

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-240-8-20-31>

Влияние витамина Д на метаболический профиль у пациентов с жировой болезнью печени

Нерсесов А. В.^{1,2}, Шумарева Е. А.³, Жумагалиева К. Б.², Сактаган А. Е.⁴, Раисова А. М.², Куантай Э. К.², Нурланова А. Н.⁵

¹ ТОО «Институт гастроэнтерологии, гепатологии и метаболизма «Interna Clinic»,
(ул. Богенбай батыра 248, Алматы, 050026, Казахстан)

² НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова»,
(ул. Толе би, 94, Алматы, 050012, Казахстан)

³ ТОО «Медицинский центр «Gastroclinic», (ул. Шалом-Алейхима 19, Алматы, 050040, Казахстан)

⁴ ГКП на ПХВ «Мангистауская областная многопрофильная больница», (26 микрорайон, 53, Мангистау, 130000, Казахстан)

⁵ ГКП на ПХВ «Городская поликлиника № 5», (ул. Макатаева, 141, г. Алматы, 050026, Казахстан)

Для цитирования: Нерсесов А. В., Шумарева Е. А., Жумагалиева К. Б., Сактаган А. Е., Раисова А. М., Куантай Э. К., Нурланова А. Н. Влияние витамина Д на метаболический профиль у пациентов с жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(8): 20–31 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-20-31

✉ **Для переписки:** Нерсесов Александр Витальевич, д. м. н.; профессор; врач-гастроэнтеролог; гепатолог; заведующий кафедрой гастроэнтерологии
Нерсесов Александр Витальевич Шумарева Екатерина Александровна, врач-гастроэнтеролог
info@mirgroup.kz Жумагалиева Камила Бактияровна, врач-гастроэнтеролог
Сактаган Айкерим Еркеновна, врач-гастроэнтеролог
Раисова Айгуль Муратовна, к. м. н.; главный врач
Куантай Эльмира Кыргызбайкызы, врач-гастроэнтеролог
Нурланова Ардак Нурадиловна, врач ультразвуковой диагностики

Резюме

Актуальность. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из наиболее распространенных хронических болезней печени в мире. Согласно данным некоторых авторов, одним из многочисленных факторов, способствующих развитию и прогрессированию НАЖБП является дефицит и недостаточность витамина D.

Цель исследования. Изучить взаимосвязь между клиническими и лабораторно-инструментальными данными активности фиброза, липидного и углеводного обменов у пациентов с НАЖБП до начала и после завершения курса приема препаратов витамина D.

Материалы и методы. В исследование включены 121 пациент с НАЖБП, которые принимали препараты витамина D по причине установленных дефицита или недостаточности витамина D. Антропометрические, лабораторные, инструментальные показатели измерялись до начала и после завершения курса терапии препаратами витамина D.

Результаты. После курса лечения у большинства пациентов наблюдалось статистически значимое увеличение уровня витамина D ($p < 0,001$) и улучшение показателей липидного и углеводного обменов. Средний индекс массы тела, окружность талии, уровень триглицеридов и инсулина снизились ($p < 0,05$), что было статистически значимо. Кроме того, коррекция дефицита и недостаточности витамина D способствовала улучшению маркеров печени, таких как АЛТ, АСТ и комплексных индексов.

Заключение. Полученные данные подтверждают высокую частоту нарушений липидного и углеводного обменов у пациентов с НАЖБП. Прием витамина D достоверно улучшает ряд клинико-лабораторных показателей (ИМТ, ОТ, АСТ, альбумин, глюкоза, FLI) у пациентов с НАЖБП, что подчёркивает необходимость своевременной коррекции недостаточности и дефицита витамина D в комплексном лечении НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, НАЖБП, витамин D, метаболический синдром, ожирение, липидный обмен, углеводный обмен

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

EDN: VYVYPU





The Effect of Vitamin D on Metabolic Profiles in Patients With Fatty Liver Disease

A. V. Nersesov^{1,2}, A. A. Shumareva³, K. B. Zhumagalieva², A. E. Saktagan⁴, A. M. Raisova², E. K. Kuantai², A. N. Nurlanova⁵

¹ LLP "Interna Clinic" Institute of Gastroenterology, Hepatology and Metabolism, (248 Bogenbay Batyr Str., Almaty, 050026, Kazakhstan)

² NAO "S. D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University", (94 Tole Bi Str., Almaty, 050012, Kazakhstan)

³ LLP "Gastroclinic" Medical Center, (19 Shalom-Aleikhem Str., Almaty, 050040, Kazakhstan)

⁴ MSE REM "Mangystau Regional Multi-Profile Hospital", (26th Microdistrict, Building 53, Mangystau, 130000, Kazakhstan)

⁵ MSE REM "City Polyclinic No. 5", (141 Makataev Str., Almaty, 050026, Kazakhstan)

For citation: Nersesov A. V., Shumareva A. A., Zhumagalieva K. B., Saktagan A. E., Raisova A. M., Kuantai E. K., Nurlanova A. N. The Effect of Vitamin D on Metabolic Profiles in Patients With Fatty Liver Disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(8): 20–31. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-20-31

✉ **Corresponding author:**

Alexander

V. Nersesov

info@mirgroup.kz

Alexander V. Nersesov, Doctor of Medical Sciences (DMSc); Professor; Gastroenterologist; Hepatologist; Head of the Department of Gastroenterology at Asfendiyarov

Ekaterina A. Shumareva, Gastroenterologist

Kamila B. Zhumagalieva, Gastroenterologist

Aikerim E. Saktagan, Gastroenterologist

Aigul M. Raisova, Candidate of Medical Sciences (PhD); Chief Physician

Elmira K. Kuantai, Gastroenterologist

Ardak N. Nurlanova, Ultrasound Diagnostic Physician

Summary

Background. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common chronic liver diseases worldwide. According to various studies, one of the factors contributing to the development and progression of NAFLD is vitamin D deficiency and insufficiency.

Objective. To investigate the interrelationships between clinical and laboratory-instrumental markers of fibrosis activity as well as disturbances in lipid and carbohydrate metabolism in patients with NAFLD before and after completing a course of vitamin D supplementation.

Materials and Methods. The study included 121 patients with NAFLD who received vitamin D supplements due to diagnosed deficiency or insufficiency. Anthropometric, laboratory, and instrumental indicators were measured before and after the course of vitamin D therapy.

Results. After the treatment, most patients demonstrated a statistically significant increase in vitamin D levels ($p < 0.001$) and improvement in lipid and carbohydrate metabolism. Mean body mass index, waist circumference, triglyceride levels, and insulin levels decreased significantly ($p < 0.05$). Additionally, correcting vitamin D deficiency and insufficiency contributed to improvements in liver markers, such as ALT, AST, and composite indices.

Conclusion. The obtained data confirm a high prevalence of lipid and carbohydrate metabolic disorders among patients with NAFLD. Vitamin D supplementation significantly improves a range of clinical and laboratory parameters (BMI, WC, AST, albumin, glucose, FLI) in NAFLD patients, emphasizing the need for timely correction of vitamin D insufficiency and deficiency as part of comprehensive NAFLD treatment.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD, vitamin D, metabolic syndrome, obesity, lipid metabolism, carbohydrate metabolism

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящий момент справедливо рассматривается как одно из наиболее распространённых хронических заболеваний гепатобилиарной системы, затрагивая, по разным оценкам, от 24% до 26% взрослого населения экономически развитых стран [1, 2, 3]. Согласно результатам мета-анализа, выполненного в 2022 году, распространённость данной патологии достигает свыше 333 тысяч человек в 17 государствах [4]. Тем не менее, свыше 95% случаев НАЖБП остаются недиагностированными ввиду отсутствия чётких клинических симптомов и надёжных биомаркеров [5].

НАЖБП включает обширный спектр патологических изменений, начиная с относительно благоприятно протекающего стеатоза (жирового гепатоза) и завершая неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), способным прогрессировать в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Как показывают результаты эпидемиологических исследований, доля пациентов с НАЖБП, у которых в дальнейшем формируется НАСГ, достигает примерно 10% (2–3% всего взрослого населения). Примечательно, что среди данной когорты преобладают женщины возрастной группы 40–50 лет (60–75%) [5]. Фиброз печени, являясь ключевым предиктором негативного прогноза, наблюдается у 2% пациентов с НАЖБП, причём у 12% из них в течение 8 лет формируется цирроз [6].

Механизмы повреждения гепатоцитов, их воспаление и последующие фибротические изменения обусловлены совокупностью внешних, генетических и эпигенетических факторов. В том числе ожирение, согласно данным эпидемиологии, признаётся ведущим фактором риска развития НАЖБП [5, 7, 8]. Кроме того, ряд патофизиологических состояний, включающих метаболический синдром, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, дисбиоз кишечника, окислительный стресс, гиперлипидемию, гипергликемию и артериальную гипертензию, существенно усиливают тяжесть клинического течения болезни [9]. Вместе с тем устанавливается всё более тесная связь между НАЖБП и такими факторами, как избыточное потребление фруктозы, синдром обструктивного апноэ сна, поликистоз яичников, а также недостаточность лизосомальной кислой липазы, однако прямые механизмы влияния данных состояний на прогрессирование заболевания требуют дальнейшего изучения [9]. Значительную роль в профилактике НАЖБП играет регулярная физическая активность наряду с умеренным потреблением кофеина, способствующими снижению риска развития данной патологии [9]. В то же время в фокусе современных исследований всё чаще оказываются генетические вариации, метаболические продукты микробиоты и коморбидные состояния, определяющие особенности патогенеза НАЖБП [5].

Диагноз НАЖБП устанавливается при выявлении накопления триглицеридов в более чем 5–10% от массы гепатоцитов, либо при наличии жировой дистрофии свыше 5% печеночных клеток [10, 11, 12]. Несмотря на то, что биопсия печени остаётся

«золотым стандартом» диагностики, широкое её применение ограничивается достаточно высоким риском осложнений и экономической неэффективностью, что обуславливает повсеместный поиск неинвазивных подходов. В рутинной практике преобладают методы, основанные на оценке клинической картины, биохимических показателей и данных инструментальных исследований. Клиническая симптоматика НАЖБП зачастую носит неспецифичный характер, включая утомляемость, общую слабость и депрессивные состояния, которые могут быть единственными признаками патологии [13]. Биохимическая диагностика может демонстрировать умеренное повышение уровня печёночных ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) — зачастую не более чем в 2–4 раза, с преобладанием АЛТ (соотношение АСТ/АЛТ обычно <1–1,3) [11]. Однако степень воспалительных изменений не всегда напрямую коррелирует с уровнем трансаминаз: у отдельных пациентов с выраженным фиброзом ферментативные показатели остаются в пределах референсных значений [13]. Дополнительно может наблюдаться повышение γ -глутамилтрансферазы (ГГТП), а на стадиях цирроза печени — снижение уровня сывороточного альбумина [11].

Важное место в диагностике НАЖБП занимают инструментальные методы. Ультразвуковое исследование (УЗИ) признано основным скрининговым инструментом ввиду широкого распространения и безопасности. Его чувствительность в раннем выявлении НАЖБП варьирует от 60 до 94%, а специфичность — от 66 до 97% [5]. К характерным эхо-признакам относят умеренное увеличение размеров печени, повышенную эхогенность паренхимы, ослабление сосудистого рисунка и феномен «затухания» ультразвукового сигнала [5]. Однако, УЗИ не даёт возможности дифференцировать стеатоз от стеатогепатита. Методы магнитно-резонансной томографии (МРТ) и, в частности, МР-спектроскопия обладают высокой диагностической информативностью в отношении жировой инфильтрации печени, но их распространённое применение ограничено высокой стоимостью и низкой доступностью.

В последние годы степень фибротических изменений признана ключевым предиктором прогрессирования НАЖБП [14, 15]. Для неинвазивной оценки фиброза в клинической практике широкое распространение получила транзиентная эластография (так называемая непрямая эластометрия), а также расчёт комплексных индексов на основе лабораторных и инструментальных данных (Таблица 1) [5]. Использование нескольких методов одновременно позволяет повысить диагностическую точность и снизить риск ошибок, что особенно актуально для своевременного выявления пациентов с прогрессирующими формами НАЖБП и выбора оптимальной тактики терапии.

Метаболический синдром (МС) является одним из ключевых факторов, определяющих течение и прогрессирование НАЖБП [3, 16, 17].

Таблица 1
Характеристика
пациентов
с НАЖБП
по основным
исследуемым
параметрам
до начала приема
препаратов
витамина D

Исследуемый параметр	Абсолютное число (%)
Женщины	80 (66,1%)
Мужчины	41 (33,9%)
Дефицит витамина D	38 (31,4)
Недостаточность витамина D	83 (68,6)
Повышенная ОТ (≥ 90 см у мужчин; ≥ 80 см у женщин)*	121 (100%)
Ожирение 1 степени (ИМТ 25–28,94 кг/м ²)*	24 (19,8%)
Ожирение 2 степени (ИМТ 29–32,9 кг/м ²)*	37 (30,6%)
Ожирение 3 степени от (ИМТ ≥ 33 кг/м ²)*	60 (49,6%)
Повышенный уровень триглицеридов ($> 1,7$ ммоль/л)	42 (34,7%)
Пониженный уровень ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин; $1,3$ ммоль/л у женщин)	40 (33,1%)
Повышенный уровень ЛПНП ($\geq 3,0$ ммоль/л)	91 (75,2)
Повышенный уровень глюкозы в крови натощак ($\geq 5,6$ ммоль/л)	55 (45,5%)
Наличие метаболического синдрома	110 (90,9%)
Повышенный уровень инсулина (≥ 25 мкЕД/мл)	3 (2,5%)
Повышенный уровень АЛТ (≥ 40 ЕД/л у мужчин; ≥ 35 ЕД/л у женщин)	55 (45,5%)
Повышенный уровень АСТ (≥ 40 ЕД/л у мужчин; ≥ 32 ЕД/л у женщин)	
Повышенный уровень ГГТП (≥ 33 МЕ/л у мужчин; ≥ 22 МЕ/л у женщин)	64 (52,9%)
Пониженный уровень альбумина (≤ 35 г/л)	0
S0 по результатам эластометрии	8 (6,6%)
S1 по результатам эластометрии	18 (14,9%)
S2 по результатам эластометрии	48 (39,7%)
S3 по результатам эластометрии	(38,8%)

Примечания: * — референсные значения указаны для азиатской популяции

Согласно критериям Европейской ассоциации по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity, EASO) в рамках консенсуса EASL–EASD–EASO, основным диагностическим критерием МС признаётся ожирение, устанавливаемое при окружности талии (ОТ) свыше 94 см у мужчин и 80 см у женщин для европеоидной популяции. Дополнительными признаками служат артериальная гипертензия (уровень АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.), повышение уровня триглицеридов ($> 1,7$ ммоль/л) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л), снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,3$ ммоль/л у женщин), а также гипергликемия натощак ($\geq 5,6$ ммоль/л). Диагноз «метаболический синдром» устанавливается при наличии ожирения и как минимум двух из перечисленных признаков [12]. Тесная взаимосвязь НАЖБП с МС отражается в их общей патофизиологической основе. Эта связь настолько значима, что в 2020 году международным экспертным сообществом был предложен пересмотр номенклатуры заболевания с внедрением нового термина — «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЗБП), которая лучше отражает патогенетическую природу заболевания и его тесную связь с МС [18].

Согласно многочисленным данным литературы, низкий уровень витамина D является одним из основных факторов развития и прогрессирования ожирения [19–21]. Распространённость недостаточности и дефицита витамина D среди пациентов с НАЖБП и МС значительно превышает аналогичные показатели в общей популяции [22]. Витамин D, являясь прогормоном, оказывает выраженное влияние на жировой и углеводный обмен, повышая толерантность ткани к глюкозе и снижая инсулинорезистентность. Помимо этого, он обладает антифибротическими и противовоспалительными свойствами, что делает его потенциально значимым фактором в патогенезе внутрипечёночного отложения липидов и формировании резистентности к инсулину. Следовательно, своевременная диагностика и коррекция недостатка витамина D могут стать важным элементом в комплексном ведении пациентов с НАЖБП. Основным источником витамина D остаётся его кожный синтез под воздействием солнечной радиации. Уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в крови, являющийся стабильным маркером обеспеченности витамином D, напрямую зависит от географической широты и интенсивности солнечного облучения. В северных регионах и областях с продолжительным зимним периодом дефицит регистрируется в более высоком проценте случаев

по сравнению со странами, расположенными ближе к экватору [23]. Вторым по значимости источником витамина D выступают продукты питания (рыба и молочные продукты), однако обычно их потребление не обеспечивает необходимую суточную норму [24].

Уровень витамина D оценивается путем определения уровня 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в крови, представляющего собой метаболит, синтезируемый в печени и в последствии активируемый в почках 1,25-дигидроксивитамина D.

Особенности клинических, лабораторных и инструментальных проявлений у пациентов с НАЖБП подчёркивают необходимость всестороннего анализа и ранней диагностики заболевания. Своевременное выявление и акцент на метаболические факторы риска, включая дефицит витамина D, представляются важными аспектами при разработке и совершенствовании стратегии профилактики и терапии НАЖБП.

На сегодняшний день единый общепринятый алгоритм оценки и лечения НАЖБП отсутствует, несмотря на наличие ряда критериев, признанных эффективными для диагностики заболевания [25–28]. Одним из перспективных направлений в терапии НАЖБП рассматривают дополнительное назначение препаратов витамина D. Наличие у этого витамина противовоспалительных [29] и антиоксидантных [30], свойств, а также способность повышать толерантность к глюкозе [28], позволили исследователям выдвинуть гипотезу

о его потенциале в составе комплексной терапии НАЖБП. Однако клинические данные, отражающие результативность такого подхода, остаются противоречивыми, что в значительной мере обусловлено гетерогенностью исследуемых выборок, многофакторным характером патогенеза заболевания, применением непрямых диагностических маркеров и отсутствием унифицированных протоколов лечения в реальной клинической практике [28, 29].

В связи с этим в период с 09 февраля по 22 сентября 2022 года в Республике Казахстан было проведено кросс-секционное наблюдательное неинтервенционное исследование D-Liver «Изучение взаимосвязи содержания витамина D у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с активностью, тяжестью заболевания и клинико-лабораторными проявлениями метаболического синдрома». Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации и было одобрено Локальным этическим комитетом НАО «Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова» (протокол заседания учёного совета № 17 (123) от 22.12.2021 г.).

Цель исследования: изучить взаимосвязь между клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками (в частности, степенью фибротических изменений, а также особенностями липидного и углеводного обмена) у пациентов с НАЖБП до начала и по завершении курса приёма препаратов витамина D.

Материалы и методы

Критерии включения: возраст от 18 до 75 лет для обоих полов; установленный диагноз НАЖБП; индекс Fatty Liver Index (FLI) > 60; лабораторно подтвержденная недостаточность витамина D (20–29 нг/мл или 50–75 нмоль/л) или дефицит витамина D (< 19 нг/мл или < 50 нмоль/л); подписанное информированное добровольное согласие пациента.

Критерии исключения: возраст младше 18 лет или старше 75 лет; беременность или период лактации; употребление алкоголя > 40 г/день для мужчин и > 20 г/день для женщин либо результат > 8 баллов по анкете AUDIT; индекс FLI < 60; заболевания печени другой этиологии (вирусной, лекарственной, алкогольной, аутоиммунной); сахарный диабет 1 типа; гиперчувствительность к действующему веществу препарата витамина D; декомпенсированные заболевания с органной недостаточностью; онкологические заболевания; участие в других клинических испытаниях препаратов менее чем за 3 месяца до начала настоящего исследования; неявка на первый или контрольный прием; нормальный уровень витамина D или гиповитаминоз D.

В исследовании приняли участие 208 пациентов, с установленным диагнозом НАЖБП, обратившихся к гастроэнтерологу в КГП на ПХВ «Городская поликлиника № 5» г. Алматы. Все участники

исследования подписали информированное добровольное согласие.

С целью подтверждения диагноза и определения критериев ожирения и МС все участники исследования прошли комплексное обследование в соответствии с общими клиническими рекомендациями Европейской ассоциации по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver; EASL), Европейской ассоциации по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes; EASD). Для обеспечения однородности выборки на каждом этапе отбора пациентов применялись критерии исключения. Для исключения из исследования пациентов с алкогольной зависимостью или употреблением алкоголя сверх допустимых значений было проведено анкетирование Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), разработанное Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), адаптированное на русском/казахском языках. В исследование были включены только те пациенты, которые по результатам опросника относились к группе с низким риском злоупотребления алкоголем (1–7 баллов).

В соответствии с критериями включения и исключения, из исследования были исключены 87/208 (41,8%) пациентов. В итоговый анализ включены 121/208 (58,2%) пациентов.

Обследование пациентов

Комплексное обследование пациентов проводилось в два этапа: при первом визите (до начала курса приёма препаратов витамина D) и при контрольном визите (по завершении лечения). Основными целями являлись выявление критериев ожирения, метаболического синдрома (МС) и подтверждение диагноза неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В рамках комплексного подхода использовались антропометрические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Антропометрические исследования включали в себя измерение роста, массы тела и ОТ с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ). Измерение роста проводилось с использованием ростомера (точность до 1 мм), массы тела — с помощью весов (точность до 100 г). Расчет ИМТ проводился по формуле: масса тела (кг) / рост в квадрате (m^2). Референсные значения соответствуют Казахстанскому клиническому протоколу диагностики и лечения морбидного ожирения и метаболического синдрома от 13 августа 2020 года [31]. Измерение ОТ проводилось на выдохе в области пупка с использованием гибкой сантиметровой ленты (точность до 1 мм). Нормы ОТ различаются для разных популяций: для европеоидной популяции пороговое значение ОТ для мужчин составляет 94 см, для женщин — 80 см. В азиатской популяции пороговое значение ОТ для мужчин составляет 90 см, для женщин — 80 см. В данном исследовании использовались пороговые значения для азиатской популяции.

Лабораторные исследования включали забор венозной крови натощак для общего анализа крови (ОАК) и биохимического анализа сыворотки крови: триглицериды, альбумин, глюкоза, АЛТ, АСТ, ГГТП, инсулин, липидограмма, метаболит витамина 25 (ОН) D. Все анализы проводились в современной лаборатории, сертифицированной по международным стандартам ISO 15189.

Инструментальные методы исследования включали УЗИ печени и транзитную эластографию для выявления и оценки степени стеатоза и фиброза до начала и после завершения приема препаратов

Витамин D

В рамках данного исследования уровень 25-гидроксивитамина D (25(ОН)D) ниже 19 нг/мл классифицировался как дефицит, а уровень в пределах 20–29 нг/мл — как недостаточность. Пациенты с нормальным и повышенным уровнем 25 (ОН) D в сыворотке в исследование не были включены. В исследование включены пациенты с недостаточностью и дефицитом витамина D, которым рекомендован прием препаратов витамина D еще до участия в исследовании. Во время всего периода наблюдения участники не принимали другие препараты.

Для контроля безопасности и переносимости проводимой терапии осуществлялась регистрация всех жалоб, возможных нежелательных реакций и непредвиденных явлений. На шестой неделе проводилось телефонное интервью, в ходе которого оценивалось общее самочувствие участников и соблюдение ими рекомендуемого режима лечения.

витамина D. Диагноз НАЖБП подтверждался при обнаружении умеренного увеличения печени, повышенной эхогенности паренхимы (по сравнению с корковым слоем правой почки), ослаблении или нечеткости сосудистого рисунка и феномена «затухания» сигнала.

С целью минимизации диагностических погрешностей при подтверждении диагноза НАЖБП были оценены комплексные индексы, состоящие из данных лабораторно-инструментальных исследований:

1) FLI: учитывает ИМТ, ОТ, уровень триглицеридов и ГГТП. Результат FLI выражается в процентах и колеблется от 0 до 100%. Значения FLI менее 30% указывают на низкий риск развития фиброза, 30–59% — на промежуточный, более 60% — на высокий риск развития фиброза. В наше исследование включены пациенты с высоким риском развития фиброза;

2) NAFLD Fibrosis Score (NFS): основан на возрастных характеристиках, ИМТ, уровне гиперликемии, соотношении АСТ/АЛТ, уровне тромбоцитов и альбумина. Значения ниже –1,455 свидетельствуют о низком риске фиброза, выше 0,676 — о высоком риске;

3) Индекс FIB-4: включает возраст, уровни АСТ, АЛТ и тромбоцитов и выделяет три категории риска;

4) Индекс BARD: включает три компонента (ИМТ > 28 кг/м²–1 балл, соотношения АСТ/АЛТ ≥ 0,8–2 балла, наличие СД — 1 балл). Сумма баллов варьируется от 0 до 4 и коррелирует с риском фиброза;

5) Индекс APRI (Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index): учитывает уровни АСТ и тромбоцитов. Значения > 0,5 указывают на наличие фиброза, > 1,5 — на выраженный фиброз.

6) HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance): рассчитывается на основе уровня инсулина и глюкозы в крови.

Для высокой точности и надежности результатов расчеты всех индексов производились с использованием специализированных медицинских калькуляторов.

После завершения курса приема препаратов витамина D пациенты прошли контрольное обследование в том же объеме, что и при первом визите. Результаты обследования фиксировались для дальнейшего сравнительного анализа. Участники, не явившиеся на повторный визит или нарушившие условия исследования, исключались из последующего статистического анализа.

Эпидемиологические, антропометрические, клинические, лабораторные и инструментальные данные систематизировались в программе Microsoft Office Excel 2020, а статистическая обработка выполнялась при помощи пакета RStudio. Для выявления взаимосвязей использовались t-критерий Стюдента, а также корреляционный анализ с помощью парного t-теста. Для сравнения средних значений параметров в двух группах использовался дисперсионный анализ ANOVA. Результаты считались статистически значимыми при уровне

значимости $p < 0,05$. Числовые показатели приводятся как абсолютные значения с указанием процента распространённости либо как средние $\pm$ стандартное отклонение. С целью объективной оценки динамики параметров до и после курса

терапии витамином D все пациенты были распределены на две подгруппы: «дефицит витамина D» и «недостаточность витамина D». Сравнительный анализ в рамках этих двух категорий проводился по результатам первичного и контрольного визитов.

Результаты

Согласно критериям включения и исключения, из 208 пациентов с НАЖБП, включенных в исследование, в анализ вошли 121 пациент (рис. 1). Среди них 80 (66,1%) женщин, 41 (33,9%) мужчин, с соотношением 1,95:1.

Средний возраст включенных пациентов составил $46,0 \pm 12,1$ лет, возраст самого молодого пациента — 18 лет, самого старшего пациента — 71 год.

Таблица 1 отражает основные исходные характеристики пациентов с НАЖБП. Данные демонстрируют высокую частоту метаболических и печёночных нарушений среди участников исследования.

Анализ антропометрических данных свидетельствует о выраженной тенденции к центральному ожирению: у всех пациентов зафиксировано превышение референтных значений ОТ. Среди них 24 человека (19,8%) имели ожирение 1-й степени (индекс массы тела от 25 до $28,94 \text{ кг/м}^2$), 37 (30,6%) — ожирение 2-й степени ($29\text{--}32,9 \text{ кг/м}^2$), а 60 (49,6%) — ожирение 3-й степени ($\geq 33 \text{ кг/м}^2$). Подобное распределение подчёркивает доминирование тяжёлых форм ожирения и подтверждает его роль в формировании метаболических рисков у пациентов с НАЖБП.

Нарушения углеводного обмена в виде повышенного уровня глюкозы отмечены у 55 (45,5%) пациентов, что указывает на существенную распространённость предиабета или диабета в данной когорте. При этом гиперинсулинемия, оценённая по повышенному уровню инсулина, выявлялась лишь у 3 (2,5%) пациентов, что может отражать более частую встречаемость других патофизиологических механизмов инсулинорезистентности.

Липидные нарушения были представлены повышенной концентрацией триглицеридов в 34,7% случаев и сниженными показателями ЛПВП у 40 (33,1%) участников, свидетельствуя о дислипидемии. Диагноз метаболического синдрома (МС) был подтверждён у 110 (90,9%) пациентов, что подчёркивает высокую распространённость метаболических нарушений среди лиц с НАЖБП.

Гепатоклеточные повреждения, отражённые повышенным уровнем АЛТ и ГГТП, регистрировались у 45,5% и 52,9% участников соответственно. По данным транзитной эластометрии у большинства пациентов отмечались признаки фиброза, причём 78,5% имели стадии S2–S3, что свидетельствует о высокой вероятности прогрессирования заболевания в данной группе.

Для сравнительного анализа исходных средних значений всех критериев со стандартными отклонениями (СО) все пациенты были разделены на две группы по гендерной принадлежности. Средний уровень 25 (ОН) D в группе женщин был статистически ниже ($16,06 \text{ нг/мл} \pm 5,97$), чем в группе мужчин ($18,36 \text{ нг/мл} \pm 5,87$). При этом масса

тела и окружность талии (ОТ) были достоверно выше в мужской группе, однако индекс массы тела (ИМТ), напротив, оказался большим у женщин ($34,4 \pm 5,1 \text{ кг/м}^2$). Уровни триглицеридов, инсулина и АЛТ преобладали в группе мужчин (Таблица 2). Анализ расчётных индексов FLI, BARD и APRI показал более высокий риск фиброза у мужчин, тогда как индекс NFS указывал на большую вероятность фиброза в женской выборке (Таблица 3). Различия средних значений индексов FIB-4 и HOMA-IR оказались статистически незначимы.

Режим дозировки, продолжительность курса приема препаратов витамина D устанавливались лечащими врачами еще до начала участия пациентов в исследовании и зависели от возраста, пола, уровня метаболита 25 (ОН) D. Большинство пациентов 109/121 (90%) принимали препараты витамина D на протяжении 12 недель, число пациентов, принимавших препараты витамина D в течение 8 и 4 недель было одинаковым: по 6/121 (5%). Суточные дозировки колебались в диапазоне от 2000 до 10000 МЕ. Большинство пациентов принимали «АквaДтpим» 55/121 (45,5%), меньшее число пациентов — по 2/121 (1,7%) принимали «Детpимакс» и биологически активные добавки с содержанием витамина D в составе. После лечения, нормализация уровня 25 (ОН) D была достигнута в 74 случаях, преимущественно за счет группы пациентов с недостаточностью витамина D. Однако, дефицит сохранялся у 18 пациентов, а недостаточность — у 29 пациентов.

Для сравнительного анализа изменений в параметрах до начала и после завершения приема препаратов витамина D (Таблица 5), мы разделили всех пациентов на две группы: дефицит и недостаточность, и сравнили средние значения, полученные в первый и контрольный визиты пациентов, а также посчитали статистическую значимость разности. Так, отмечается что в группах пациентов с дефицитом 25 (ОН) D исходные значения выросли более чем вдвое с 13,8 до 35,7, а в группе пациентов с недостаточностью 25 (ОН) D почти вдвое с 24,7 до 42,4.

Статистическая значимая разница в обеих группах до начала и после завершения приема препаратов витамина D отмечается в антропометрических показателях: в группе пациентов с дефицитом 25 (ОН) D ИМТ уменьшился на 2,7%, а ОТ на 2,9%; в группе пациентов с недостаточностью 25 (ОН) D ИМТ уменьшился на 3,99%, а ОТ — на 5,5%. Отмечается статистическая значимое улучшение показателей углеводного обмена в виде уменьшения гипергликемии в группе пациентов с дефицитом 25 (ОН) D до 5,5 и до 5,6 в группе пациентов с недостаточностью 25 (ОН) D, что соответствует нормальным значениям

Таблица 2
Сравнительная характеристика исходных клинических и лабораторных показателей у мужчин и женщин с НАЖБП

Исследуемый параметр	Женщины N=80 (66,1%) Среднее значение (CO)	Мужчины N=41 (33,9%) Среднее значение (CO)	Значение p	Общее N=121 Среднее значение (CO)
25 (ОН) D (нг/мл)	16,1 (6,0)	18,36 (5,9)	0,046	16,8 (6,0)
Вес (кг)	88,7 (13,8)	101,8 (16,9)	<0,001	93,2 (16,1)
ОТ (см)	103,4 (10,4)	109,9 (12,4)	0,006	105,6 (11,5)
ИМТ (кг/м ²)	34,4 (5,1)	32,1 (4,4)	0,01	33,6 (4,9)
Триглицериды (ммоль/л)	1,5 (0,8)	2,0 (0,9)	0,003	1,6 (0,9)
Глюкоза (ммоль/л)	5,9 (2,1)	5,6 (0,6)	0,20	5,8 (1,7)
Инсулин (мкМЕ/мл)	8,7 (5,0)	11,5 (6,8)	0,03	9,6 (5,8)
АЛТ (ЕД/л)	25,3 (24,7)	40,5 (32,2)	0,01	30,5 (28,2)
АСТ (ЕД/л)	23,8 (12,6)	28,7 (14,0)	0,06	25,5 (13,2)
ГГТП (МЕ/л)	37,9 (48,4)	44,1 (27,9)	0,37	40,0 (42,6)
Эритроциты (*10 ¹² /л)	4,6 (0,4)	5,2 (0,3)	<0,001	4,8 (0,4)
Лейкоциты (*10 ⁹ /л)	7,3 (8,4)	7,1 (1,5)	0,8	7,2 (6,8)
Нб (г/л)	131,4 (1,9)	156,3 (9,3)	<0,001	139,8 (16,8)
Цветной показатель	1,9 (9,7)	0,9 (0,1)	0,33	1,6 (7,9)
Гематокрит (%)	16,1 (19,5)	13,6 (20,8)	0,53	15,3 (19,9)
Тромбоциты (*10 ⁹ /л)	272,1 (68,9)	252,6 (51,2)	0,045	267,5 (64,1)
СОЭ (мм/ч)	18,2 (12,1)	9,4 (6,4)	<0,001	15,2 (11,3)
Альбумин (г/л)	42,3 (2,5)	44,5 (2,6)	<0,001	43,1 (2,7)
Холестерол (ммоль/л)	5,5 (1,1)	5,4 (0,9)	0,61	5,4 (1,0)
ЛПВП (ммоль/л)	1,4 (0,2)	1,1 (0,2)	<0,01	1,3 (0,3)

Таблица 3
Сравнительная характеристика исходных клинических и лабораторных показателей у мужчин и женщин с НАЖБП

Индекс	Женщины N=80 (66,1%) Среднее значение (CO)	Мужчины N=41 (33,9%) Среднее значение (CO)	Значение p	Общее число N=121 Среднее значение (CO)
FLI	73,5 (13,5)	80,9 (14,2)	0,006	76,0
NFS	-1,6 (1,6)	-2,3 (1,6)	0,03	-1,9
FIB-4	2,2 (11,0)	0,9 (0,9)	0,32	1,8
BARD	0,9 (0,3)	1,7 (0,3)	<0,001	2,2
APRI	0,3 (0,1)	0,3 (0,2)	0,02	0,3
HOMA-IR	2,5 (2,2)	2,9 (1,8)	0,28	2,6

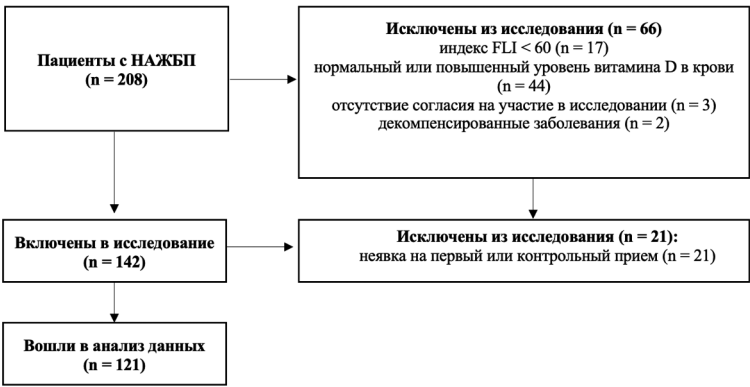
Таблица 4.
Дозировки и препараты витамина D, применяемые в исследуемой группе

Дозировка препарата витамина D (МЕ)	Абсолютное число (%)
2000	4/121 (3,3%)
4000	20/121 (16,5%)
5000	32/121 (26,5%)
7000	1/121 (0,8%)
7500	13/121 (10,7%)
8000	18/121 (14,9%)
10000	33/121 (27,3%)
Наименование препарата витамина D	Абсолютное число (%)
АкваДтрим	55/121 (45,5%)
БАД	2/121 (1,6%)
Девит	19/121 (15,7%)
Детримакс	2/121 (1,7%)
Детрифурс	5/121 (4,1%)
Фортедетрим	38/121 (31,4%)

Таблица 5
Изменения параметров у пациентов с дефицитом и недостаточностью витамина D после курса лечения

Исследуемый параметр	Дефицит (первый визит)	Дефицит (контрольный визит)	Значение p	Недостаточность (первый визит)	Недостаточность (контрольный визит)	Значение p
Уровень 25 (ОН) D (нг/мл)	13,8 (3,6)	35,7 (16,5)	<0,001	24,7 (2,9)	42,4 (15,0)	<0,001
ИМТ (кг/м2)	34,0 (5,0)	33,1 (5,3)	<0,001	32,6 (4,7)	31,3 (5,0)	<0,001
ОТ (см)	104,0 (10,9)	101,0 (9,6)	<0,001	109,0 (12,4)	103,0 (13,3)	<0,001
АЛТ (ЕД/л)	29,3 (27,1)	25,6 (17,4)	0,1335	33,4 (31,2)	34,1 (31,6)	0,8623
АСТ (ЕД/л)	25,4 (13,2)	22,7 (8,8)	0,019	25,8 (13,3)	24,9 (10,8)	0,5805
Триглицериды (ммоль/л)	1,6 (0,9)	1,5 (0,9)	0,2971	1,8 (0,9)	1,68 (1,2)	0,3856
ГГТП (МЕ/л)	39,4 (42,0)	36,0 (39,9)	0,2826	41,4 (44,6)	47,3 (80,2)	0,4785
Альбумин (г/л)	42,8 (2,6)	41,8 (2,9)	0,0031	43,8 (2,9)	42,9 (3,5)	0,1366
Глюкоза (ммоль/л)	5,8 (1,9)	5,5 (1,3)	0,04	5,8 (1,3)	5,6 (1,2)	0,006
Инсулин (мкМе/мл)	9,9 (6,2)	9,9 (5,7)	0,9204	8,9 (4,8)	8,6 (4,7)	0,6898
FLI	74,6 (3,6)	67,1 (19,3)	<0,001	79,5 (15,1)	65,8 (25,7)	<0,001
NFS	-2,0 (1,4)	-2,0 (1,4)	0,8802	-1,6 (2,1)	-2,0 (2,1)	0,4723
FIB-4	0,9 (0,7)	0,9 (0,4)	0,1016	3,7 (16,8)	1,1 (1,1)	0,3669
BARD	2,2 (1,0)	2,2 (0,943)	0,7027	2,3 (1,1)	1,9 (1,1)	0,089
APRI	0,2(0,2)	0,2 (0,1)	0,089	0,3 (0,1)	0,3 (0,1)	0,63
HOMA-IR	2,7 (2,2)	2,5 (1,7)	0,198	2,4 (1,9)	2,2 (1,6)	0,4229

Рисунок 1
Алгоритм отбора пациентов для участия в исследовании
Figure 1
Algorithm for selecting patients for participation in the study



глюкозы в крови натощак. В обеих группах отмечается уменьшение показателей индекса FLI: на 10% в группе пациентов с дефицитом 25 (ОН) D и на более чем 17% в группе пациентов с недостаточностью 25 (ОН) D, однако уровень FLI все еще превышает пороговые 60% у всех пациентов. В целом, после завершения курса приема препаратов витамина D отмечается улучшение основных показателей в обеих группах.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют высокую частоту нарушений липидного

обмена среди пациентов с НАЖБП, а также наличие у них признаков нарушений углеводного обмена. Наши результаты указывают на то, что прием препаратов витамина D у пациентов с НАЖБП с признаками нарушений углеводного, липидного обменов, ассоциируется с улучшением параметров, что было статистически значимым в группе пациентов с дефицитом 25 (ОН) D (ИМТ, ОТ, АСТ, альбумин, глюкоза, FLI) и в группе пациентов с недостаточностью 25 (ОН) D (ИМТ, ОТ, АСТ, глюкоза FLI).

Обсуждение

В современной литературе представлено значительное число исследований, посвящённых НАЖБП. Однако, критерии включения, диагностические подходы и анализируемые параметры в этих работах зачастую существенно варьируют, что затрудняет сопоставление результатов [32, 33, 34].

Результаты нашего исследования подтверждают наличие ассоциации между недостаточностью и дефицитом витамина D с НАЖБП, ожирением, компонентами МС, что также было отмечено в работах Chen et al. [35] и Bennouar et al. [36]. Однако, данные авторы не изучали влияние приёма препаратов витамина D на изменение метаболических показателей.

Согласно нашим результатам, терапия витамином D оказала положительное воздействие на параметры МС (индекс массы тела, окружность талии, уровень липопротеидов высокой плотности) у пациентов с НАЖБП, что согласуется с данными Stepan et al. [37], показавших аналогичное улучшение антропометрических параметров у детей с ожирением и НАЖБП на фоне приёма витамина D. В то же время следует отметить, что у 18 пациентов дефицит 25(OH)D сохранялся даже после курса лечения, что в целом соответствует результатам Stepan et al. и может быть обусловлено несоблюдением рекомендованных дозировок, индивидуальными особенностями метаболизма и/или другими эндогенными факторами. Отдельные исследования также подчёркивают роль избыточной жировой ткани в качестве «депо» для витамина D, что снижает уровень 25(OH)D в крови и объясняет низкую чувствительность некоторых пациентов к проводимой терапии [38]. Кроме того, некоторые исследования показывают, что около 30% пациентов с ожирением не реагируют на терапию витамином D в связи с нарушением микробиоты кишечника, что требует дальнейшего изучения [38].

Полученные нами данные указывают на более выраженные проявления фиброза печени у мужчин, что согласуется с результатами предыдущих исследований [39]. В нашем исследовании использовались референсные значения для азиатской

популяции, согласно литературным данным, в настоящее время отмечается тенденция к увеличению распространения НАЖБП среди представителей азиатской популяции, что может быть связано с развитием жирового гепатоза при более низкой ИМТ [2]. Также это может быть обусловлено культурными и социально-экономическими различиями, экологическими факторами, пищевым поведением.

Наше исследование имеет несколько ограничений:

1. В наше исследование включены 121 пациент, однако, такое количество участников недостаточно для масштабирования результатов на общую популяцию пациентов с НАЖБП. К тому же, индивидуальный анализ выявил случаи минимальных или отсутствующих изменений параметром, что указывает на необходимость дальнейших исследований;
2. Дизайн исследования был наблюдательным, что не позволяло строго контролировать соблюдение режима приема препаратов участниками исследования. Отклонения в режиме приема препаратов могли оказать влияние на результаты исследования;
3. Продолжительность терапии и дозировка препаратов витамина D были установлены лечащим врачом еще до начала участия в исследовании в зависимости от возраста, пола, веса, исходного уровня витамина D в сыворотке;
4. В исследование были включены пациенты только с недостаточностью или дефицитом витамина D. Пациенты с нормальным уровнем витамина D не были включены.

Таким образом, результаты нашего исследования подчёркивают необходимость дальнейшего изучения механизмов влияния витамина D на компоненты МС и метаболизм углеводов при комплексном лечении пациентов с НАЖБП. Будущие исследования должны учитывать индивидуальные особенности пациентов, особенности пищевого поведения и потенциальное влияние кишечной микробиоты на всасывание и биодоступность витамина D.

Заключение

Таким образом, у подавляющего большинства пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), включённых в настоящее исследование, выявлялся дефицит или недостаточность 25(OH)D (77,5%), и коррекция данного состояния с помощью препаратов витамина D ассоциировалась со значимым улучшением показателей метаболического синдрома (снижение ИМТ, ОТ, уровня гликемии),

а также с положительной динамикой индексов FLI и FIB-4. Полученные результаты подчёркивают важность своевременной диагностики и коррекции недостаточности или дефицита витамина D у пациентов с НАЖБП, однако детальное раскрытие механизмов его влияния на прогрессию заболевания и отдельные компоненты метаболического синдрома остаётся предметом дальнейших исследований.

Литература | References

5. Khalashte A. A., Lyalyukova E. A., Zhachemuk S. K., Beslangurova Z. A., Zhernakova G. N. Eating behavior in patients with metabolically associated fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*.

2024;(5):90–99. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-225-5-90-99.

Халаште А. А., Лялюкова Е. А., Жачемук С. К., Беслангурова З. А., Жернакова Г. Н. Пищевое поведение

- у пациентов с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2024;(5):90–99. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-225-5-90-99.
6. Park D., Kwon H., Oh S. W. et al. Is Vitamin D an Independent Risk Factor of Nonalcoholic Fatty Liver Disease?: a Cross-Sectional Study of the Healthy Population. *J Korean Med Sci*. 2017 Jan;32(1):95–101. doi: 10.3346/jkms.2017.32.1.95.
 7. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan 20;15(1):11–20.
 8. Riazi K., Azhari H., Charette J. H. et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Sep;7(9):851–61.
 9. Maev I.V., Andreev D. N., Kucheryavy Y. A. et al. Non-alcoholic fatty liver disease from the perspective of modern medicine. — Moscow: Authors' Collective, 2023. (in Russ.)
Маев И. В., Андреев Д. Н., Кучерявый Ю. А. и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. — Москва: Коллектив авторов, 2023
 10. Trukhan D. I. Features hepatoprotectors with prebiotic effect in therapeutic practice. *Medical Council*. 2016 Jan 1;(9):64–9. (in Russ.)
Трухан Д. И. Особенности гепатопротекторов с пребиотическим эффектом в терапевтической практике. Медицинский совет. 2016 Янв 1;(9):64–9.
 11. Younossi Z. M. Non-alcoholic fatty liver disease — A global public health perspective. *J Hepatol*. 2019 Mar;70(3):531–44.
 12. Mitra S., De A., Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2020 Apr;5:16–16.
 13. Cotter T.G., Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1851–64.
 14. Lazebnik L.B., Golovanova E. V., Turkina S. V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В. и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;1(1):4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
 15. Ivashkin V.T., Maevskaya M. V., Zharkova M. S. et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56–102.
Ивашкин В.Т., Маевская М. В., Жаркова М. С. и соавт. Клинические рекомендации Российского научного общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(6):56–102.
 16. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016 Jun;64(6):1388–402.
 17. Vinnitskaya Ye.V., Sandler Yu.G., Bordin D. S. The New Paradigm of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Phenotypic Diversity of Metabolically Associated Fatty Liver Disease. *Effective Pharmacotherapy*. 2020 Aug 31;16(24):54–63.
 18. Angulo P., Machado M., Diehl A. Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Mechanisms and Clinical Implications. *Semin Liver Dis*. 2015 May 14;35(02):132–45.
 19. Angulo P., Kleiner D. E., Dam-Larsen S. et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015 Aug;149(2):389–397.e10.
 20. Parhofer K. G. Interaction between Glucose and Lipid Metabolism: More than Diabetic Dyslipidemia. *Diabetes Metab J*. 2015;39(5):353.
 21. Lu F.B., Hu E. D., Xu L. M. et al. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 May 4;12(5):491–502.
 22. Eslam M., Sanyal A. J., George J. International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1999–2014.e1.
 23. Klimov L.Y., Zakharova I. N., Kurianinova V. A. et al. Vitamin D deficiency and obesity in children and adolescents: how the two global pandemics are interconnected. Vitamin D role in pathogenesis of obesity and insulin resistance (Part 1). *Medical Council*. 2017 Dec 19;(19):214–20. (in Russ.)
Климов Л.Ю., Захарова И. Н., Курьянинова В. А. и соавт. Дефицит витамина D и ожирение у детей и подростков: как взаимосвязаны две глобальные пандемии. Роль витамина D в патогенезе ожирения и инсулинорезистентности (Часть 1). Медицинский совет. 2017 Дек 19;(19):214–20.
 24. Savastano S., Barrea L., Savanelli M. C. et al. Low vitamin D status and obesity: Role of nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):215–25.
 25. Sorokman T.V., Popelyuk N. A. Vitamin D as an independent predictor of obesity in adolescents. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021 Sep 2;14(5):449–53. (in Ukraine) doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.142679.
 26. Saitov A.R., Biek A.Yu., Dobrynina I.Yu., et al. Vitamin D deficiency in metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Vestnik SurG U. Medicine*. 2022;4(50). (in Russ.)
Сайтов А. Р., Биек А. Ю., Добрынина И. Ю. и соавт. Дефицит витамина D при метаболическом синдроме и неалкогольной жировой болезни печени. Вестник СурГУ Медицина № . 4(50).
 27. Gromova O., Doschanova A., Lokshin V. et al. Vitamin D deficiency in Kazakhstan: Cross-Sectional study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020 May;199:105565.
 28. Benedik E. Sources of vitamin D for humans. *Int J Vitam Nutr Res*. 2022 Mar;92(2):118–25.
 29. Abboud M., Rizk R., AlAnouti F. et al. The Health Effects of Vitamin D and Probiotic Co-Supplementation: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2020 Dec 30;13(1):111.
 30. Clemente M.G., Mandato C., Poeta M., Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol*. 2016;22(36):8078.

31. Di Sessa A., Marzuillo P., Guarino S. et al. When a secondary form of pediatric non-alcoholic fatty liver disease should be suspected? *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Jun 3;13(6):519–21.
32. Friesen C.S., Hosey-Cojocari C., Chan S. S. et al. Efficacy of Weight Reduction on Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Opportunities to Improve Treatment Outcomes Through Pharmacotherapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Apr 13;12.
33. Hourigan S.K., Abrams S., Yates K. et al. Relation between vitamin D status and nonalcoholic fatty liver disease in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Mar;60(3):396–404.
34. Barchetta I., Cimini F. A., Cavallo M. G. Vitamin D and Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD): An Update. *Nutrients*. 2020 Oct 28;12(11):3302.
35. Ospanov O.B., Berkinbaev S. F., Raisova A. M., et al. Clinical protocol of the Ministry of Health of the Republic of Kazakhstan. 2020;(111).
Оспанов О. Б., Беркинбаев С. Ф., Раисова А. М. и со-авт. Клинический протокол МЗ РК. 2020 (111).
36. Peng L., Wu S., Zhou N. et al. Clinical characteristics and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in children with obesity. *BMC Pediatr*. 2021 Mar 12; 21(1):122.
37. Goldner D., Lavine J. E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Unique Considerations and Challenges. *Gastroenterology*. 2020 May;158(7):1967–1983.e1.
38. Liu J., Wang T., Chen J. et al. Efficacy of vitamin D supplement in children with nonalcoholic fatty liver disease: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2020 Jul 31;99(31): e20960.
39. Chen L.W., Chien C. H., Kuo S. F. Et al. Low vitamin D level was associated with metabolic syndrome and high leptin level in subjects with nonalcoholic fatty liver disease: A community-based study. *BMC Gastroenterol*. 2019 Jul 16;19(1).
40. Bennouar S., Cherif A. B., Kessira A. et al. Association and interaction between vitamin D level and metabolic syndrome for non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Metab Disord*. 2021 Dec 1;20(2):1309–17.
41. Stepan M.D., Vintilescu Ștefănița B., Streață I. et al. The Role of Vitamin D in Obese Children with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Associated Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2023 May 1;15(9).
42. Strange R. C. Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. *World J Diabetes*. 2015;6(7):896.
43. Yang J.D., Abdelmalek M. F., Pang H. et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1406–14.