Доказательная гастроэнтерология
2021, Т. 10, №2, с. 27-35
https://doi.org/10.17116/dokgastro20211002127

Russian Journal of evidence-based Gastroenterology
2021, Vol. 10, No. 2, pp. 27-35
https://doi.org/10.17116/dokgastro20211002127

Неалкогольная жировая болезнь печени: дайджест 2021

© Т.С. КРОЛЕВЕЦ, М.А. ЛИВЗАН

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель обзора — представить наиболее интересные и активно обсуждаемые результаты исследований в области эпидемиологии, клиники и лечения неалкогольной жировой болезни печени. Освещена новая концепция понимания болезни как метаболически-ассоциированной жировой болезни печени, проанализированы современные подходы к ее диагностике. Рассмотрены потенциальные мишени терапевтического воздействия для редукции стеатоза и фиброза при этой патологии. Отмечено, что, в отличие от эпидемиологических и фундаментальных исследований, клинические аспекты заболевания и терапевтические подходы находятся в процессе поиска и разработки.

Ключевые слова: *неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, диагностика, лечение.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Кролевец Т.С. — https://orcid.org/0000-0002-7452-7230; e-mail: mts-8-90@mail.ru
Ливзан М.А. — https://orcid.org/0000-0002-6581-7017; e-mail: mlivzan@yandex.ru
Автор, ответственный за переписку: Кролевец Т.С. — e-mail: mts-8-90@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: дайджест 2021. *Доказательная гастроэнтерология*. 2021;10(2):27–35. https://doi.org/10.17116/dokgastro20211002127

Non-alcoholic fatty liver disease: digest 2021

© T.S. KROLEVETS, V.A. LIVZAN

FSEI HE «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Omsk, Russia

ABSTRACT

Objective. The most exciting and widely discussed research about epidemiology, clinic, and treatment of non-alcoholic fatty liver disease are presented in this article.

Main points. The article summarised recent data about a new concept of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD), modern diagnostic methods, and potential therapeutic targets.

Conclusion. Massive data about epidemiological and basic research studies are available compared to research about MAFLD clinical aspects and therapeutic approaches.

Keywords: *non-alcoholic fatty liver disease, metabolic-associated fatty liver disease, diagnosis, treatment*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Krolevets T.S. — https://orcid.org/0000-0002-7452-7230; e-mail: mts-8-90@mail.ru
Livzan M.A. — https://orcid.org/0000-0002-6581-7017; e-mail: mlivzan@yandex.ru
Corresponding author: Krolevets T.S. — e-mail: mts-8-90@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Krolevets TS, Livzan VA. Non-alcoholic fatty liver disease: digest 2021. *Russian Journal of Evidence-based Gastroenterology = Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2021;10(2):27–35. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/dokgastro20211002127

Введение

С момента первого описания стеатогепатита в начале 80-х годов XX века как «плохо изученного и доселе не названного заболевания печени» [1], понимание неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) значительно эволюционировало и постепенно завоевало признание среди гепатологов. НАЖБП — хроническое стресс-индуцированное заболевание печени, ассоциированное с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом, которое развивается у пациентов, не употребляющих алкоголь

в дозах более 40 г чистого этанола для мужчин и 20 г — для женщин в сутки или в отсутствие других возможных причин развития патологии печени, в том числе вторичных (прием некоторых лекарств, болезни накопления и др.) [2]. Медицинская общественность уделяет все больше внимания этой проблеме с позиций как фундаментальной, так и клинической медицины. Экспоненциально растет число публикаций, посвященных НАЖБП.

Цель обзора — осветить ряд эпидемиологических и патофизиологических аспектов, а также вопросы ведения и лечения пациентов с НАЖБП.

Эпидемиологические, клинические и патофизиологические аспекты неалкогольной жировой болезни печени

Распространенность НАЖБП составляет от 6,3 до 33% с медианой 20% в общей популяции, в США достигает 46%, в азиатской части Европы — 27,4% [3]. Около 10—20% пациентов с НАЖБП имеют признаки лимфоидно-макрофагальной инфильтрации (некровоспалительная активность), от 1,5 до 6,5% общей популяции — неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) по данным исследования биопсийного материала, а 15% — признаки прогрессирующего фиброза печени и/или цирроза [4—7]. Частота выявления НАЖБП у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа достигает 55,5% [8], что определяет эту патологию как ведущий фактор риска развития НАЖБП.

Наблюдается негативная тенденция роста распространенности НАЖБП среди детей, наиболее высокий показатель (до 11,8%) выявлен в испанской популяции. Установленными факторами риска являются ожирение и сахарный диабет 2-го типа, а также семейный анамнез НАЖБП и гестационный диабет у матери. Предполагается, что эпидемиологическая обстановка в этой популяции будет только ухудшаться [9].

Исследователи из США с использованием модели А.А. Маркова спрогнозировали более чем двухкратный рост случаев НАЖБП и ее прогрессирующих форм к 2030 г. Смертность от заболеваний печени увеличится на 178%, что оценено как 78 300 смертей в 2030 г. Таким образом, в период с 2015 по 2030 г., по прогнозам, будет зафиксировано 800 тыс. смертельных случаев, ассоциированных с заболеваниями печени [10].

За последние 10 лет распространенность НАЖБП в качестве причины для трансплантации печени увеличилась на 170%. Для сравнения: число случаев вирусного гепатита С и алкогольного поражения печени в качестве причин для трансплантации увеличилось только на 14 и 45% соответственно. Исследователи из европейских и азиатских стран также отмечают наметившуюся тенденцию к увеличению доли НАЖБП среди причин общей смертности, развития цирроза, гепатоцеллюлярной карциномы и ассоциированной с ней смерти [11, 12].

НАЖБП занимает второе место по этиологии заболеваний печени у реципиентов с гепатоцеллюлярной карциномой. В Европейском реестре доступно меньше информации о НАЖБП в качестве показания для трансплантации печени. С 1968 г. 145 трансплантационных центров в 26 европейских странах выполнили 93 634 трансплантации (во Франции 16 366, Испании 15 714, Великобритании 13 684 и Италии 11 697). В последние десятилетия алкогольная болезнь печени была основной причиной для пересадки печени (20%), за которой следуют вирусные гепатиты С и В (14 и 5%), в то время как криптогенный цирроз составляет только 4% [13].

Прижизненные расходы всех пациентов с НАЖБП на лечение этой патологии в Соединенных Штатах в 2017 г. составили 222,6 млрд долл., а стоимость ведения пациентов с НАСГ — 95,4 млрд долл. Из этих данных можно сделать вывод о том, что лечение и ведение пациентов с НАЖБП различных стадий связано с высокой экономической нагрузкой, а в отсутствие лечения общие прямые затраты на болезнь для этих пациентов будут продолжать расти, и эти затраты будут еще больше, если учесть социальные издержки [8].

Современное понятие НАЖБП охватывает спектр поражений печени, включающий в себя следующие формы: жировой гепатоз (ЖГ), неалкогольный (метаболический) стеатогепатит (НАСГ), фиброз и цирроз (как исход прогрессирующего НАСГ) **(рис. 1)**. При проведении цитологического исследования биопсийного материала не всегда удается оценить состояние печени в целом, поэтому сложилось мнение ученых о существовании промежуточной формы

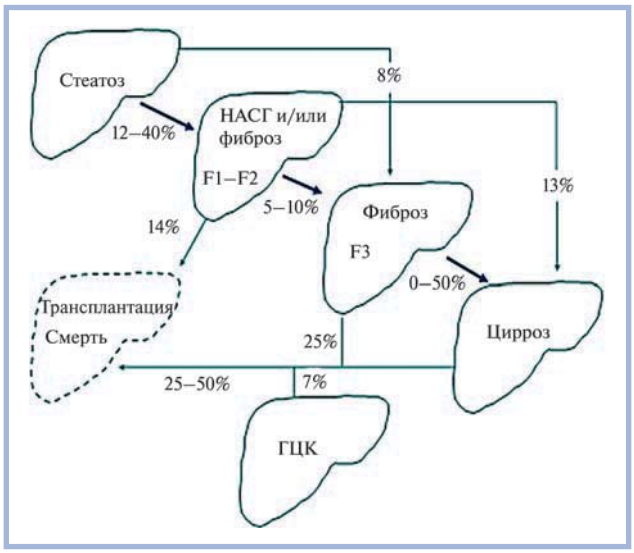

***Рис. 1.* Формы неалкогольной жировой болезни печени в структуре причин трансплантации печени.**
ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит.

***Fig. 1.* Types of NAFLD as an indication for liver transplantation.**
HCC — hepatocellular carcinoma, NASH-non-alcoholic steatohepatitis.

НАЖБП, которая характеризуется наличием жировых отложений и воспалительной реакцией без некроза гепатоцитов, что не позволяет однозначно говорить о скорости прогрессирования заболевания.

Общепринятой стратегией является установление диагноза НАЖБП с выяснением факторов риска заболевания и активности процесса (стеатоз, стеатогепатит, промежуточная форма). Несомненно, клинико-биохимическая активность заболевания является отражением тяжести НАЖБП и риска формирования цирроза печени. Однако приоритетным прогностическим фактором является фиброз печени, который определяет дальнейшую выживаемость пациентов и развитие осложнений. Доказано, что в отличие от смертности, ассоциированной с осложнениями, в том числе с фиброзом и НАСГ, общая смертность пациентов с НАЖБП ассоциировалась только с фиброзом, но не с НАСГ [14]. По данным оценки более 17 тыс. пациентов, наличие у пациента фиброза печени, а также прогрессирование заболевания до III—IV стадии (по результатам эластометрии) увеличивают общую смертность и смертность, ассоциированную с заболеванием печени, более чем в 2 раза [15]. Можно сказать, что по аналогии с оценкой степени воспаления и стадии хронического гастрита или скорости клубочковой фильтрации при хронической болезни почек при установлении диагноза НАЖБП необходимо определять степень воспаления (НАСГ) и стадирование фиброза печени.

У больных с НАЖБП установлена более высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, чем у пациентов без НАЖБП, вне зависимости от индекса массы тела (ИМТ) и традиционных факторов риска развития патологии сердечно-сосудистой системы [16]. Уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в группе пациентов с НАЖБП преобладает над уровнем смертности от заболеваний печени и составляет 36% по сравнению с 6,8%. На сегодняшний день установлено, что исходами прогрессирующего неалкогольного стеатоза и стеатогепатита являются фиброз, цирроз печени, гепатоцеллюлярная карцинома. При длительном наблюдении прогрессирование фиброза выявляется у 50% больных НАЖБП, причем часто этот процесс протекает без клинических манифестаций. Популяционные исследования позволяют предположить, что 60—80% криптогенных циррозов печени являются исходами НАСГ. НАЖБП выходит на первое место среди причин пересадки печени во всем мире. Фиброз печени признается ведущим фактором, определяющим прогноз у пациентов и риск смерти, ассоциированной как с крупными кардиоваскулярными событиями, так и с прогрессированием НАЖБП [15, 17].

Более полное понимание патогенеза НАЖБП и данные исследований о взаимосвязи НАЖБП и ее форм с заболеваниями сердца, сосудов, почек, поджелудочной железы приводит нас к выводу, что это заболевание следует рассматривать как компонент метаболического континуума, индуктором которого является ожирение и ассоциированные с ним системное воспаление и фиброз [18, 19]. В связи с этим в 2020 г. озвучена новая концепция понимания НАЖБП как ожирение печени, ассоциированное с метаболической дисфункцией или метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП, англ. Metabolic-disfunction-associated fatty liver disease) [20]. Критерии установления диагноза МАЖБП основаны на наличии стеатоза в дополнение к одному из следующих трех критериев, а именно: избыточная масса тела/ожирение, наличие сахарного диабета 2-го типа или доказательства метаболической дисрегуляции, то есть как минимум два критерия метаболического синдрома при нормальной массе тела пациента **(рис. 2)**.

Известно, что ожирение — повсеместная и растущая проблема всех стран мира. Распространенность ожирения увеличивается как в развитых, так и в развивающихся странах, затрагивая все больше людей старших возрастных групп. НАЖБП ассоциирована с ожирением и избыточной массой тела [21]. Распространенность стеатоза печени у лиц с морбидным ожирением, получивших бариатрическую помощь, возрастает до 90%. ИМТ является независимым предиктором развития жировой инфильтрации печени, а его повышение до 30 кг/м^2 и выше в 95—100% сопровождается развитием стеатоза печени и в 20—47% — НАСГ [22]. Однако в исследованиях продемонстрировано, что почти 25% пациентов с НАЖБП не имеют метаболических нарушений, относятся к категории лиц с нормальной массой тела. В отсутствие ожирения такой факт предполагал благоприятное течение НАЖБП без прогрессирования, но благодаря исследованию National Health and Nutrition Examination Survey III было продемонстрировано, что смертность больных с «метаболически нормальной» НАЖБП такая же, как в когорте без этой патологии. Обследование 430 пациентов с НАЖБП, подтвержденной исследованием биопсийного материала, показало, что 55% пациентов без ожирения и НАСГ имели стадию фиброза ⩾F2, несмотря на более слабые метаболические изменения, чем у пациентов, которые страдали ожирением и НАЖБП. А по результатам 10-летнего наблюдения пациентов с НАЖБП и высокими стадиями фиброза не найдены различия в отдаленных прогнозах для пациентов с ожирением и без него [23, 24]. Отмечается переход от оценки ожирения на основе ИМТ (ИМТ-ориентированный подход) к оценке ожирения на основе наличия или отсутствия связанных с ожирением заболеваний или болезненных состояний (подход, ориентированный на осложнения), что озвучено на XXIII ежегодном научном конгрессе Американской ассоциации эндокринологов. В новом алгоритме диагностики ожирения в пе-

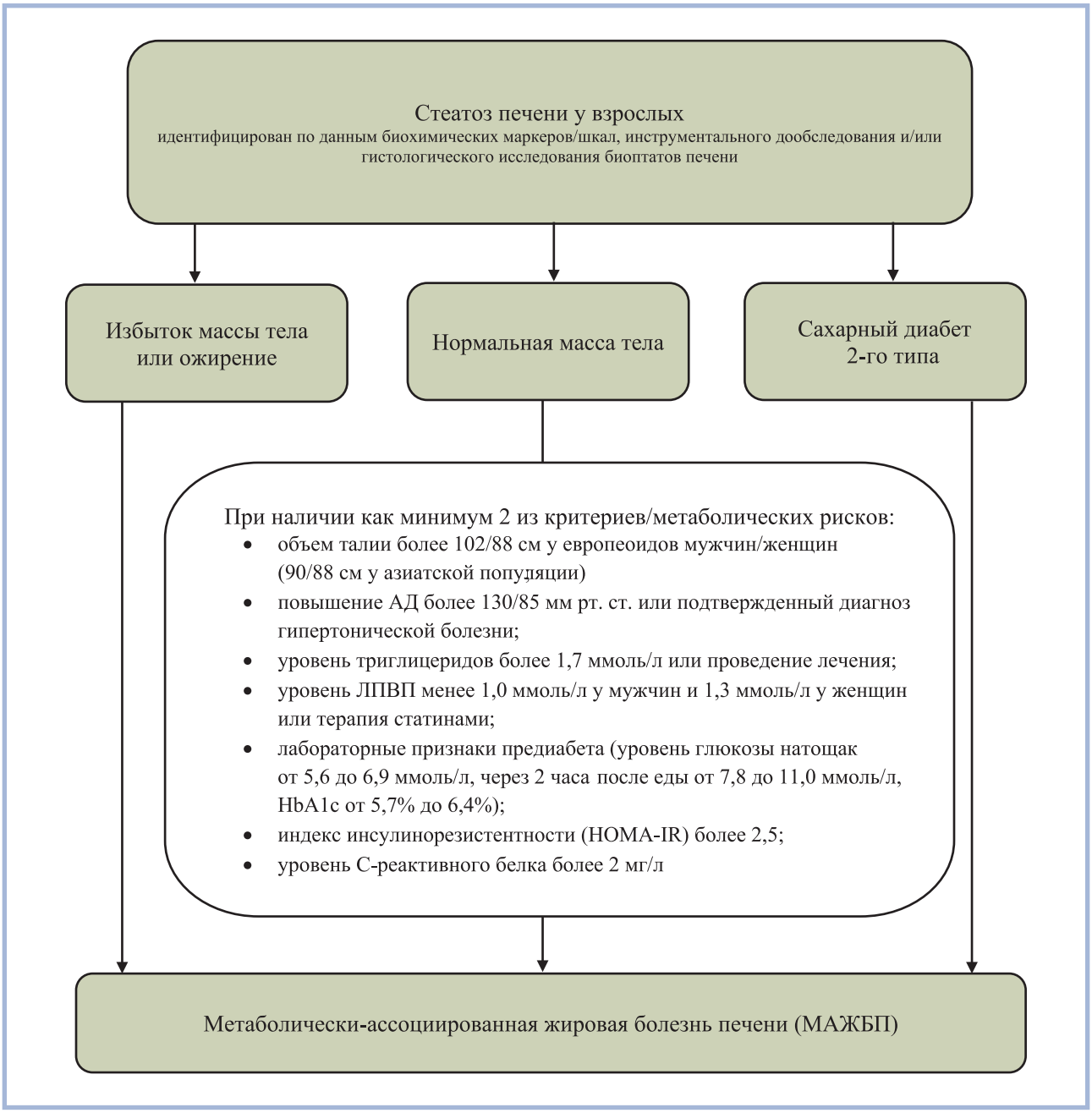

***Рис. 2.* Принципы диагностики метаболически-ассоциированной жировой болезни печени.**
ЛПВП — липопротеины высокой плотности; HbA1c — гликированный гемоглобин; АД — артериальное давление.

***Fig. 2.* Principles of diagnosis of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD).**
HDL — high-density lipoproteins, HbA1c-glycated hemoglobin.

речень болезненных состояний-осложнений включена и НАЖБП [25].

Экспертная группа предлагает набор критериев для определения цирроза, связанного с МАЖБП, и концептуальную основу для рассмотрения других причин жировой болезни печени. Авторы предполагают, что достижение консенсуса по критериям МАЖБП поможет унифицировать терминологию (например, для МКБ-кодирования), повысить легитимность клинической практики и клинических испытаний, улучшить клиническую помощь и усовершенствовать научно-исследовательскую деятельность. Эксперты предложили выделять фенотипы на основании сосуществования метаболических нарушений и других поражений печеночной ткани, алкогольных заболеваний печени, аутоиммунных, так как патогенез жировой болезни печени гетерогенный, а морфологическое отражение патологических процессов сходное. Данный аспект диктует необходимость прежде всего учета клинических факторов, а выделение

фенотипов позволит разрабатывать индивидуальные стратегии ведения пациентов. Однако, учитывая знания о фиброзе печени как о факторе, определяющем летальный исход у пациентов с НАЖБП, исследователи подчеркивают необходимость его оценки независимо от ведущего фактора-инициатора фиброгенеза [26, 27].

Терапевтические цели

Несмотря на высокую распространенность и вклад в снижение здоровьесберегающего потенциала населения, в настоящее время не существует утвержденных методов лечения НАЖБП [28]. Среди всех аспектов изучения этой патологии наблюдается самый медленный прогресс в терапевтической области, хотя имеется устойчивый прогресс в понимании эпидемиологии заболеваний, патофизиологии и определении терапевтических целей.

Поскольку в настоящее время для лечения НАЖБП не одобрены никакие лекарства или операции, изменение образа жизни (диета, физическая активность и изменение режима питания) остается краеугольным камнем в подходе к ведению пациентов. Отмечено, что физическая аэробная активность уменьшает шансы развития НАСГ за счет снижения риска развития сахарного диабета 2-го типа, гипертонии и метаболического синдрома [29, 30]. Физические упражнения снижают содержание жира в печени независимо от величины потери веса [31], однако потеря веса более, чем на 7—10% доказанно снижает стадию фиброза [32].

В отношении питания главной задачей становится снижение общей калорийности суточного рациона, включение продуктов с антиоксидантной активностью (богатых витаминами C, E и D), ограничение простых сахаров и подслащенных напитков в пользу фруктозы и насыщенных жиров в пользу полиненасыщенных. Перечисленным требованиям всецело отвечает средиземноморский тип питания [33].

Важной и, по мнению исследователей, недооцененной темой является влияние циркадных часов на развитие и прогрессирование НАЖБП. A. Mukherji и соавт. предполагают, что циркадные часы регулируют физиологические функции и играют ключевую роль в поддержании метаболического гомеостаза. Генетические и геномные исследования установили, что многие гены напрямую контролируются циркадным часовым механизмом, влияя как на анаболизм, так и на катаболизм. Многие функции гепатоцитов, включая поглощение, переработку, ассимиляцию и детоксикацию питательных веществ, подвержены суточным колебаниям, соответствуя наличию питательных веществ и расходам энергии. Исследователи сосредоточились на механизмах, связывающих циркадную дисрегуляцию с развитием и прогрессированием НАЖБП и заболеваний других органов и систем. Таким образом, настройку ритма жизни в соответствии с циркадным часовым механизмом можно рассматривать в качестве потенциальной терапевтической мишени стеатоза печени и НАСГ [34].

В связи с подобными теориями представляется интересной разработка «ограниченного по времени кормления» (time-restricted feeding, TRF) — циркадный синхронизированный диетический подход, в котором доступ к пище ограничен в течение определенного периода времени (8—16 ч) [35]. Исследование пациентов с НАЖБП показало, что TRF помогает значительно снизить массу тела и уровень триглицеридов через 12 нед по сравнению с таковыми в контрольной группе [36]. Мыши, подверженные режиму TRF, демонстрируют снижение тяжести гиперинсулинемии, содержания жира в печени и воспаления, несмотря на потребление продуктов с высоким содержанием жира, по сравнению с контрольной группой [37].

В отношении фармакологических аспектов лечения следует сказать, что более 1000 молекул находятся в разработке в качестве потенциально влияющих на редукцию стеатоза, НАСГ и фиброза. Наиболее перспективными являются молекулы, влияющие на метаболизм липидов и глюкозы, инсулиносенситайзеры и антиоксиданты.

Тиазолидиндионы, также известные как глитазоны, являются группой препаратов с самой сильной доказательной базой, протестированных для лечения НАЖБП [38]. Однако побочные эффекты в виде застойной сердечной недостаточности, остеопороза не позволяют использовать эти препараты в полную силу.

Лираглутид является миметиком инкретина, который действует как агонист глюкагоноподобного рецептора пептид-1 и используется главным образом для лечения сахарного диабета 2-го типа и ожирения, таким образом обладая потенциалом выступать в роли регулятора метаболизма при НАЖБП. В модели на животных лираглутидная терапия ассоциировалась с уменьшением стеатоза печени у мышей, которых кормили продуктами с высоким содержанием жира/высоким содержанием фруктозы [39]. Добавление лираглутида или семаглутида к метформину у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в течение 26 недель приводило к снижению веса и уменьшению стеатоза печени и висцеральной жировой ткани. Полученные данные подтверждают использование лираглутида или семаглутида в качестве дополнительной терапии пациентов с НАЖБП и сахарным диабетом 2-го типа, который неоптимально контролируется метформином. Необходимы дальнейшие исследования для оценки эффективности более продолжительного лечения и определения того, приводит ли лираглутид или семаглутид к улучшению гистологических показателей, включая фиброз печени [40].

Среди лекарственных средств, позволяющих воздействовать на метаболические процессы, несомненно, перспективными являются модуляторы факторов ядерной транскрипции, в частности, фарнезоидного

Х-рецептора. Фарнезоидный Х-рецептор (FXR) представляет собой ядерный рецептор, экспрессируемый в печени, кишечнике и в почках. FXR действует как датчик повышенных уровней желчных кислот и инициирует гомеостатические реакции для контроля уровня желчных кислот, а также модулирует другие метаболические процессы, такие как глюконеогенез и липогенез. Применение обетихолевой кислоты (obeticholic acid, OCA), стимулятора FXR, в исследовании II b фазы (FLINT) показало, что у 45% пациентов с НАСГ, получавших OCA в дозе 25 мг/сут в течение 72 нед, отмечалось улучшение гистологической структуры печени по сравнению с 21% пациентов с НАСГ, получавших плацебо в тот же период [41]. В исследовании III фазы (REGENERATE) через 72 нед терапии OCA в дозе 25 мг отмечено уменьшение фиброза печени (на одну и более стадии) в отсутствие ухудшения течения НАСГ (p=0,0002) и дозозависимое снижение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и γ-глутамилтранспептидазы, что позволило сделать вывод о последовательной эффективности с общим профилем нежелательных явлений, аналогично наблюдавшемуся в предыдущих исследованиях [42].

Рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPARs) — это группа ядерных рецепторов, которые экспрессируются в печени, жировой ткани, сердце, скелетных мышцах и почках и транскрипционно регулируют многочисленные метаболические процессы, включая β-окисление, транспорт липидов и глюконеогенез [43]. Они классифицируются на три изотипа, обозначаемые как PPARα, PPARβ (также известный как PPARδ) и PPARγ, которые различаются по распределению в тканях; однако они нацелены на один и тот же сегмент ДНК. Активация PPARα усиливает экспрессию липопротеинлипазы (ЛПЛ), тем самым повышая клиренс триглицеридов плазмы. Исследования *in vitro* и *in vivo* показывают, что PPARα подавляет секрецию интерлейкинов (IL-1, IL-6) и фактора некроза опухоли (TNF), а также молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM1) и молекулы адгезии сосудистых клеток 1 (VCAM1) [44]. В двойном слепом рандомизированном клиническом испытании GOLDEN (Европа и США) фазы II b сравнивали применение элафибранора, агониста PPAR-альфа/дельта (α/δ), в дозах 80 мг и 120 мг ежедневно с приемом плацебо у 276 пациентов с гистологически доказанным НАСГ в течение 52 нед. Однако в ходе промежуточного анализа получены отрицательные результаты [45]. Ланифибранор как агонист всех трех изотипов в настоящее время является наиболее перспективным среди данной группы препаратов. В клиническом исследовании NATIVE фазы II продемонстрирована положительная динамика НАСГ при применении ланифибранора 1200 мг/сут без нарастания фиброза и, наоборот, редукция фиброза как минимум на одну стадию от исходной без ухудшения НАСГ [46].

Перспективной и интересной молекулой представляется ресметиром (MGL-3196), миметик тиреоидных гормонов, который примерно в 28 раз более селективен для рецептора β к тиреоидному гормону (THR-β) по сравнению с α (THR-α), чем трийодтиронин [47]. При НАСГ эта селективность для THR-β, как полагают, обеспечивает метаболические преимущества тиреоидного гормона, которые опосредуются печенью, избегая при этом нежелательных эффектов избытка тиреоидного гормона в сердце и костях, которые в основном опосредуются через THR-α. Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование фазы II, в котором изучена эффективность лечения ресметиромом (NCT03900429), демонстрирует значительное снижение содержания печеночного жира у пациентов с НАЖБП после 12 и 36 нед лечения. Побочные эффекты лечения у пациентов исследуемых групп были легкими или умеренными, за исключением высокой частоты преходящей легкой диареи и тошноты у получавших ресметиром [48].

Определенный интерес представляет изучение ингибитора галектина-3 белапектина. Увеличение содержания галектина-3 ассоциировано с развитием НАСГ и фиброзом любой этиологии, что доказано в экспериментальных моделях на мышах. Ведется рандомизированное исследование фазы II b безопасности и эффективности GR-MD-02 (белапектин) у пациентов с НАСГ, циррозом печени и портальной гипертензией. Однако предварительные результаты демонстрируют, что введение белапектина инфузионно 2 раза в нед в течение года безопасно, но не ассоциировано со значительным снижением стеатоза или фиброза по сравнению с плацебо [49].

Логичным и обоснованным представляется подход в подборе терапии НАЖБП путем комбинации 2 или 3 препаратов, оказывающих влияние на разные звенья патогенетической цепи естественного течения заболевания, тем более, что испытания лекарств в качестве монотерапии для лечения НАСГ и фиброза показали частоту ответов менее 32% по сравнению с плацебо. В наибольшем числе исследований используют перекрывающуюся комбинированную последовательность, когда оба исследуемых препарата вводятся одновременно на все время исследования. В настоящее время большинство исследований комбинированной терапии проводятся с использованием противодиабетических препаратов, обетихолевой кислоты и препаратов, влияющих на липидный обмен (статинов) [50].

Заключение

С каждым годом отмечается рост числа пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, расширяются наши представления о патогенетических механизмах развития заболевания, его мультидисци-

плинарности, что легло в основу новой парадигмы неалкогольной жировой болезни печени и переходу к понятию метаболически-ассоциированной жировой болезни печени с фенотипическими вариантами. В отличие от эпидемиологических и фундаментальных исследований, клинические аспекты заболевания, терапевтические подходы находятся в процессе поиска и разработки.

Работа подготовлена в рамках гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ (внутренний номер НШ-2558.2020.7) (соглашение №075-15-2020-036 от 17 марта 2020 г.) «Разработка технологии здоровьесбережения коморбидного больного гастроэнтерологического профиля на основе контроля приверженности». Источник финансирования не повлиял на структуру исследования, сбор, анализ и интерпретацию данных, а также принятие решения об опубликовании полученных результатов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pais R, Barritt AS 4th, Calmus Y, Scatton O, Runge T, Lebray P, Poynard T, Ratziu V, Conti F. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *Journal of Hepatology*. 2016;65(6):1245-1257. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.033
2. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012;55(6):2005-2023. https://doi.org/10.1002/hep.25762
3. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis*. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. June 2012. Accessed April 20, 2021. https://www.worldgastroenterology.org/NAFLD-NASH.html
4. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, Landt CL, Harrison SA. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology*. 2011;140(1):124-131. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.09.038
5. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. https://doi.org/10.1002/hep.28431
6. Anstee QM, Seth D, Day CP. Genetic Factors That Affect Risk of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2016;150(8):1728-1744.e7. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.037
7. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-357. https://doi.org/10.1002/hep.29367
8. Younossi ZM, Tampi R, Priyadarshini M, Nader F, Younossi IM, Racila A. Burden of Illness and Economic Model for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States. *Hepatology*. 2019;69(2):564-572. https://doi.org/10.1002/hep.30254
9. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006;118(4):1388-1393. https://doi.org/10.1542/peds.2006-1212
10. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123-133. https://doi.org/10.1002/hep.29466
11. Park SH, Plank LD, Suk KT, Park YE, Lee J, Choi JH, Heo NY, Park J, Kim TO, Moon YS, Kim HK, Jang HJ, Park HY, Kim DJ. Trends in the prevalence of chronic liver disease in the Korean adult population, 1998—2017. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2020;26(2):209-215. https://doi.org/10.3350/cmh.2019.0065
12. Hirode G, Saab S, Wong RJ. Trends in the Burden of Chronic Liver Disease Among Hospitalized US Adults. *JAMA Network Open. Gastroenterology and Hepatology*. 2020;3(4):e201997. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.1997
13. Orman ES, Mayorga ME, Wheeler SB, Townsley RM, Toro-Diaz HH, Hayashi PH, Barritt AS 4th. Declining liver graft quality threatens the future of liver transplantation in the United States. *Liver Transplantation*. 2015;21(8):1040-1050. https://doi.org/10.1002/lt.24160
14. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Henry L, Loomba R, Makhlouf H, Goodman Z. Nonalcoholic steatofibrosis independently predicts mortality in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology Communications*. 2017;1(5):421-428. https://doi.org/10.1002/hep4.1054
15. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, Sebastiani G, Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Stal P, Wong VW, Kechagias S, Hultcrantz R, Loomba R. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017;65(5):1557-1565. https://doi.org/10.1002/hep.29085
16. Тимакова А.Ю., Скирденко Ю.П., Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Николаев Н.А., Нелидова А.В. Кардиоваскулярная коморбидность при неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;182(10):88-95.
Timakova AYu, Skirdenko YuP, Livzan MA, Krolevets TS, Nikolaev NA, Nelidova AV. Cardiovascular comorbidity in non-alcoholic fatty liver disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2020;182(10):88-95. (In Russ.). https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-182-10-88-95
17. Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., Кролевец Т.С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;170(10):57-65.
Livzan MA, Gaus OV, Nikolaev NA, Krolevetz TS. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2019;170(10):57-65. (In Russ.). https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65

18. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature Medicine*. 2018;24(7):908-922. https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9
19. Черкащенко Н.А., Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Чебаненко Е.В. Система поддержки врачебных решений по прогнозу метаболических рисков у больных с коморбидным течением неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни после холецистэктомии. *Медицинский алфавит*. 2020;30:11-17.
Cherkashchenko NA, Livzan MA, Krolevets TS, Chebanenko EV. Decision support system for predicting metabolic risks in patients with comorbid non-alcoholic fatty liver disease and gallstone disease after cholecystectomy. *Medicinskiĭ alfavit.* 2020;30:11-17. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-30-11-17
20. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020; 158(7):1999-2014.e1. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312
21. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. *Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины*. М.: Прима Принт; 2020.
Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyĭ YuA, Dicheva DT, Kuznecova EI. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni s pozicieĭ sovremennoĭ mediciny.* M.: Prima Print; 2020. (In Russ.).
22. Golabi P, Otgonsuren M, de Avila L, Sayiner M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome increase the risk of mortality in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(13):e0214. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000010214
23. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, George J, Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews. Gastroenterology and Hepatology*. 2018;15(1):11-20. https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109
24. Черкащенко Н.А., Ливзан М.А., Кролевец Т.С. Особенности течения желчнокаменной болезни у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапевтический архив*. 2020;92(2):48-54.
Cherkashchenko NA, Livzan MA, Krolevets TS. Features of the course of gallstone disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;92(2):48-54. https://doi.org/10.26442/00403660.2020.02.000550
25. Самородская И.В. Новая парадигма ожирения. *Проблемы эндокринологии*. 2014;5:43-48.
Samorodskaya IV. The new paradigm of obesity. *Problemy endokrinologii*. 2014;5:43-48. (In Russ.). https://doi.org/10.14341/probl201460543-48
26. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени. *Эффективная фармакотерапия*. 2020;16(24):54-63.
Vinnickaya EV, Sandler YuG, Bordin DS. A new paradigm of non-alcoholic fatty liver disease: the phenotypic diversity of metabolically associated fatty liver disease. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020;16(24):54-63. (In Russ.). https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-24-54-63
27. Raza S, Rajak S, Upadhyay A, Tewari A, Anthony Sinha R. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*. 2021;26:206-237. https://doi.org/10.2741/4892
28. Muthiah MD, Sanyal AJ. Current management of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver International.* 2020;40(1):89-95. https://doi.org/10.1111/liv.14355
29. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *The American Journal of Gastroenterology.* 2011;106(3):460-468. https://doi.org/10.1038/ajg.2010.488
30. Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC, Chan HT, Tsao CK, Tsai SP, Wu X. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet.* 2011;378(9798):1244-1253. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60749-6
31. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2012;57(1):157-166. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.02.023
32. Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *Journal of Hepatology*. 2017;67(4):829-846. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.016
33. Marchesini G, Petta S, Dalle Grave R. Diet, weight loss, and liver health in nonalcoholic fatty liver disease: Pathophysiology, evidence, and practice. *Hepatology.* 2016;63:2032-2043. https://doi.org/10.1002/hep.28392
34. Mukherji A, Dachraoui M, Baumert TF. Perturbation of the circadian clock and pathogenesis of NAFLD. *Metabolism*. 2020;111S: 154337. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154337
35. Patterson RE, Laughlin GA, LaCroix AZ, Hartman SJ, Natarajan L, Senger CM, Martinez ME, Villasenor A, Sears DD, Marinac CR, Gallo LC. Intermittent Fasting and Human Metabolic Health. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2015;115(8):1203-1212. https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.02.018
36. Cai H, Qin YL, Shi ZY, Chen JH, Zeng MJ, Zhou W, Chen RQ, Chen ZY. Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trial. *BMC Gastroenterology*. 2019;19(1):219. https://doi.org/10.1186/s12876-019-1132-8
37. Chung H, Chou W, Sears DD, Patterson RE, Webster NJ, Ellies LG. Time-restricted feeding improves insulin resistance and hepatic steatosis in a mouse model of postmenopausal obesity. *Metabolism*. 2016;65(12):1743-1754. https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.09.006
38. Vuppalanchi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology.* 2009;49(1):306-317. https://doi.org/10.1002/hep.22603
39. Armstrong MJ, Barton D, Gaunt P, Hull D, Guo K, Stocken D, Gough SC, Tomlinson JW, Brown RM, Hübscher SG, Newsome PN. Liraglutide efficacy and action in non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): study protocol for a phase II multicentre, double-blinded, randomised, controlled trial. *BMJ Open*. 2013;3(11):e003995. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003995
40. Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:155. https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00155
41. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, Dasarathy S, Diehl AM, Hameed B, Kowdley KV, McCullough A, Terrault N, Clark JM, Tonascia J, Brunt EM, Kleiner DE, Doo E. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9972):956-965. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61933-4
42. Ratziu V, Sanyal AJ, Loomba R, Rinella M, Harrison S, Anstee QM, Goodman Z, Bedossa P, MacConell L, Shringarpure R, Shah A, Younossi Z. REGENERATE: Design of a pivotal, randomised, phase 3 study evaluating the safety and efficacy of obeti-

cholic acid in patients with fibrosis due to nonalcoholic steatohepatitis. *Contemporary Clinical Trials*. 2019;84:105803. https://doi.org/10.1016/j.cct.2019.06.017

43. Lamichane S, Dahal Lamichane B, Kwon SM. Pivotal Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) and Their Signal Cascade for Cellular and Whole-Body Energy Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(4):949. https://doi.org/10.3390/ijms19040949
44. Mansouri RM, Bauge E, Staels B, Gervois P. Systemic and distal repercussions of liver-specific peroxisome proliferator-activated receptor-alpha control of the acute-phase response. *Endocrinology*. 2008;149(6):3215-3223. https://doi.org/10.1210/en.2007-1339
45. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Lehert P, Serfaty L, Romero-Gomez M, Boursier J, Abdelmalek M, Caldwell S, Drenth J, Anstee QM, Hum D, Hanf R, Roudot A, Megnien S, Staels B, Sanyal A. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha and -delta, Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016;150(5):1147-1159 e5. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.038
46. Sven M F, Pierre B, Manal F A, Quentin M A, Elisabetta B, Vlad R, Philippe HM, Bruno S, Jean-Louis J, Pierre B, Jean-Louis A. A randomised, double-blind, placebo-controlled, multi-centre, dose-range, proof-of-concept, 24-week treatment study of lanifibranor in adult subjects with non-alcoholic steatohepatitis: Design of the NATIVE study. *Contemporary Clinical Trials*. 2020;98:106170. https://doi.org/10.1016/j.cct.2020.106170
47. Kelly MJ, Pietranico-Cole S, Larigan JD, Haynes NE, Reynolds CH, Scott N, Vermeulen J, Dvorozniak M, Conde-Knape K, Huang KS, So SS, Thakkar K, Qian Y, Banner B, Mennona F, Danzi S, Klein I, Taub R, Tilley J. Discovery of 2-(3,5-dichloro-4-(5-isopropyl-6-oxo-1,6-dihydropyridazin-3-yloxy)phenyl)-3,5-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro(1,2,4)triazine-6-carbonitrile (MGL-3196), a Highly Selective Thyroid Hormone Receptor beta agonist in clinical trials for the treatment of dyslipidemia. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2014;57(10):3912-3923. https://doi.org/10.1021/jm4019299
48. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Zhou R, Moylan CA, Frias JP, Alkhouri N, Bansal MB, Baum S, Neuschwander-Tetri BA, Taub R, Moussa SE. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2019;394(10213):2012-2024. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32517-6
49. Chalasani N, Abdelmalek MF, Garcia-Tsao G, Vuppalanchi R, Alkhouri N, Rinella M, Noureddin M, Pyko M, Shiffman M, Sanyal A, Allgood A, Shlevin H, Horton R, Zomer E, Irish W, Goodman Z, Harrison SA, Traber PG; Belapectin (GR-MD-02) Study Investigators. Effects of Belapectin, an Inhibitor of Galectin-3, in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis with Cirrhosis and Portal Hypertension. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1334-1345.e5. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.296
50. Dufour JF, Caussy C, Loomba R. Combination therapy for non-alcoholic steatohepatitis: rationale, opportunities and challenges. *Gut*. 2020;69(10):1877-1884. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319104

Поступила 16.03.2021
Received 16.03.2021
Принята к печати 05.04.2021
Accepted 05.04.2021