Denimal D., Bouillet B., Fourmont C., et al.* Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: the Lira-NAFLD study. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:407–15. DOI: 10.1210/jc.2016-2775
 39. *Богомолов П.О., Буверов А.О., Древал А.В., Нецаева О.А., Майоров А.Ю., Мишина Е.Е. и др.* Предварительные результаты применения дулаглутида у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (исследование ДЕМОС). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;(9):4–10. [*Bogomolov P.O., Bueverov A.O., Dreval A.V., Nechaeva O.A., Mayorov A.Yu., Mishina E.E. et al.* Preliminary data on dulaglutide application in non-alcoholic fatty liver disease (a DEMOS study). Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;(9):4-10]. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-169-9-4-10
 40. *Seko Y., Sumida Y., Sasaki K., Itoh Y., Iijima H., Hashimoto T., et al.* Effects of canagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on hepatic function in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: pooled and subgroup analyses of clinical trials. J Gastroenterol. 2018;53:140–51. DOI: 10.1007/s00535-017-1364-8
 41. *Шумилова Н.А., Павлова С.И.* Глифлозины: гликемические и негликемические эффекты. Acta medica Eurasica. 2019;1:44–51. [*Shumilova N.A., Pavlova S.I.* Glyflosins: glycemic and non-glycemic effects. Acta medica Eurasica. 2019;1:44–51 (In Russ.)]
 42. *Traussnig S., Shattenberg J.M., Demir M., Wiegand J., Geier A., Teuber G.* Norursodeoxycholic acid versus placebo in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 dose-finding trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4:781–93. DOI: 10/1016/S2468-1253(19)30184-0
 43. *Zhang W., Yang X., Chen Y., Hu W., Liu L., Zhang X., et al.* Activation of hepatic Nogo-B receptor expression—A new anti-liver steatosis mechanism of statins. Biochim Biophys Acta. Mol. Cell Biol. Lipids. 2018;1863:177–90. DOI: 10.1016/j.bbalip.2017.12.002
 44. *Sattar N., Fitchett D., Hantel S., George J. T., Zinman B.* Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME trial. Diabetologia. 2018;61:2115–2163. DOI: 10.1007/s00125-018-4702-3
 45. *Eriksson J.W., Lundkvist P., Jansson P.-A., Johansson L., Kvarnström M., Moris L., et al.* Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. Diabetologia. 2018;61:1923–34. DOI: 10.1007/s00125-018-4675-2
 46. *Latva-Rasku A., Honka M.-J., Kullberg J., Mononen N., Lehtimäki T., Saltevo J., et al.* The SGLT2 inhibitor dapagliflozin reduces liver fat but does not affect tissue insulin sensitivity: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with 8-Week treatment in type 2 diabetes patients. Diabetes Care. 2019;42:931–7. DOI: 10.2337/dc18-1569
 47. *Harisson S., Manghi F., Smith W.B.* LIK066 (licogliflozin), an SGLT1/2 inhibitor, robustly decreases ALT and improves markers of hepatic and metabolic health in patients with non-alcoholic fatty liver disease: interim analysis of a 12-week, randomized, placebo controlled, phase 2A study. Hepatology. 2019;70:1453–62
 48. *Kuchay M.S., Krishan S., Mishra S.K., Farooqui K.J., Singh M.K., Wasir J.S., et al.* Effect of Empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial (E-LIFT trial). Diabetes Care. 2018;41:1801–8. DOI: 10.2337/dc18-0165
 49. *Takahashi H., Kessoku T., Kawanaka M., Nonaka M., Hyogo H., Fujii H., et al.* Resolution of non-alcoholic steatohepatitis and hepatic fibrosis by sodium glucose transporter-2 inhibitor, ipragliflozin; a multicenter randomized controlled trial. Journal of Hepatology. 2020;73:S138–9. DOI: 10.1016/S 0168-8278(20)30787-X
 50. *Cui J., Philo L., Nguyen P., Hofflich H., Hernandez C., Bettencourt R., et al.* Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. J Hepatol. 2016;65:369–76. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.04.021
 51. *Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K., Goodyear E.L., Bonaca M.P., et al.* SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019;393:31–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X
 52. *Vilar-Gomez E., Vuppalanchi R., Gawrieh S., Ghabril M., Saxena R., Cummings O.W., Chalasani N.* Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. Hepatology. 2020;71(2):495–509. DOI: 10.1002/hep.30368
 53. *Younossi Z.M., Ratziu V., Loomba R., Rinella M., Anstee Q. M., Goodman Z., et al.* Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2019;394:2184–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7
 54. *Malnick S., Mildiner S., Neuman M.G.* Obeticholic acid for treatment of NAFLD – A drug in search of a disease. GastroHep. 2020;2:133–7. DOI: 10.1002/ygh2.397
 55. *Bowlus C.L., Pockros P.J., Kremer A.E., Parés A., Forman L.M., Drenth J.P.H., et al.* Long-term obeticholic acid therapy improves histological endpoints in patients with primary biliary cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;8:1170–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.09.050

56. *Mudaliar S., Henry R.R., Sanyal A.J., Morrow L., Marshall H.-J., Kipnes M., et al.* Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145:574–82. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.05.042
57. *Sumida Y., Yoneda M., Ogawa Y., Yoneda M., Okanoe T., Nakajima A.* Current and new pharmacotherapy options for non-alcoholic steatohepatitis. *Exp Opin Pharmacother*. 2020;21:953–67. DOI: 10.1080/14656566.2020.1744564
58. *Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J., Lavine J.L., Van Natta M.L., Abdelmalek M.F., et al.* Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:956–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4
59. *Younossi Z.M., Tampi R.P., Racila A., Qiu Y., Burns L., Younossi I., et al.* Economic and clinical burden of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes Care*. 2020;43:283–9. DOI: 10.2337/dc19-1113
60. *Pockros P.J., Fuchs M., Freilich B., Schiff E., Kohli A., Lawitz E.J., et al.* CONTROL: A randomized phase 2 study of obeticholic acid and atorvastatin on lipoproteins in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Liver Int*. 2019;39:2082–93. DOI: 10.1111/liv.14209
61. *Звенигородская Л.А., Хомерику С.Г., Лычкова А.Э.* Перспективные методы лечения дислипидемий у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. *Эксп клин гастроэнтерол*. 2019;3(163):81–8. [*Zvenigorodskaya L.A., Khomeriki S.G., Lychkova A.E.* Promising methods of treatment of dyslipidemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Exp Clin Gastroenterol*. 2019;3(163):81–8 (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-163-3-81-88
62. *Imprialos K.P., Stavropoulos K., Doulas M., Skalkou A., Zografou I., Athyros V.G.* The potential role of statins in treating liver disease. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;12:331–9. DOI: 10.1080/17474124.2018.1439379
63. *Nascimbeni F., Pellegrini E., Lugari S., Onfiani G., Carubbi F., Lonardo A.* Statins and nonalcoholic fatty liver disease in the era of precision medicine: More friends than foes. *Atherosclerosis*. 2019;284:66–74. DOI: 10/1016/j.atherosclerosis.219.02.028
64. *Schierwagen R., Uschner F.E., Magdaleno F., Klein S., Trebicka J.* Rationale for the use of statins in liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiology*. 2017;312:G407–12. DOI: 10.1152/ajpgi.00441.2016
65. *Kamal S., Khan M.A., Seth A., Cholankeril G., Gupta D., Singh U.* Beneficial effects of statins on the rates of hepatic fibrosis, hepatic decompensation, and mortality in chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1495–505. DOI: 10.1038/ajg.2017.170
66. *Pose E., Trebicka J., Mookerjee R.P., Angeli P., Gines P.* Statins: old drugs as new therapy for liver diseases? *J Hepatol*. 2019;70:194–202. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.07.019
67. *Ridruejo E., Romero-Caimi G., Obregon M.J., Kleiman de Pisarev D., Alvarez L.* Potential molecular targets of statins in the prevention of hepatocarcinogenesis. *Ann Hepatol*. 2018;17:490–500. DOI: 10.5604/01.3001.0011.7394
68. *Sigler M.A., Congdon L., Edwards K.L.* An evidence-based review of statin use in patients with nonalcoholic fatty liver disease, clinical medicine insights. *Gastroenterology*. 2018;11:324–31. DOI: 10.1177/1179552218787502
69. *Islam M.M., Poly T.M., Walther B.A., Yang H.-C., Li Y.-C.* Statin use and the risk of hepatocellular carcinoma in patients at high risk: a nationwide nested case-control study. *J Hepatol*. 2018;68:476–84. DOI: 10.3390/cancers12030671
70. *Смолина М.О., Бенимецкая К.С., Рагино Ю.И., Воевода М.И.* PCSK9: новые победы и горизонты. *Атеросклероз*. 2018;14:70–7. [*Smolina M.O., Benimetskaya K.S., Ragino Yu.I., Voevoda M.I.* PCSK9: new victories and horizons. *Atherosclerosis*. 2018;14:70–7 (In Russ.)]. DOI: 10.15372/ATER20180311
71. *Simon T.G., Henson J., Osganian S., Masia R., Chan A.T., Chung R.T., et al.* Daily aspirin use associated with reduced risk for fibrosis progression in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:2276–84. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.04.061
72. *Leuschner U.F., Lindenthal B., Herrmann J., Arnold J.C., Rössle M., Cordes H.-J., et al.* High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2010;52:472–9. DOI: 10.1002/hep.23727
73. *Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F., Ye Y.F., Zheng L., Yang Y.D., et al.* The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:140–9. DOI: 10.1186/1471-230X-13-140
74. *Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P., Wartelle-Bladou C., Renou C., et al.* A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011;54:1011–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.08.030
75. *Fickert P., Hirshfield G.M., Denk G., Marschall H.-U., Altorjay I., Färkkilä M.A., et al.* Ursodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67:549–58. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.009
76. *Van Wagner L.B., Wilcox J.E., Ning H., Lewis C. E., Carry J. J., Rinella M. E., et al.* Longitudinal association of non-alcoholic fatty liver disease with changes in myocardial structure and function: the CARDIA study. *J Am Heart Ass*. 2020;9:1–11. DOI: 10/1161/jaha.119.014279
77. *Maev I.V., Samsonov A.A., Palgova L.K., Pavlov Ch.S., Shirokova E.N., Vovk E.I., et al.* Effectiveness of phosphatidylcholine as adjunctive therapy in improving liver function tests in patients with non-alcoholic fatty liver disease and metabolic comorbidities: real-life observational study from Russia. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7:1–11. DOI: 10.1136/bmjgast-2019-000368
78. *Malaguarnera M., Gargante M.P., Russo C., Antic T., Vacante M., Malaguarnera M., et al.* L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis. A randomized and controlled clinical trial. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1338–45. DOI: 10.1038/ajg.2009.719
79. *Bae J.C., Lee W.Y., Yoon K.H., Park J.Y., Hyun S.S., Kyung A. H., et al.* Improvement of nonalcoholic fatty liver disease with carnitine-rotate complex in type 2 diabetes (CORONA): a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2015;38:1245–52. DOI: 10.2337/dc14-2852
80. *Romeo S.* Notch and nonalcoholic fatty liver and fibrosis. *N Engl J Med*. 2019;380:681–3. DOI: 10.1056/NEJMcibr1815636
81. *Stefan N., Haring H-U., Cusi K.* Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(4):313–24. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30154-2

Сведения об авторах

Багрий Андрей Эдуардович — доктор медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».
Контактная информация: bagriyae@mail.ru;
283003, ДНР, Донецк, пр. Ильича, д. 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>

Зубов Александр Демьянович — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 2 ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».
Контактная информация: amipt@mail.ru;
283003, ДНР, Донецк, пр. Ильича, д. 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0636-5030>

Хоменко Марина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии ФИПО им. профессора А.И. Дядька ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».
Контактная информация: mv.homenko@gmail.com;
283003, ДНР, Донецк, пр. Ильича, д. 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6219-7537>

Михайличенко Евгения Сергеевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры внутренних болезней № 2 ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».
Контактная информация: klassiki@inbox.ru;
283003, ДНР, Донецк, пр. Ильича, д. 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8625-1406>

Пылаева Екатерина Алексеевна* — аспирант кафедры внутренних болезней № 2 ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».
Контактная информация: ruda.lisitsa@yandex.ru;
283003, ДНР, Донецк, пр. Ильича, д. 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0558-9542>

Хаустова Наталья Александровна — врач-эндокринолог поликлинического отделения КУ «ЦГКБ № 1 г. Донецка».
Контактная информация: docgkb5@yandex.ru;
283001, ДНР, Донецк, ул. Артема, д. 57.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3830-382X>

Брюховецкая Елена Владимировна — врач поликлинического отделения КУ «ЦГКБ № 1 г. Донецка».
Контактная информация: elenadonetsk2@gmail.com;
283001, ДНР, Донецк, ул. Артема, д. 57.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0471-6148>

Information about the authors

Andrey E. Bagriy — Dr. Sci. (Med.), Head of the Chair of Internal Medicine No. 2, Donetsk National Medical University.
Contact information: bagriyae@mail.ru;
283003, Donetsk People's Republic, Donetsk, Ilyicha ave., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2592-0906>

Alexander D. Zubov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Medicine No. 2, Donetsk National Medical University.
Contact information: amipt@mail.ru;
283003, Donetsk People's Republic, Donetsk, Ilyicha ave., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0636-5030>

Marina V. Khomenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Therapy named after Prof. A.I. Dyadyk, Faculty of Internship and Postgraduate Education, Donetsk National Medical University.
Contact information: mv.homenko@gmail.com;
283003, Donetsk People's Republic, Donetsk, Ilyicha ave., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6219-7537>

Evgeniya S. Mikhailichenko — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Chair of Internal Medicine No. 2, Donetsk National Medical University.
Contact information: klassiki@inbox.ru;
283003, Donetsk People's Republic, Donetsk, Ilyicha ave., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8625-1406>

Ekaterina A. Pylaeva* — Postgraduate Student, Chair of Internal Medicine No. 2, Donetsk National Medical University.
Contact information: ruda.lisitsa@yandex.ru;
283003, Donetsk People's Republic, Donetsk, Ilyicha ave., 16.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0558-9542>

Natalia A. Khaustova — Physician (endocrinology), Outpatient Unit, Central City Clinical Hospital No. 1.
Contact information: docgkb5@yandex.ru;
283001, Donetsk People's Republic, Donetsk, Artema str., 57.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3830-382X>

Elena V. Bryukhovetskaya — Physician, Outpatient Unit, Central City Clinical Hospital No. 1.
Contact information: elenadonetsk2@gmail.com;
283001, Donetsk People's Republic, Donetsk, Artema str., 57.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0471-6148>

Поступила: 24.01.2021 Принята: 29.04.2021 Опубликована: 30.04.2021
Submitted: 24.01.2021 Accepted: 29.04.2021 Published: 30.04.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author