

Эссенциальные фосфолипиды как способ повышения эффективности фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени

В.А. Приходько¹, канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

С.В. Оковитый^{1, 2}, д-р мед. наук, проф., заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

¹ Кафедра фармакологии и клинической фармакологии, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет Минздрава России, г. Санкт-Петербург

² Научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

Неалкогольная (метаболически-ассоциированная) жировая болезнь печени (НАЖБП) является чрезвычайно распространенным заболеванием, имеющим мультифакториальный патогенез и высокую частоту кардиометаболической коморбидности. Эти особенности обуславливают актуальность поиска новых средств ее лечения, а также разработки подходов к оптимизации существующих схем фармакотерапии. В рамках последней задачи значительный интерес представляют препараты эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ), которые обладают не только собственной фармакологической активностью, но и способностью повышать эффективность других гепатотропных средств, выступая в качестве энхансеров. В настоящем обзоре рассмотрены гепатопротекторные свойства ЭФЛ и биохимические основы их фармакокинетического и фармакодинамического синергизма с другими препаратами, проанализированы и обобщены данные экспериментальных и клинических исследований об эффективности включения ЭФЛ в схемы фармакотерапии НАЖБП и коморбидных ей кардиометаболических патологий.

Ключевые слова: эссенциальные фосфолипиды, фосфатидилхолин, дилинолеилфосфатидилхолин, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, гепатопротекторы.

Essential phospholipids as a way to improve the effectiveness of pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease

V.A. Prikhodko¹, PhD (Biol.), senior lecturer at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Russia

S.V. Okovityi^{1, 2}, PhD (Med.), MD, Prof., head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Russia, professor at the Scientific and Clinical Center for Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University

¹ Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

² Scientific and Clinical Center for Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg

Non-alcoholic (metabolic-associated) fatty liver disease (NAFLD) is an exceptionally prevalent condition with a multifactorial pathogenesis and a high occurrence of cardiometabolic comorbidities. These features explain the importance of researching novel treatments as well as developing new approaches to the optimization of existing NAFLD therapy regimens. Regarding the latter problem, there is a considerable interest in essential phospholipid (EPL) preparations, which are not only pharmacologically active on their own but can also act as enhancers for other liver-targeting drugs. This paper explores the hepatoprotective effects of EPL and the biochemical basis for their pharmacokinetic and pharmacodynamic synergism with other agents, reviews and summarizes experimental and clinical evidence for the benefit of EPL as augmentation therapy for NAFLD and its cardiometabolic comorbidities.

Key words: essential phospholipids, phosphatidylcholine, dilinoleoylphosphatidylcholine, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, hepatoprotectors.

Введение

Неалкогольная (метаболически-ассоциированная) жировая болезнь печени (НАЖБП, МАЖБП) является зонтичным понятием, охватывающим спектр состояний от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза и цирроза печени [1, 2]. В соответствии с оптимизированными диагностическими критериями, общемировая распространенность МАЖБП на 2021 год была оценена в 38,77% населения [3]; в РФ НАЖБП выявляется у 38,5% мужчин и 26,6% женщин [4]. К 2040 г. прогнозируется ее рост до 55,7% с суммарным увеличением на более чем 40% по сравнению с 2020 г. [5]

Мультифакториальность патогенеза, высокая клиническая гетерогенность и коморбидность НАЖБП обуславливают отсутствие единого оптимального алгоритма ее медикаментозного лечения. С этой целью применяются лекарственные средства с прямой гепатотропной активностью, а также препараты для лечения типичных коморбидных с НАЖБП состояний, обладающие дополнительным гепатотропным эффектом (противодиабетические, гиполипидемические, антигипертензивные и др. средства) [6, 7]. В качестве препаратов с основным гепатопротекторным действием наибольшую доказательную базу имеют урсодезоксихолевая кислота (УДХК), α -токоферол (витамина Е), адеметионин, L-орнитин и фиксированная комбинация «инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота» (Ремаксол®), а также их рациональные комбинации [6].

Несмотря на чрезвычайно активную разработку лекарственных средств и значительные успехи в этой области, препараты с оптимальным профилем эффективности и безопасности для лечения НАЖБП по-прежнему не найдены. В качестве одной из основных тактик увеличения общего эффекта и расширения спектра гепатотропного действия отдельных препаратов рассматривается их применение в рамках фиксированных или свободных комбинаций [8]. Наиболее часто в такие комбинации включаются УДХК, глицирризиновая кислота (ГК), силибинин, адеметионин и эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ). В настоящем обзоре рассмотрена собственная фармакологическая активность и клиническая эффективность ЭФЛ, а также возможность их применения в рамках комбинированной фармакотерапии НАЖБП и коморбидных ей состояний.

Эссенциальные фосфолипиды.

Общая фармакологическая активность

ЭФЛ (международное непатентованное наименование — фосфолипиды, синоним — полиенилфосфатидилхолин) представляют собой высокоочищенный экстракт семян (бобов) сои культурной *Glycine max* (L.) MERR. — однолетнего травянистого растения семейства Бобовые. От 72 до 96% субстанции ЭФЛ приходится на фосфатидилхолины (ФХ), порядка половины которых представлены 1,2-диолеоил-фосфатидилхолином (1,2-диолеоил-sn-глицеро-3-фосфохолином, ДЛФХ) [9, 10]. В РФ по состоянию на 1-й квартал 2025 г. зарегистрированы гепато-

протекторные монопрепараты ЭФЛ в форме капсул (Эссенциале® форте Н и др.) пасты для приема внутрь (Эссенциале®) и раствора для внутривенного введения (Эссливер® и др.), а также комбинации ЭФЛ с ГК (Фосфоглив® и др.), экстрактом плодов расторопши пятнистой (Фосфонциале®), метионином (Эслидин®) и поливитаминами (Эссливер Форте®) [9].

В структуру ДЛФХ, помимо основы — остатка глицерина, входит катион четвертичного аммония фосфохолин и два остатка линолевой кислоты, относящейся к семейству $\omega 6$ -полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК). ДЛФХ, как и линолевая кислота, не синтезируется в организме человека и обнаруживается в нем в сравнительно небольших количествах, имея долю ~1,3% от общего пула фосфолипидов. Наличие в его молекуле остатка ПНЖК в 1-м положении также является достаточно нетипичным для эндогенных фосфоглицеридов [10]. Введение ЭФЛ животным и здоровым добровольцам в ранних пилотных экспериментах сопровождалось значительным (в 1,5 и более раз) увеличением содержания ДЛФХ как в сыворотке крови, так и в печени [11–13]. Отмечается, что этот эффект может достигаться как за счет прямой абсорбции ДЛФХ, так и путем расщепления ФХ в кишечнике с высвобождением 1-ациллиз-ФХ и остатков линолевой кислоты и последующим включением их во вторично синтезируемые ненасыщенные ФХ, идентичные ДЛФХ или сходные с ним по активности [12]. Именно большое удельное содержание ДЛФХ отличает препараты ЭФЛ от фосфолипидов, получаемых с пищей, и именно ДЛФХ считается основным фармакологически активным компонентом ЭФЛ [10].

Согласно данным липидного анализа, для пациентов с НАЖБП/НАСГ характерны изменения липидного гомеостаза печени, включающие увеличение доли свободного холестерина с одновременным снижением уровней ФХ, что прямо коррелирует с выраженностью липотоксического повреждения клеточных структур [14]. ДЛФХ и некоторые минорные фракции ЭФЛ (например, фосфатидилинозитол) способны напрямую встраиваться в мембраны гепатоцитов, снижая степень их анизотропии и ригидности, повышая текучесть, проницаемость и стабильность [15]. Благодаря этому применение ЭФЛ может облегчать мембранный транспорт через белки-экспортеры широкого спектра (Р-гликопротеин, BCRP, MRP2), а также эффлюкс солей желчных кислот через каналикулярную экспортную помпу BSEP, что оказывает положительный эффект на реологию желчи. Кроме этого, предполагается, что стабилизация плазматических мембран гепатоцитов под влиянием ЭФЛ может способствовать замедлению их апоптоза в условиях хронического повреждения [15, 16].

ДЛФХ способен не только восстанавливать поврежденные участки мембран, но и замещать собой другие фосфолипиды, в частности, фосфатидилэтаноламин (ФЭ). Снижение отношения ФХ/ФЭ является характерным как для простого стеатоза печени, так и НАСГ, и рассматривается как предиктор усугубления локального воспаления и прогрессирования за-

болевания [17]. Помимо этого, замещая фосфолипиды с остатками насыщенных и мононенасыщенных ПНЖК, ДЛФХ снижает т.н. индекс насыщенности клеточных мембран [10, 15, 18]. Более низкая насыщенность, с одной стороны, способствует снижению ригидности и повышению текучести мембран, с другой — может быть ассоциирована с неблагоприятным течением и прогрессированием НАСГ, а также с про-онкогенным клеточным фенотипом [19]. Современные исследования подтверждают значительную роль нарушений липидного профиля в развитии и течении НАЖБП/НАСГ и подчеркивают важность сохранения баланса между потребляемыми ω 6- и ω 3-ПНЖК без избыточного сдвига в пользу первых [14, 20–22].

В экспериментах *in vitro* и *in vivo* была продемонстрирована антиоксидантная активность суммарных препаратов ЭФЛ и ФХ [23–25] и подтверждено, что она обусловлена, в первую очередь, высоким содержанием в них ДЛФХ. По-видимому, критическую важность в его структуре имеют остатки линолевой кислоты, поскольку аналоги ДЛФХ, содержащие насыщенные остатки, такие как 1,2-дистеароил-ФХ, практически лишены антиоксидантных свойств [23]. Экспериментально установлено, что применение ДЛФХ или обогащенных им суммарных фракций ФХ способствует индукции антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, гемоксигеназы-1) [24, 26], увеличению уровней восстановленного глутатиона [27], уменьшает стресс эндоплазматического ретикула [28], повышает активность противовоспалительного ядерного фактора, связанного с эритроидом-2 (Nrf2), предупреждает гиперэкспрессию индуцибельной NO-синтазы [29], а также замедляет продукцию фактора некроза опухоли- α клетками Купфера [30].

Антифибротическую активность ЭФЛ связывают преимущественно с ингибированием активации и трансдифференцировки звездчатых клеток печени. ДЛФХ и препараты насыщенных им липидных фракций блокировали индукцию синтеза коллагена в звездчатых клетках под влиянием трансформирующего фактора роста- β [31, 32], снижали гиперэкспрессию маркеров фиброгенеза α -актина гладких мышц и коллагена *in vitro* [33], а также замедляли формирование фиброза печени под воздействием этанола и тетрахлорметана у крыс, что могло быть опосредовано активацией печеночных коллагеназ [34, 35]. Последний механизм действия, по-видимому, присущ только ДЛФХ, в то время как его ближайшие аналоги с другими остатками, а также прямые предшественники (линолевая кислота, холин) лишены этой активности [12].

Следует отметить, что, несмотря на широту спектра действия, наблюдаемую в экспериментальных условиях, не все эффекты ЭФЛ на сегодняшний день успешно транслированы в клиническую практику; наиболее активно обсуждается потенциальная клиническая значимость их антиоксидантного эффекта [10, 16]. Отмечается, что остатки ω 6-ПНЖК в составе ДЛФХ более восприимчивы к окислительным модификациям в ходе перекисного окисления липидов, нежели менее

насыщенные фрагменты ФХ. Под воздействием свободных радикалов ω 6-ПНЖК, в частности, линолевая и арахидоновая кислоты образуют 4-гидроксиноненаль — один из основных цитотоксичных продуктов липопероксидации и предполагаемых индукторов фиброгенеза. Вероятное вовлечение ФХ в процессы перекисного окисления в качестве субстрата может ограничивать потенциальную активность препаратов ЭФЛ как самостоятельных антиоксидантов, особенно при использовании высоких доз [18, 36, 37].

Существуют экспериментальные данные в пользу наличия у препаратов ЭФЛ/ФХ дополнительных, менее изученных механизмов действия. ЭФЛ могут выступать в качестве активаторов рецептора- α , активируемого пероксисомным пролифератором (PPAR α), и регулируемых им на транскрипционном уровне ферментов, участвующих в поддержании липидного и углеводного гомеостаза. Кроме этого, ЭФЛ могут напрямую или косвенно повышать активность сигнальных путей PPAR δ / γ , участвовать в регуляции активности белков, связывающих стерол-регуляторные элементы (SREBP), ингибировать реакции липогенеза *de novo*, облегчать транспорт и утилизацию тканями высших жирных кислот [38, 39]. Основные механизмы действия ЭФЛ как гепатотропного средства отражены на рис. 1.

ЭФЛ как фармакокинетический и фармакодинамический энхансер

Благодаря своей химической структуре ЭФЛ представляют интерес не только как средство с собственной биологической активностью, но и как энхансеры, которые при комбинированном использовании с другими веществами способны изменять их фармакологические и/или фармацевтические свойства. Современные экспериментальные данные позволяют заключить, что ЭФЛ в качестве адъюванта могут обеспечивать повышение биодоступности лекарственных средств (фармакокинетический энхансинг), и, следовательно, увеличение общего терапевтического эффекта (фармакодинамический энхансинг) [8, 40–42].

При контакте с водной средой ЭФЛ сами образуют везикулы — полые сфероиды, содержимое которых ограничено фосфолипидным бислоем. Лекарственное вещество, комбинируемое с ЭФЛ, в зависимости от своего строения может встраиваться либо в гидрофобную область фосфолипидного бислоя, либо адсорбироваться на поверхности и/или включаться во внутреннюю область везикулы [43]. В контексте фармацевтической разработки этот феномен нашел применение в рамках т.н. фосфолипидной транспортной наносистемы (ФТНС), разработанной в Научно-исследовательском институте биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича (Москва, РФ) [43]. Кроме этого, установлено, что продукт гидролиза ЭФЛ моноацилглицерин способен образовывать мицеллы с солями желчных кислот, в которые также могут включаться липофильные вещества, вводимые совместно с ЭФЛ [42]. В отличие от мицелл, везикулы ФТНС позволяют транспортировать как липо-, так и гидрофильные молекулы [43].



Рис. 1. Основные механизмы действия эссенциальных фосфолипидов.

ДЛФХ — дилинолеилфосфатидилхолин, ФХ — фосфатидилхолины, ФЭ — фосфатидилэтаноламины, PPAR — рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором, MAPK — митоген-активируемые протеинкиназы, AMPK — аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа, PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа, Akt — протеинкиназа B, SREBP — белки, связывающие стерол-регуляторные элементы, GPAT — глицерол-3-фосфатацилтрансфераза, DGAT — диацилглицеридацилтрансфераза, TGFβ — трансформирующий фактор роста-β.

Заклучение лекарственных веществ в фосфолипидные везикулы повышает их биодоступность и облегчает всасывание в кишечнике, а также пролонгирует циркуляцию в кровеносном русле. Оптимизация фармакокинетики за счет применения ФТНС и аналогичных ей комбинаций продемонстрирована для лекарственных веществ различных групп, включая антибактериальные, противогрибковые, противоопухолевые, противовоспалительные средства, глюкокортикоиды и другие гормоны, растительные полифенолы и др. [41, 42, 44, 45]. Метаанализ 54 исследований *in vitro* и *in vivo* продемонстрировал, что комбинирование с ЭФЛ позволяет значимо повысить растворимость лекарственных веществ в среднем на 127.4%, способность к проникновению через биомембраны — на 59.6% и пероральную биодоступность — на 18.5% [42].

Из средств с гепатотропной активностью в рамках фиксированных и свободных комбинаций с ЭФЛ наиболее изучены препараты расторопши пятнистой *Silybum marianum* (L.) GAERTN. (силибинином), солодки голой *Glycyrrhiza glabra* L. (глицирризиновой кислотой, ГК) и УДХК. Комбинирование силибинина с ЭФЛ увеличивало его растворимость в воде почти в 2 раза, а в *n*-октаноле — почти в 1000 раз, что отражало многократное повышение пероральной биодоступности у крыс [46]. Прием внутрь силибинина в составе т.н. фитосом с ЭФЛ здоровыми добровольцами обеспечивало не только увеличение его биодоступности, но и высокую стабильность параметров фармакокинетики при многократном приеме [47]. Особенностью комбинации

силибинин + ЭФЛ является потенцирование антистеатозного и антиоксидантного эффекта, а также влияния на показатели митохондриальной дисфункции. Кроме этого, отмечается, что добавление ФХ компенсирует нежелательный проапоптогенный эффект силибинина в условиях оксидативного стресса [8].

ГК сама по себе способна к образованию димерных самоассоциатов, а также комплексов и супрамолекулярных структур со многими соединениями, включая лекарственные средства, что обуславливает особый интерес к возможности ее комбинирования с ЭФЛ [48]. Взаимодействие ГК с дипальмитоилфосфатидилхолином и холестерином в составе клеточных мембран может дополнительно увеличивать их проницаемость для малых молекул, а также защищать кислотные остатки ЭФЛ от окисления [49]. У крыс при использовании ЭФЛ в качестве адъюванта наблюдали двукратное увеличение площади под фармакокинетической кривой после перорального введения ГК, что могло говорить как об облегчении ее абсорбции в кишечнике, так и уменьшении эффекта первого прохождения [50]. Эти результаты нашли подтверждение в ряде экспериментов *in vivo*, продемонстрировавших значимо большую эффективность комбинации ГК и ЭФЛ по сравнению с отдельными ее компонентами в условиях острых и хронических поражений печени [51, 52]. Фиксированная комбинация ГК + ЭФЛ доступна на рынке РФ в формах для приема внутрь и парентерального введения под наименованиями Фосфоглив®, Фосфонциале® Глицирризин, Ливгардум® и Фосфоглицеризин® [9]

Включение УДХК в сферические фосфолипидные наночастицы в эксперименте на крысах обеспечивало повышение ее пероральной биодоступности на 241%; оптимальный результат наблюдали при соотношении ЭФЛ:УДХК, равном 1:3 [53]. Этот эффект может представлять особенную клиническую ценность у пациентов с тяжелым внутрипеченочным холестазом, при котором наблюдается нарушение всасывания УДХК в кишечнике [54]. Комбинация УДХК + ЭФЛ при холестазах беременных ($n = 43$) оказалась более эффективна, чем монотерапия каждым из компонентов, что позволило сделать вывод о целесообразности ее назначения, особенно в случае раннего начала и/или тяжелого течения патологии [55]. При той же патологии ($n = 600$) тройная комбинация ЭФЛ + УДХК + адеметионин значительно эффективнее уменьшала сывороточные уровни желчных кислот и печеночных ферментов, а также снижала риск неблагоприятных исходов беременности. В вышеупомянутом исследовании препарат ЭФЛ вводили внутривенно, что говорит о наличии у него прямого фармакодинамического синергизма с УДХК и адеметионином [56].

Клиническая эффективность ЭФЛ и их комбинаций при НАЖБП и коморбидных состояниях

Препараты ЭФЛ демонстрировали эффективность и безопасность в качестве дополнения к модификации образа жизни в ряде сравнительно небольших клинических исследованиях (КИ) различного дизайна с участием больных НАЖБП. В обзорных работах K.J. Gundermann et al. [10] и Ю.М. Степановым [57] обобщены данные 28 КИ, суммарно включивших более 1400 пациентов с НАЖБП/НАСГ, часть из которых имела стеатогепатит смешанной этиологии, часть — сопутствующие патологии, включая ожирение и сахарный диабет II типа (СД-II). Несмотря на то, что подавляющее большинство исследователей сообщали о положительном влиянии ЭФЛ на уровни маркерных ферментов и показатели ультрасонографической картины печени, общая оценка эффективности препаратов была затруднена ввиду высокой гетерогенности данных [10, 57].

В двух КИ ($n = 30$, $n = 36$), имевших двойной слепой рандомизированный плацебо-контролируемый дизайн, монотерапия ЭФЛ сопровождалась значимым уменьшением размеров печени, активности АЛТ, АСТ, ГГТ, уровней ОХС и ТАГ у больных стеатозом печени с сопутствующим СД-II и/или ожирением [58, 59]. В сравнительном двойном слепом рандомизированном КИ ($n = 40$) ЭФЛ не уступали УДХК по влиянию на уровни маркерных ферментов, но превосходили ее по эффекту в отношении картины печени на УЗИ и клинической симптоматики [60].

В последнее десятилетие активно изучаются перспективы применения ЭФЛ как средства адъювантной терапии не только изолированных форм НАЖБП, но и различных вариантов метаболического синдрома. A.I.M. Dajani et al. опубликованы результаты проспективного открытого рандомизирован-

ного КИ, включившего суммарно 324 пациента, из которых 113 имели только НАЖБП, 107 — НАЖБП в сочетании с СД-II и 104 — НАЖБП в сочетании с гиперлипидемией [61]. Применение препарата ЭФЛ в дозе 1800 мг/сут в течение 24 нед с дальнейшим переходом на 900 мг/сут на еще 48 нед в сочетании с модификацией образа жизни и базисной терапией сопутствующих состояний обеспечивало значимое снижение активности АЛТ и АСТ у более 80% больных как изолированной НАЖБП, так и при наличии коморбидности. В подгруппе пациентов, имевших сопутствующий СД-II, отмечали несколько более выраженный ответ на проводимую терапию, что могло быть обусловлено синергизмом между ЭФЛ и гипогликемизирующими средствами. Во всех подгруппах наблюдали значимое уменьшение выраженности стеатоза и фиброза печени по данным ультразвукового (УЗИ) и эластографического исследований, причем антифибротический эффект также был более выражен у коморбидных больных [61].

В рамках мультицентровой проспективной наблюдательной программы MANPOWER была проведена оценка эффективности ЭФЛ у 2843 пациентов с НАЖБП, у которых было по крайней мере одно из сопутствующих заболеваний: избыточный вес или ожирение, артериальная гипертензия, СД-II и/или гиперхолестеринемия. У 79.6% участников было два или более ассоциированных состояния; наиболее частым (80.8%) из них было ожирение. Препарат ЭФЛ назначали в дополнение к схеме базисной терапии в дозе 1800 мг/сут на протяжении 6 мес. Включение ЭФЛ сопровождалось значимым улучшением общей структуры и сосудистого рисунка печени и снижением тяжести ее стеатоза по данным УЗИ [63], нормализацией уровней основных ферментов-маркеров функции печени (АЛТ, АСТ, ГГТ) и показателей липидного профиля [64]. Последующий *post hoc* анализ объединенных данных программы MANPOWER и двух предшествовавших ей наблюдательных исследований LIDER 1 ($n = 2450$) и LIDER 2 ($n = 3384$) подтвердил как общую эффективность ЭФЛ в качестве средства адъювантной терапии НАЖБП, так и прямую корреляцию между числом коморбидных кардиометаболических состояний у пациента и выраженностью ответа на терапию [64].

В интервенционном рандомизированном КИ с минус-контролем, включившем 100 пациентов с различными стадиями НАЖБП в сочетании с избыточной массой тела, ожирением, СД-II, гиперхолестеринемией и/или артериальной гипертензией, оценивали эффективность адъювантной терапии ЭФЛ в дозе 2100 мг/сут на протяжении 6 мес [65]. ЭФЛ подтвердили наличие клинически значимого синергизма с гипогликемизирующими и гиполипидемическими средствами, обеспечивающего дополнительное снижение уровней АЛТ и АСТ, нормализацию показателей липидного спектра, а также уменьшение системных концентраций малонового диальдегида. В группе с включением ЭФЛ значительно большие доли участников достигли уменьшения тяжести фиброза (54% против 30%) и/или стеатоза печени на ≥ 1 стадию

(76% против 44%) по данным УЗИ. А обеих группах к концу исследования наблюдали значимое уменьшение числа пациентов с сохранением диагностических критериев метаболического синдрома, однако этот эффект был значимо более выражен при добавлении ЭФЛ. Аналогичная тенденция без статистической значимости была отмечена для индекса HOMA-IR [65].

Опубликованный в 2020 г. систематический обзор и сетевой метаанализ включил 10 КИ и 1100 пациентов, все из которых имели НАЖБП и сахарный диабет II типа, часть — также страдали ожирением. По результатам непрямого анализа общей выборки, добавление ЭФЛ к базисной гипогликемизирующей терапии приводило к более значительному снижению уровней АЛТ и триглицеридов (ТАГ), а также улучшению сонографической картины печени. Метаанализ 4 рандомизированных КИ, проводивших прямое сравнение комбинации ЭФЛ и базисной терапии с минус-контролем (базисной терапией) показал значимое превосходство комбинации по показателям АЛТ, ТАГ и ОХС. Эффективность дополнительного назначения ЭФЛ для достижения общего клинического ответа и улучшения прогноза основного заболевания не была установлена ввиду высокой гетерогенности первичных данных [66].

Накопленные доказательства позволили рекомендовать дополнительное назначение ЭФЛ в дозе 1800 мг/сут больным НАЖБП и сопутствующей кардиометаболической патологией (дислипидемией, ожирением, СД-II) в рамках актуальных российских

клинических рекомендаций по лечению НАЖБП у взрослых [6].

Заключение

ЭФЛ и их основное действующее вещество ДЛФХ снижают степень анизотропии клеточных мембран, повышают их стабильность и текучесть, облегчают работу мембранных транспортеров, предупреждают апоптоз клеток печени, могут обладать вспомогательным противовоспалительным и антифибротическим действием. При совместном применении с другими гепатотропными средствами ЭФЛ выступают в качестве энхансера, увеличивая биодоступность малых молекул, уменьшая степень их пресистемной элиминации и пролонгируя циркуляцию в крови, тем самым увеличивая общую экспозицию и терапевтический эффект. Наиболее изученными являются фиксированные и свободные комбинации ЭФЛ с препаратами расторопши пятнистой (силибинином), солодки голой (ГК) и УДХК. В клинических исследованиях продемонстрирована высокая эффективность ЭФЛ в качестве средства адъювантной терапии как изолированной НАЖБП, так и НАЖБП с кардиометаболической коморбидностью. Включение ЭФЛ в схемы гипогликемизирующей, гиполипидемической и антигипертензивной терапии позволяет достичь клинически значимого синергизма компонентов в отношении как морфологии и функции печени, так и показателей, отражающих течение сопутствующих патологий.

Литература

1. Райхельсон К. Л., Маевская М. В., Жаркова М. С., Гречишников В. Р., Оковитый С. В., Деева Т. А., Марченко Н. В., Прашнова М. К., Ивашкин В. Т. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(2):35-44. [Raikhelson K. L., Maevskaya M. V., Zharkova M. S., Grechishnikova V. R., Okovityi S. V., Deeva T. A., Marchenko N. V., Prashnova M. K., Ivashkin V. T. Steatotic Liver Disease: New Nomenclature and Its Localization in the Russian Federation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(2):35-44. (In Russ.)] doi: 10.22416/1382-4376-2024-961
2. Raikhelson K, Okovityi S, Abdurakhmanov D. Joint position statement of Russian Scientific Liver Society (RSLs). New nomenclature for fatty liver disease: Problems of localization in the regions and the position of Russian Scientific Liver Society. J Hepatol. 2025;82(2):e83-e84. doi: 10.1016/j.jhep.2024.10.023
3. Chan KE, Koh TJL, Tang ASP, et al. Global Prevalence and Clinical Characteristics of Metabolic-associated Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review of 10 739 607 Individuals. J Clin Endocrinol Metab. 2022;107(9):2691-2700. doi: 10.1210/clinem/dgac321
4. Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Куценко В. А., Яровая Е. Б., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Максимов С. А., Карамнова Н. С., Сопленкова А. Г., Филичкина Е. М., Викторова И. А., Прищепа Н. Н., Редько А. Н., Якушин С. С., Драпкина О. М. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(9):40-49. [Evstifeeva S. E., Shalnova S. A., Kutsenko V. A., Yarovaya E. V., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Maksimov S. A., Karamnova N. S., Soplenkova A. G., Filichkina E. M., Viktorova I. A., Prishchepa N. N., Redko A. N., Yakushin S. S., Drapkina O. M. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(9):3356. (In Russ.)] doi: 10.15829/1728-8800-2022-3356
5. Le MH, Yeo YH, Zou B, et al. Forecasted 2040 global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical bayesian approach. Clin Mol Hepatol. 2022;28(4):841-850. doi: 10.3350/cmh.2022.0239
6. Российское общество по изучению печени, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний, Российская ассоциация эндокринологов, Российское научное медицинское общество терапевтов, Национальное общество профилактической кардиологии, Российская ассоциация геронтологов и гериатров. Клинические рекомендации «Неалкогольная жировая болезнь печени». 2024. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/748_2
7. Оковитый С. В., Приходько В. А., Безбородкина Н. Н., Кудрявцев Б. Н. Гепатопротекторы: Руководство для врачей. 2-е издание, переработанное и дополненное. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 240 с. [Okovityi S. V., Prikhodko V. A., Bezborodkina N. N., Kudryavtsev B. N. Hepatoprotectors: A guide for physicians. 2nd edition, revised and supplemented. Moscow: GEOTAR-Media, 2022. 240 p. (In Russ.)] doi: 10.33029/9704-6689-6-LIV-1-240
8. Оковитый С. В., Райхельсон К. Л., Приходько В. А. Комбинированная гепатопротекторная фармакотерапия заболеваний печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;203(7):5-20. [Okovityi S. V., Raikhelson K. L., Prikhodko V. A. Combined hepatoprotective pharmacotherapy for liver disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2022;(7):5-20. (In Russ.)] doi: 10.31146/1682-8658-ecg-203-7-5-20

9. Государственный реестр лекарственных средств РФ. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/>
10. Gundermann KJ, Gundermann S, Drozdik M, Mohan Prasad VG. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016;9:105-117. doi: 10.2147/CEG.S96362
11. LeKim D, Betzing H, Stoffel W. Incorporation of complete phospholipid molecules in cellular membranes of rat liver after uptake from blood serum. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem*. 1972;353(6):949-964. doi: 10.1515/bchm2.1972.353.1.949
12. Lieber CS, Robins SJ, Li J, et al. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterology*. 1994;106(1):152-159. doi: 10.1016/s0016-5085(94)95023-7
13. Oette K, Kühn G, Römer A, Niemann R, Gundermann KJ, Schumacher R. Resorption von Dilinoleoyl-phosphatidylcholin nach oraler Gabe [Absorption of di-linoleoylphosphatidylcholine after oral administration]. *Arzneimittelforschung*. 1995;45(8):875-879
14. Puri P, Baillie RA, Wiest MM, et al. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2007;46(4):1081-1090. doi: 10.1002/hep.21763
15. Wupperfeld D, Fricker G, Bois De Fer B, Frank L, Wehrle A, Popovic B. Essential phospholipids decrease apoptosis and increase membrane transport in human hepatocyte cell lines. *Lipids Health Dis*. 2022;21(1):91. doi: 10.1186/s12944-022-01698-8
16. Dajani AI, Abuhammour A. Agents for the treatment of fatty liver disease: focus on essential phospholipids. *Drugs Ther Perspect*. 2021;37:249-264. doi: 10.1007/s40267-021-00838-x
17. Arendt BM, Ma DW, Simons B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with lower hepatic and erythrocyte ratios of phosphatidylcholine to phosphatidylethanolamine. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2013;38(3):334-340. doi: 10.1139/apnm-2012-0261
18. Choudhary RC, Kuschner CE, Kazmi J, et al. The Role of Phospholipid Alterations in Mitochondrial and Brain Dysfunction after Cardiac Arrest. *Int J Mol Sci*. 2024;25(9):4645. doi: 10.3390/ijms25094645
19. Notarnicola M, Caruso MG, Tutino V, et al. Significant decrease of saturation index in erythrocytes membrane from subjects with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Lipids Health Dis*. 2017;16(1):160. doi: 10.1186/s12944-017-0552-0
20. Маевская М. В., Ивашкин В. Т. Печень и питание. Оптимальная диета при неалкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018;28(5):105-116. [Mayevskaya M. V., Ivashkin V. T. Liver and Nutrition. An Optimal Diet for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(5):105-116. (In Russ.)] doi: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-105-116
21. Hao L, Chen CY, Nie YH, Kaliannan K, Kang JX. Differential Interventional Effects of Omega-6 and Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on High Fat Diet-Induced Obesity and Hepatic Pathology. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17261. doi: 10.3390/ijms242417261
22. Кручинина М. В., Осипенко М. Ф., Шестов А. А., Паруликова М. В. Жирно-кислотный состав сыворотки крови и мембран эритроцитов у мужчин со стеатозом и стеатогепатитом с нормальной активностью трансаминаз. Сеченовский вестник. 2024;15(2):48-60. [Kruchinina M. V., Osipenko M. F., Shestov A. A., Parulikova M. V. Fatty acid composition of blood serum and erythrocyte membranes in men with steatosis and steatohepatitis with normal transaminase activity. *Sechenov Medical Journal*. 2024;15(2):48-60. (In Russ.)] doi: 10.47093/2218-7332.2024.15.2.48-60
23. Aleynik SI, Leo MA, Takeshige U, Aleynik MK, Lieber CS. Dilinoleoylphosphatidylcholine is the active antioxidant of polyenylphosphatidylcholine. *J Investig Med*. 1999;47(9):507-512.
24. Kim SH, Kim BK, Park S, Park SK. Phosphatidylcholine Extends Lifespan via DAF-16 and Reduces Amyloid-Beta-Induced Toxicity in *Caenorhabditis elegans*. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:2860642. doi: 10.1155/2019/2860642
25. Lin Z, Wang X, Bu X, et al. Effects of Dietary Phosphatidylcholine Supplementation on Growth Performance, Antioxidant Capacity, Fatty Acid Composition, and Lipid Metabolism of Juvenile Eriocheir sinensis-Fed Different Oil Sources. *Aquac Nutr*. 2025;2025:5627355. doi: 10.1155/anu/5627355
26. Li Volti G, Sorrenti V, Murabito P, et al. Pharmacological induction of heme oxygenase-1 inhibits iNOS and oxidative stress in renal ischemia-reperfusion injury. *Transplant Proc*. 2007;39(10):2986-2991. doi: 10.1016/j.transproceed.2007.09.047
27. Kim ST, Chung YH, Lee HS, et al. Protective effects of phosphatidylcholine on oxaliplatin-induced neuropathy in rats. *Life Sci*. 2015;130:81-87. doi: 10.1016/j.lfs.2015.03.013
28. Zhou G, Fang J, Luo Y, Shi J. Polyenylphosphatidylcholine alleviates palmitic acid-induced apoptosis in HepG 2 cells via inhibiting endoplasmic reticulum stress. *Int J Clin Exp Med*. 2019;12(3):2559-2566
29. Son Y, Lee JH, Kim NH, et al. Dilinoleoylphosphatidylcholine induces the expression of the anti-inflammatory heme oxygenase-1 in RAW264.7 macrophages. *Biofactors*. 2010;36(3):210-215. doi: 10.1002/biof.87
30. Cao Q, Mak KM, Lieber CS. Dilinoleoylphosphatidylcholine decreases LPS-induced TNF-alpha generation in Kupffer cells of ethanol-fed rats: respective roles of MAPKs and NF-kappaB. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;294(4):849-853. doi: 10.1016/S0006-291X(02)00586-7
31. Cao Q, Mak KM, Lieber CS. DLPC decreases TGF-beta1-induced collagen mRNA by inhibiting p38 MAPK in hepatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;283(5):G1051-G1061. doi: 10.1152/ajpgi.00128.2002
32. Cao Q, Mak KM, Lieber CS. Dilinoleoylphosphatidylcholine prevents transforming growth factor-beta1-mediated collagen accumulation in cultured rat hepatic stellate cells. *J Lab Clin Med*. 2002;139(4):202-210. doi: 10.1067/mlc.2002.121853
33. Valentino G, Zivko C, Weber F, Brülisauer L, Luciani P. Synergy of Phospholipid-Drug Formulations Significantly Deactivates Profibrogenic Human Hepatic Stellate Cells. *Pharmaceutics*. 2019;11(12):676. doi: 10.3390/pharmaceutics11120676
34. Ma X, Zhao J, Lieber CS. Polyenylphosphatidylcholine attenuates non-alcoholic hepatic fibrosis and accelerates its regression. *J Hepatol*. 1996;24(5):604-613. doi: 10.1016/s0168-8278(96)80147-4
35. Aleynik SI, Leo MA, Ma X, Aleynik MK, Lieber CS. Polyenylphosphatidylcholine prevents carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation while it attenuates liver fibrosis. *J Hepatol*. 1997;27(3):554-561. doi: 10.1016/s0168-8278(97)80361-3
36. Mattson MP. Roles of the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal in obesity, the metabolic syndrome, and associated vascular and neurodegenerative disorders. *Exp Gerontol*. 2009;44(10):625-633. doi: 10.1016/j.exger.2009.07.003
37. Al-Orf SM. Effect of oxidized phosphatidylcholine on biomarkers of oxidative stress in rats. *Indian J Clin Biochem*. 2011;26(2):154-160. doi: 10.1007/s12291-010-0064-4
38. Lu Y, Feng T, Zhao J, et al. Polyene Phosphatidylcholine Ameliorates High Fat Diet-Induced Non-alcoholic Fatty Liver Disease via Remodeling Metabolism and Inflammation. *Front Physiol*. 2022;13:810143. doi: 10.3389/fphys.2022.810143
39. Osipova D, Kokoreva K, Lazebnik L, et al. Regression of Liver Steatosis Following Phosphatidylcholine Administration: A Review of Molecular and Metabolic Pathways Involved. *Front Pharmacol*. 2022;13:797923. doi: 10.3389/fphar.2022.797923
40. Fong SY, Brandl M, Bauer-Brandl A. Phospholipid-based solid drug formulations for oral bioavailability enhancement: A meta-analysis. *Eur J Pharm Sci*. 2015;80:89-110. doi: 10.1016/j.ejps.2015.08.005
41. Медведева Н. В., Прозоровский В. Н., Игнатов Д. В., Дружилловская О. С., Кудинов В. А., Касаткина Е. О., Тихонова Е. Г., Ипатова О. М. Лекарственные препараты и транспортные наносистемы на основе растительных фосфолипидов. Биомедицинская химия. 2015;61(2):219-230. [Medvedeva N. V., Prozorovskiy V. N., Ignatov D. V., Druzhilovskaya O. S., Kudinov V. A., Tikhonova E. G., Ipatova O. M., Kasatkina E. O. Pharmacological agents and transport nanosystems based on plant phospholipids. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2015;61(2):219-230. (In Russ.)] doi: 10.18097/PBMC20156102219

42. Kuche K, Bhargavi N, Dora CP, Jain S. Drug-Phospholipid Complex-a Go Through Strategy for Enhanced Oral Bioavailability. *AAPS PharmSciTech*. 2019;20(2):43. doi: 10.1208/s12249-018-1252-4
43. Киселев М. А., Земляная Е. В., Грузинов А. Ю., Жабицкая Е. И., Ипатова О. М., Аксенов В. Л. Анализ везикулярной структуры наночастиц фосфолипидной системы транспорта лекарств на основе данных МУРР. Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования. 2019;(2):49-55. [Kiselev M. A., Zemlyanaya E. V., Gruzinov A. Yu., Zhabitskaya E. I., Ipatova O. M., Aksenov V. L. Analysis of vesicular structure of nanoparticles in the phospholipid based drug delivery system using SAXS data. (In Russ.)] doi: 10.1134/S0207352819020057
44. Kidd PM. Bioavailability and activity of phytosome complexes from botanical polyphenols: the silymarin, curcumin, green tea, and grape seed extracts. *Altern Med Rev*. 2009;14(3):226-246.
45. Санжаков М. А., Ипатова О. М., Торховская Т. И., Прозоровский В. Н., Тихонова Е. Г., Дружиловская О. С., Медведева Н. В. Наночастицы как системы транспорта для противотуберкулезных. Вестник Российской академии медицинских наук. 2013;68(8):37-44. [Sanzhakov M. A., Ipatova O. M., Torkhovskaya T. I., Prozorovskiy V. N., Tikhonova E. G., Druzhilovskaya O. S., Medvedeva N. V. Nanoparticles as drug delivery system for antituberculous drugs. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;68(8):37-44. (In Russ.)] doi: 10.15690/vramn.v68i8.722
46. Yanyu X, Yunmei S, Zhipeng C, Qineng P. The preparation of silybin-phospholipid complex and the study on its pharmacokinetics in rats. *Int J Pharm*. 2006;307(1):77-82. doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.10.001
47. Barzagli N, Crema F, Gatti G, Pifferi G, Perucca E. Pharmacokinetic studies on IdB 1016, a silybin- phosphatidylcholine complex, in healthy human subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1990;15(4):333-338. doi: 10.1007/BF03190223
48. Приходько В. А., Оковитый С. В. Фармакодинамические и фармакокинетические особенности комбинированного применения глицирризиновой кислоты. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;8(216):141-150. [Prikhodko V. A., Okovityi S. V. Pharmacodynamic and pharmacokinetic aspects of combined use of glycyrrhizinic acid. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(8):141-150. (In Russ.)] doi: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-141-150
49. Selyutina OY, Shelepova EA, Paramonova ED, Kichigina LA, Khalikov SS, Polyakov NE. Glycyrrhizin-induced changes in phospholipid dynamics studied by ¹H NMR and MD simulation. *Arch Biochem Biophys*. 2020;686:108368. doi: 10.1016/j.abb.2020.108368
50. Воскресенская А. А., Медведева Н. В., Прозоровский В. Н., Москалева Н. Е., Ипатова О. М. Особенности всасывания глицирризиновой кислоты в составе лекарственного препарата «Фосфоглив». Биомедицинская химия. 2012;58(5):564-572. [Voskresenskaya A. A., Medvedeva N. V., Prozorovskii V. N., Moskaleva N. E., Ipatova O. M. The absorption features of glycyrrhizic acid in the drug formulation Phosphogliv. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2012;58(5):564-572. (In Russ.)] doi: 10.18097/pbmc20125805564
51. Ипатова О. М., Торховская Т. И., Княжев В. А., Карузина И. И., Бачманова Г. И., Гусева М. К., Арчаков А. И. Торможение с помощью нового гепато-протекторного препарата «Фосфолив» развития хронического гепатита у крыс. Вопросы медицинской химии. 1998;44(6):537-542. [Ipatova O. I., Torkhovskaya T. I., Knjazhev V. A., Karusina I. I., Bachmanova G. I., Guseva M. K., Archakov A. I. Hindering of rat chronic hepatitis progression by means of new hepatoprotective preparation «Phospholiv». *Voprosy Meditsinskoy Khimii*. 1998;44(6):537-542. (In Russ.)]
52. Тауки А. Н., Кузьмин А. Ф., Смирнов Н. А., Смирнов А. В. Сравнительная характеристика защитного действия препаратов солодки и эссенциальных фосфолипидов на организм белых крыс в условиях острого токсического гепатита. Вестник Костромского государственного университета им. Н.А. Некрасова. 2011;17(2):24-27. [Tauki A. N., Kuzmin A. F., Smirnov N. A., Smirnov A. V. [Comparative characteristics of the protective effect of licorice preparations and essential phospholipids on the organism of white rats in acute toxic hepatitis]. *Vestnik of Kostroma State University*. 2011;17(2):24-27. (In Russ.)]
53. Yue PF, Zhang WJ, Yuan HL, et al. Process optimization, characterization and pharmacokinetic evaluation in rats of ursodeoxycholic acid-phospholipid complex. *AAPS PharmSciTech*. 2008;9(1):322-329. doi: 10.1208/s12249-008-9040-1
54. Sauer P, Benz SC, Rudolph G, Klöters-Plachky P, Stremmel W, Stiehl A. Influence of cholestasis on absorption of ursodeoxycholic acid. *Dig Dis Sci*. 1999;44(4):817-822. doi: 10.1023/a:1026686530785
55. Marciniak B, Kimber-Trojnar Z, Leszczyńska-Gorzelak B, Patro-Małyśza J, Trojnar M, Oleszczuk J. Leczenie cholestazy ciążowych za pomocą wielonienasyconej fosfatydylocholiny i kwasu ursodezoksycholowego [Treatment of obstetric cholestasis with polyunsaturated phosphatidylcholine and ursodeoxycholic acid]. *Ginek Pol*. 2011;82(1):26-31.
56. Dong XR, Chen QQ, Xue ML, Wang L, Wu Q, Luo TF. Effect of polyene phosphatidylcholine/ursodeoxycholic acid/ademetionine on pregnancy outcomes in intrahepatic cholestasis. *World J Clin Cases*. 2023;11(27):6431-6439. doi: 10.12998/wjcc.v11.i27.6431
57. Степанов Ю. М. Применение эссенциальных фосфолипидов для лечения жировой болезни печени. Гастроэнтерология. 2016;4(62):58-64. [Stepanov Yu. M. The use of essential phospholipids for the treatment of fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2016;4(62):58-64. (In Russ.)] doi: 10.22141/2308-2097.4.62.2016.81089
58. Gonciarz Z, Besser P, Lelek E, Gundermann K, Johannes K. Randomised placebo-controlled double blind trial on «essential» phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. *Méd Chir Dig*. 1988;17(1):61-65.
59. Li JH, Chen XY, Zhong CF, Min J. A randomized controlled study of essential phospholipids (Essentiale capsules) in the treatment of fatty liver. *Infect Dis Info*. 2000;13(4):180-181. (In Chin.)
60. Arvind N, Savaikar P, Rajkumar JS. Therapy for NAFLD – comparative study of essential phospholipids vs ursodeoxycholic acid. *Ind J Clin Pract*. 2006;16(10):21-24.
61. Dajani AI, Abu Hammour AM, Zakaria MA, Al Jaber MR, Nounou MA, Semrin AI. Essential phospholipids as a supportive adjunct in the management of patients with NAFLD. *Arab J Gastroenterol*. 2015;16(3-4):99-104. doi: 10.1016/j.ajg.2015.09.001
62. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, et al. Effectiveness of phosphatidylcholine in alleviating steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic comorbidities (MANPOWER study). *BMJ Open Gastroenterol*. 2020;7(1):e000341. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000341
63. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, 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):e000368. doi: 10.1136/bmjgast-2019-000368
64. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Shirokova EN, et al. Correlation of Objective Endpoints and Subjective Patient-Reported Outcomes in NAFLD Treatment with Essential Phospholipids: Real-World Data Based on Pooled Analysis of Observational Studies. *Drugs Real World Outcomes*. 2021;8(3):369-382. doi: 10.1007/s40801-021-00250-x
65. Elwakil R, Mansy AES, Shaheen SM, Barakat A, Abou-Seada NMN, El Hamamsy M. Efficacy of adjuvant phosphatidylcholine in the management of egyptian patients with non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Med Clin Res*. 2021;6(8):669-677.
66. Dajani AI, Popovic B. Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2020;8(21):5235-5249. doi: 10.12998/wjcc.v8.i21.5235