

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ

Райхельсон К.Л., Прашнова М.К.

Научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского государственного университета

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: PROSPECTS FOR TREATMENT

Raikhelson K.L., Prashnova M.K.

Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology of Saint-Petersburg University

Райхельсон Карина Леонидовна — д.м.н., профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского государственного университета

Прашнова Мария Константиновна — научный сотрудник Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского государственного университета

Raikhelson Karina — Professor of Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology of Saint-Petersburg University

Prashnova Mariya — Research associate of Scientific and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology of Saint-Petersburg University

**Райхельсон
Карина Леонидовна**
Raikhelson Karina L.
kraikhelson@mail.ru

Резюме

Целью работы являлось изучение существующих и перспективных направлений в терапии неалкогольной жировой болезни печени.

Проведен обзор рекомендаций ведущих гепатологических ассоциаций по лечению неалкогольной жировой болезни печени (НАБЖ). Рассмотрены результаты исследований, направленных на разработку новых направлений в терапии данного заболевания, оценены наиболее перспективные препараты для ее терапии.

Выводы. В настоящее время активно изучаются лекарственные средства, перспективные для терапии неалкогольной жировой болезни печени, но необходимы дальнейшие исследования по оценке их долгосрочной эффективности и безопасности. Одним из наиболее патогенетически обоснованных препаратов для лечения НАЖБП является адеметионин.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, терапия, новые препараты, адеметионин

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 138 (2): 97–102

Summary

The aim of our research was to study the current and future trends in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease.

This review presents recommendations of leading hepatology Associations in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). The article describes the results of research at the development of new directions in the treatment of this disease and rates the of the most promising drugs.

Conclusions. There are several new drugs for treatment of nonalcoholic fatty liver disease under clinical trials today, but further research is needed to assess their long-term efficacy and safety. One of the more pathogenetically grounded drugs for the treatment of NAFLD is ademetionine.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, treatment, S-adenosylmethionine, ademetionine, new drugs

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 138 (2): 97–102

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее частой причиной хронического поражения печени. Описательное эпидемиологическое наблюдательное многоцентровое исследование DIREG-2, проведенное в 2013–14 гг. выявило, что в Российской Федерации она выявляется у 37,3 % взрослых пациентов [1]. Ожидается, что в ближайшие десятилетия НАЖБП опередит инфекцию вирусом гепатита С в качестве ведущей этиологии терминальной стадии заболевания

печени, требующей трансплантации печени [2], а в США она уже вышла на 2-е место среди причин трансплантации печени [3].

Недавний метаанализ Z.M. Younossi с соавт. (2016), включавший 86 исследований из 22 стран, показал, что распространенность НАЖБП в мире составляет 25,24 %, при этом смертность от поражений печени вследствие прогрессирующей формы НАЖБП — неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) — 15,44 на 1 000 человек в год [4]. НАСГ

считается одной из ведущих причин развития гепатоцеллюлярной карциномы и заболеваемость ей пациентов с НАЖБП составляет 0,44 на 1000 человеко-лет [4].

Этот метаанализ привел авторов к грустному выводу: «В условиях глобальной эпидемии ожирения клиническое и экономическое бремя НАЖБП станет огромным».

Неудивительно, что последние годы ведется активный поиск немедикаментозных мер и лекарственных средств, направленных на лечение НАЖБП.

Сегодня не вызывает сомнений взаимосвязь НАЖБП и ожирения. В недавних рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL, 2016) в самом определении понятия НАЖБП зафиксирована взаимосвязь этого состояния с инсулинорезистентностью [5]. Соответственно, единственным способом лечения НАЖБП, который признается сегодня всеми ведущими гастроэнтерологическими и гепатологическими ассоциациями, является комплекс мероприятий, традиционных для лечения ожирения и направленных на снижение массы тела: модификация рациона питания и оптимизация физической нагрузки [6, 7, 5, 8].

Показано, что потеря массы тела в значительной степени снижает факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как гипергликемия, гиперхолестеринемия и гипертония [9], сопровождается повышением чувствительности к инсулину и может приводить к регрессии НАСГ [10].

Проспективное исследование, в котором обследовано 293 пациента с гистологически доказанным НАСГ, показало, что изменение образа жизни, направленное на снижение веса, в течение 52 недель приводит к разрешению стеатогепатита у ¼ пациентов, снижению его гистологической активности почти у половины и регрессии фиброза у 1/5 из них. При этом выраженность потери массы тела была независимо связана с улучшением всех гистологических параметров [11].

Однако данные ряда исследований ставят под сомнение влияние изменения образа жизни на исходы НАЖБП. Так метаанализ показал, что в реальной жизни мероприятия по снижению веса приводят лишь к скромным потерям веса и их эффект теряется с течением времени. Как правило, максимум снижения веса происходит в первые 6 месяцев (примерно на 6%) с последующим возвращением половины потерянных килограммов в течение 3 лет [12]. Крупное исследование Look AHEAD, в котором участвовали более 5000 пациентов с сахарным диабетом 2 типа и избыточным весом или ожирением, было досрочно остановлено после 9,6 лет наблюдения в связи с отсутствием пользы изменения образа жизни (интенсивной физической активности и диеты) — снижение веса на 6% не приводило к сокращению смертности от сердечно-сосудистых причин и числу случаев сердечно-сосудистых катастроф [13].

Дальнейшее изучение уже упоминавшейся выше когорты пациентов, подвергшихся изменению образа жизни в течение 52 недель, и многофакторный анализ показали, что наличие как высокой гистологической активности НАСГ, так и кофакторов,

отяжеляющих повреждение печени (пожилой возраст и сахарный диабет 2 типа) значительно снижают вероятность того, что диета и изменение образа жизни приведут к улучшению течения стеатогепатита [14].

Эти данные свидетельствуют о том, что пациенты с неблагоприятной формой НАСГ менее восприимчивы к нефармакологическим методам лечения и требуют медикаментозного подхода для улучшения прогноза.

В рекомендациях Европейской Ассоциации по изучению печени (EASL, 2016) говорится, что лекарственная терапия показана при НАСГ, особенно в сочетании с фиброзом печени 2 степени и более, а так же может обсуждаться у пациентов с менее тяжелым заболеванием, но с высоким риском прогрессирования (т.е. наличием сахарного диабета, метаболического синдрома, с повышением активности аланинаминотрансферазы, высокой некровоспалительной активностью в ткани печени) [5].

Однако до сих пор не существует единого и обоснованного мнения о выборе лекарственного препарата для терапии НАЖБП.

В рекомендациях Всемирной Гастроэнтерологической Организации (WGO, 2012 г.) говорится, что все препараты, так и влияющие на инсулинорезистентность, так и антиоксиданты и антифибротные агенты должны считаться экспериментальными и не могут пока быть одобрены для лечения НАСГ / НАЖБП [6].

Практические рекомендации крупнейших мировых гепатологических ассоциаций — американской (AASLD) и европейской (EASL) — предлагают проводить медикаментозную терапию при прогрессирующем течении НАСГ, опираясь на два крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследования TONIC и PIVENS, целью которых было сравнение эффективности витамина Е и инсулиносенситайзеров [15, 16]. В исследовании PIVENS показано положительное влияние пиоглитазона и витамина Е на выраженность стеатоза и некровоспалительную активность, при этом пиоглитазон был не столь эффективен, как витамин Е. Исследование TONIC показало эффективность витамина Е при НАСГ у детей в сравнении с плацебо и метформином. Однако необходимо отметить, что ни один из данных препаратов не влиял на выраженность фиброза [15, 16].

На основании этих работ AASLD и EASL при доказанном гистологически НАСГ предлагают использовать витамин Е в дозе 800 МЕ/сут и/или пиоглитазон [5, 7]. Назначение этих препаратов только при доказанном прогрессирующем течении заболевания определяется их сомнительной безопасностью: применение высоких доз витамина Е ассоциировано с увеличением смертности от всех причин, инсультов и риска развития рака предстательной железы, а терапия пиоглитазоном приводит к быстрому набору веса и так же связана с повышением риска развития рака мочевого пузыря, остеопороза и сердечной недостаточности [5, 17, 18]. В связи с этим в российских рекомендациях витамин Е рекомендуется использовать в меньшей дозе 400 МЕ/сут, а долгосрочная эффективность и безопасность терапии пиоглитазоном ставится под сомнение [8].

Широко изучавшиеся при НАЖБП препараты урсодезоксихолевой кислоты, омега-3-жирных кислот и статины в крупных исследованиях не доказали своей эффективности на течение НАСГ [19, 20, 21], но могут быть использованы для коррекции дислипидемии [5, 8]. Применение метформина для терапии НАЖБП не рекомендуется в связи с отсутствием эффекта [5, 8]. По имеющимся на фармацевтическом рынке остальным препаратам гепатотропной направленности больших рандомизированных клинических исследований (РКИ), основанных на гистологической оценке течения НАСГ, не проводилось.

В отечественных рекомендациях «Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени» в качестве потенциальной терапии НАЖБП обсуждаются почти все имеющиеся на рынке препараты гепатопротекторы и делается обоснованный вывод: «Назначение препаратов с мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием... выглядит логичным у пациентов с НАСГ. Для подтверждения теоретического обоснования применения указанных лекарственных средств и выбора их оптимальной комбинации требуются развернутые мультицентровые исследования с обязательной динамической оценкой гистологической картины печени на фоне терапии» [8].

Таким образом, вопрос оптимальной медикаментозной терапии НАЖБП в настоящее время далек от решения.

В то же время активно проводятся экспериментальные, пилотные и РКИ, направленные на изучение влияния на течение НАЖБП нескольких категорий препаратов.

Метаанализ нескольких исследований агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида (эксенатида и лираглутида, используемых в терапии для сахарного диабета 2-го типа) показал достоверные результаты у пациентов с НАСГ как в снижении уровней аминотрансфераз, так и в содержании общего жира в ткани печени и фиброза [22]. Сопутствующее снижение веса с этими препаратами делает их потенциально привлекательными для использования у пациентов с НАСГ и метаболическим синдромом.

Широко известные агонисты ядерных рецепторов пролифераторов пероксисом (PPAR) — фибраты — не имеют существенного влияния на течение НАЖБП, что, вероятно, связано со значительным распространением этих рецепторов в других органах [23]. Но последние годы проводятся клинические исследования селективных агонистов PPAR.

Сароглитазар — двойной агонист PPAR- α/γ , одобренный для лечения дислипидемии при диабете, показал снижение печеночных аминотрансфераз у пациентов с НАЖБП и гистологически подтвержденным НАСГ [24]. Необходимы дальнейшие РКИ, чтобы подтвердить этот успех и оценить безопасность.

Двойной агонист PPAR- α/δ элафибранор может быть эффективным не только для повышения чувствительности к инсулину при висцеральном ожирении, но и при НАСГ. В РКИ IIb фазы GOLDEN-505 установлено его позитивное влияние в дозе 120 мг/сут на активность НАСГ и улучшение

метаболических параметров, включая ферменты печени и липидный профиль [25]. Клинические исследования данного препарата продолжаются [26].

Одним из перспективных препаратов является синтетический агонист фарнесоидных рецепторов — обетахолевая кислота. В РКИ FLINT (фаза IIb) с участием более 200 пациентов с НАЖБП без цирроза 72-недельный курс обетахолевой кислоты показал улучшение гистологической картины в 21 % случаев. Но были отмечены побочные эффекты, связанные с безопасностью и переносимостью препарата — увеличение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и кожный зуд [27].

Изучается эффективность в терапии НАЖБП арамхола — конъюгата арахидоновой жирной и холановой желчной кислоты. В РКИ II фазы был показан дозозависимый эффект 3-месячной терапии арамхолом — достоверное снижение содержания жира в печени у пациентов, получавших 300 мг в сутки исследуемого препарата, в сравнении с группой плацебо [28]. В настоящее время проводится IIb фаза исследования более высоких доз арамхола у пациентов с НАСГ [26].

И в недавно опубликованном материале американские ученые показали на доклинических моделях положительные эффекты олапариба — ингибитора поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), который используется в терапии рака молочной железы. *In vitro* было отмечено снижение активации клеток Купфера, а *in vivo* — снижение накопления триглицеридов и некровоспалительной активности в гепатоцитах [29].

Так же в ближайшее время ожидаются окончательные результаты РКИ, преимущественно II фазы, по эффективности в терапии НАСГ ингибиторов каспаз (эмрикасан, РКИ «ENCORE-NF»), антагонистов хемокиновых рецепторов 2 и 5 типов (ценкривирок, РКИ «CENTAUR»), антифибротических агентов (симтузумаб).

Учитывая тот факт, что одним из ключевых механизмов развития НАСГ является избыточное накопление и окисление свободных жирных кислот, а так же результаты, полученные в работах, посвященных витамину E, можно предполагать, что одним из наиболее перспективных направлений в терапии НАЖБП являются антиоксиданты.

В недавнем обзоре W.F. Balistreri, посвященном перспективным направлениям терапии НАЖБП, указано несколько лекарственных средств, которые имеют «биологическое правдоподобие и сильное доклиническое обоснование». К ним отнесены уже упоминавшиеся агонисты фарнесоидных рецепторов и агонисты рецептора TGR; конъюгат жирных и желчных кислот арамхол; α/δ агонисты PPAR; антагонист рецепторов хемокинов тип 2 и 5 — ценкривирок; моноклональные антитела к лизил-оксидазе — симтузумаб и антиоксидант адеметионин [30].

S-аденозил- L-метионин (адеметионин) играет ключевую роль в синтезе глутатиона, который является одним из основных эндогенных антиоксидантов, уменьшающих повреждающее действие перекисного окисления липидов на гепатоциты [31]. Общепризнанно, что при хронических заболеваниях печени происходит истощение запасов

адеметионина, что приводит к снижению защиты гепатоцитов от окислительного стресса и усугублению имеющегося поражения печени [32]. Эффективное повышение внутриклеточной концентрации глутатиона при назначении адеметионина подтверждено как на животных моделях [33, 34], так и у пациентов с заболеваниями печени [35].

Помимо участия в синтезе глутатиона, адеметионин является основным донатором метильной группы в ряде биохимических реакций, в том числе при синтезе фосфатидилхолина, участвующего в формировании липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и выведении избытка триглицеридов из печени. Так же существуют данные, что адеметионин оказывает благоприятное воздействие на соотношения между про- и противовоспалительными цитокинами при патологии печени, индуцируя синтез противовоспалительного интерлейкина-10 и ослабляя действие фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), играющего важную роль в формировании воспаления при НАСГ [34, 36]. При этом повышение уровня глутатиона под действием адеметионина также способствует снижению выраженности ФНО- α -индуцированного некроза [33]. *In vitro* было показано, что адеметионин может ингибировать апоптоз [37]. Выявлено влияние адеметионина и на повышение экспрессии фарнесоидных X рецепторов в ткани печени [38].

Значение метаболизма метионина и адеметионина в патогенезе НАЖБП частично основано на изучении доклинических моделей. Показано, что исключение из пищи грызунов метионина и холина (MCD-диета) сопровождается истощением запасов адеметионина в печени и развитием гистологических признаков фиброзирующего стеатогепатита [39]. Аналогичные изменения были выявлены у мышей линии MATO, которые не способны синтезировать адеметионин в связи с отсутствием ключевого в данном процессе гена *Mat1a*, необходимого для нормального синтеза ЛПОНП и поддержания гомеостаза липидов плазмы [39]. При этом 7-дневной терапии адеметионином было достаточно для улучшения синтеза ЛПОНП и секреции липопротеинов [40].

Американскими учеными была сделана попытка определить степень влияния метаболизма метионина и адеметионина на развитие НАСГ у человека. При изучении метаболических параметров 15 пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ и 19 здоровых лиц было установлено, что при НАСГ скорость реметилирования гомоцистеина и трансметилирования метионина была значительно ниже. Авторы объяснили этот факт инактивацией ключевого фермента для превращения метионина в адеметионин MAT1/III на фоне усиленного окислительного стресса [41].

Недавний систематический обзор и метаанализ T. Guo с соавт (2015), включавший 11 РКИ и 705 пациентов с 7 нозологическими формами, подтвердил эффективность и безопасность адеметионина в лечении хронических заболеваний печени [42]. В настоящее время уже имеется и ряд клинических исследований, показывающих эффективность терапии адеметионином при НАЖБП.

Так, в работе, изучавшей эффективность при НАСГ 4-х-месячной терапии адеметионином (Гептрал®) в сочетании с диетой были достигнуты дозозависимые положительные клиническо-лабораторные эффекты. В этом исследовании 90 пациентов с клинико-лабораторными и ультразвуковыми признаками НАСГ были рандомизированы на 3 группы: получавшие только диетические рекомендации; получавшие дополнительно к диетотерапии 800 мг и 1200 мг Гептрала перорально. Во всех группах наблюдалось снижение массы тела. Но при приеме 1200 мг/сут Гептрала® были получены достоверные отличия, в сравнении с контролем, выраженности потери веса, а также значений индекса массы тела и объема талии. У пациентов, получающих терапию адеметионином, достоверно чаще отмечалась нормализация показателей цитолиза, чем в контрольной группе. При этом, в подгруппе, получавшей 1200 мг/сут Гептрала®, у 86,2% пациентов положительный биохимический ответ был достигнут уже через 10 дней от начала лечения. При использовании дозы 800 мг/сут подобная динамика наблюдалась лишь спустя месяц лечения. Полученный эффект отмечался на протяжении всего курса терапии и сохранялся через 2 месяца после ее окончания. Кроме того, к концу курса у пациентов, получавших 1200 мг/сут адеметионина, наблюдались достоверное снижение уровня сывороточного холестерина и тенденция к снижению уровня триглицеридов. Так же при приеме адеметионина было отмечено достоверное снижение частоты диспептического и астенического синдромов и тенденция к уменьшению выраженности ультразвуковых признаков стеатоза. Таким образом, были получены данные об эффективности Гептрала®, при этом более быстрый и лучший результат достигался назначением его в более высокой дозе 1200 мг/сут [43].

В постмаркетинговом исследовании по изучению эффективности терапии препаратом адеметионин (Гептрал®), назначаемом перорально в дозах 800–1200 мг в сутки в течение 6 недель, у 250 пациентов с НАЖБП и холестазом (в том числе со стадией цирроза печени) в рамках рутинной клинической практики, в котором участвовали 23 медицинских центра, результатом терапии явилось достоверное уменьшение клинических симптомов, уровней общего и конъюгированного билирубина, активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтрансферазы. Кроме того, лечение привело к статистически значимому снижению ($p < 0,0001$) таких экономически значимых параметров, как количество дней нетрудоспособности и число визитов к врачу [44].

В постмаркетинговой наблюдательной программе, включавшей 100 пациентов с НАЖБП и симптомами внутрипеченочного холестаза из 12 медицинских центров, использовалась ступенчатая схема терапии Гептрал® (парентеральное введение 400–800 мг/сут в течение 14 дней с последующим пероральным приемом 400–1600 мг длительностью 28 дней). Уже с 14 дня терапии было зафиксировано достоверное уменьшение симптомов повышенной утомляемости, кожного зуда и желтушности кожных покровов, сопровождавшееся одновременным

статистически значимым снижением лабораторных маркеров состояния печени (содержания общего и конъюгированного билирубина, активности щелочной фосфатазы, γ -глутамилтрансферазы, аминотрансфераз) с последующим улучшением при переходе на поддерживающую пероральную терапию. Также в результате терапии Гептралом® отмечалось уменьшение признаков депрессивного настроения, что объясняется его дополнительным антидепрессивным эффектом [45].

В заключение, все более актуальным становится поиск эффективной терапии НАЖБП. В настоящее время активно изучается ряд перспективных для ее лечения лекарственных агентов, но необходимы дальнейшие исследования для оценки их долгосрочной эффективности, безопасности и переносимости. Одним из наиболее патогенетически обоснованных

препаратов для лечения НАЖБП является адеметионин, плейотропные эффекты которого направлены на основные звенья формирования и прогрессирования жировой дистрофии печени. Эффективность и благоприятный профиль безопасности препарата продемонстрированы в клинических исследованиях при применении различных схем терапии. Следует отметить быстрый эффект в улучшении лабораторных показателей и клинической симптоматики при назначении препарата Гептрал® как при парентеральном, так и при пероральном введении. Показан дозозависимый эффект препарата у пациентов с НАЖБ, что делает обоснованным расчет необходимой суточной дозировки препарата Гептрал® исходя из массы тела пациента с применением максимально лимитированных суточных доз у пациентов с избыточной массой тела.

Литература

1. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В. и соавт. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в российской федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2015, № 6, С. 31–41.
2. Charlton M. R., Burns J. M., Pedersen R. A. et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*, 2011, vol.141, pp. 1249–1253.
3. Wong R. J., Aguilar M., Cheung R. et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*, 2015, vol.148, no. 36 pp. 547–555.
4. Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 2016, vol.64, no.1, pp.73–84.
5. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*, 2016, vol. 64, no. 6, pp.1388–1402.
6. Практические рекомендации Всемирной Гастроэнтерологической Организации: неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/nafl-d-nash> (последнее обращение 21.02.2017).
7. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 2012, vol. 55, no. 6, pp. 2005–2023.
8. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Павлов Ч. С. и соавт. 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, Т. 26, № 2, С. 24–42.
9. McTigue K. M., Harris R., Hemphill B. et al. Screening and interventions for obesity in adults: summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of International Medicine*, 2003, vol.139, pp. 933–949.
10. Trappoliere M., Tuccillo C., Federico A. et al. The treatment of NAFLD. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2005, vol. 9, no. 5, pp. 299–304.
11. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L. et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*, 2015, vol. 149, no. 2, pp. 367–378.
12. Dansinger M. L., Tatsioni A., Wong J. B. et al. Meta-analysis: the effect of dietary counseling for weight loss. *Annals of International Medicine*, 2007, vol.147, pp. 41–50.
13. The Look AHEAD Research Group. The look AHEAD study: a description of the lifestyle intervention and the evidence supporting it. *Obesity (Silver Spring)*, 2006, vol.14, no. 5, pp. 737–752.
14. Vilar-Gomez E., Yasells-Garcia A., Martinez-Perez Y. et al. Development and validation of a noninvasive prediction model for nonalcoholic steatohepatitis resolution after lifestyle intervention. *Hepatology*, 2016, vol. 63, pp. 1875–1887.
15. Lavine J. E., Schwimmer J. B., Van Natta M. L. et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA*, 2011, vol. 305, pp. 1659–1668.
16. Sanyal A. J., Chalasani N., Kowdley K. V. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *The New England Journal of Medicine*, 2010, vol. 362, pp. 1675–1685.
17. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L. L. et al. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2007, vol. 297, pp. 842–857.
18. Klein E. A., Thompson Jr I. M., Tangen C. M. et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*, 2011, vol. 306, pp. 1549–1556.
19. Leuschner U. F., Lindenthal B., Herrmann G. et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*, 2010, vol. 52, pp. 472–479.
20. Argo C. K., Patrie J. T., Lackner C. et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Hepatology*, 2015, vol. 62, pp. 190–197.
21. Dongiovanni P., Petta S., Mannisto V. et al. Statin use and nonalcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *Journal of Hepatology*, 2015, vol. 63, pp. 705–712.

22. Carbone L. J., Angus P. W., Yeomans N. D. Incretin-based therapies for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2016, vol. 31, pp. 23–31.
23. Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 2010, vol. 52, pp. 79–104.
24. Rotman Y., Sanyal A. J. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*, 2016, vol. 66, no. 1, pp. 180–190.
25. Ratziu V., Harrison S. A., Francque S. et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator activated receptor alpha and delta, induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology*, 2016, vol. 150, pp. 1147–1159.
26. *ClinicalTrials.gov* [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.clinicaltrials.gov> (последнее обращение 21.02.2017).
27. Neuschwander-Tetri B. A., Loomba R., Sanyal A. J. et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015, vol. 385, no. 9972, pp. 956–965.
28. Safadi R., Konikoff F. M., Mahamid M. et al. The fatty acid-bile acid conjugate aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2014, vol. 12, no. 12, pp. 2085–2091.
29. Mukhopadhyay P., Horvath B., Rajesh M. et al. PARP inhibition protects against alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of Hepatology*, 2017, vol. 66, no. 3, pp. 589–600.
30. Balistreri W. F. Eschewing the Fat: What's on the Horizon for Treating NASH? 2015 [Электронный ресурс]. Режим доступа: / <http://www.medscape.com/viewarticle/841001> (последнее обращение 21.02.2017).
31. Copple B. L., Jaeschke H., Klaassen C. D. Oxidative stress and the pathogenesis of cholestasis. *Seminars in Liver Disease*, 2010, vol. 30, no. 2, pp. 195–204.
32. Avila M. A., Berasain C., Torres L. et al. Reduced mRNA abundance of the main enzymes involved in methionine metabolism in human liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 2000, vol. 33, no. 6, pp. 907–914.
33. Colell A., Garcia-Ruiz C., Miranda M. et al. Selective glutathione depletion of mitochondria by ethanol sensitizes hepatocytes to tumor necrosis factor. *Gastroenterology*, 1998, vol. 115, no. 6, pp. 1541–1551.
34. Song Z., Zhou Z., Chen T. et al. S-adenosylmethionine (SAMe) protects against acute alcohol induced hepatotoxicity in mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 2003, vol. 14, no. 10, pp. 591–597.
35. Vendemiale G., Altomare E., Trizio T. et al. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1989, vol. 24, no. 4, pp. 407–415.
36. Martinez-Chantar M. L., Corrales F. J., Martinez-Cruz L. A. et al. Spontaneous oxidative stress and liver tumors in mice lacking methionine adenosyltransferase 1A. *The FASEB Journal*, 2002, vol. 16, no. 10, pp. 1292–1294.
37. Webster C. R., Boria P., Usechak P., Anwer M. S. S-adenosylmethionine and cAMP confer differential cytoprotection against bile acid-induced apoptosis in canine renal tubular cells and primary rat hepatocytes. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2002, vol. 3, no. 4, pp. 474–484.
38. Huang X. F., Zhao W. Y., Huang W. D. et al. FXR and liver carcinogenesis. *Acta Pharmacologica Sinica: English edition*, 2015, vol. 36, no. 1, pp. 37–43.
39. Anstee Q. M., Goldin R. D. Mouse models in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis research. *International Journal of Experimental Pathology*, 2006, vol. 87, no. 1, pp. 1–16.
40. Cano A., Buque X., Martinez-Una M. et al. Methionine adenosyltransferase 1A gene deletion disrupts hepatic very low-density lipoprotein assembly in mice. *Hepatology*, 2011, vol. 54, no. 6, pp. 1975–1986.
41. Kalhan S. C., Edmison J., Marczewski S. et al. Methionine and protein metabolism in non-alcoholic steatohepatitis: evidence for lower rate of transmethylation of methionine. *Clinical Science*, 2011, vol. 121, no. 4, pp. 179–189.
42. Tao Guo, Lei Chang, Yusha Xiao, Quanyan Liu. S-Adenosyl-L-Methionine for the Treatment of Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*, 2015, vol. 10, no. 3, e0122124.
43. Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Марченко Н. В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2010. Т. 9, № 1, С. 3–10.
44. Virukalpattigopalratnam M. P., Singh T., Ravishankar A. C. Heptral (ademetionin) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver diseases due to non-alcoholic liver disease: results of a multicenter observational study in India. *Journal of the Indian Medical Association*, 2013, vol. 111, no. 12, pp. 856–859.
45. Prospective multicenter observational program to characterize the patient population with cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease (hepatic steatosis) receiving Heptral in the Russian Federation / Abbott Laboratories (Abbott) / Program Report R&D/13/766 / Protocol P12–715 (информация предоставляется по запросу компании Abbott LLC)