

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕПАТОЛОГИЯ



И.В. Маев, Д.Н. Андреев,
Ю.А. Кучерявый, Р.М. Умярова

МЕТАБОЛИЧЕСКИ АССОЦИИРОВАННАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Москва
2021

И.В. Маев, Д.Н. Андреев,
Ю.А. Кучерявый, Р.М. Умярова

**МЕТАБОЛИЧЕСКИ
АССОЦИИРОВАННАЯ
ЖИРОВАЯ
БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ**

Москва
2021

УДК 616.36-003.826-036-07-085(075.9)
ББК 54.135.1,4-3-4-5я77
М54

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени:
[пособие] / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый, Р.М. Умярова. – М.: Прима Принт, 2021. – 72 с.: ил. – (Клиническая гепатология). – ISBN 978-5-6044392-9-6.

И. Маев И. В.

В пособии изложены современные данные о метаболически ассоциированной жировой болезни печени, включая вопросы ее дефиниции, эпидемиологии, факторов риска, этиологии и патогенеза, особенностей клинической картины, критериев диагностики и оценки прогноза течения заболевания. Особое внимание уделено лечению метаболически ассоциированной жировой болезни печени с позиций доказательной медицины и современных клинических рекомендаций.

Пособие рекомендовано для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, студентов медицинских высших учебных заведений и врачей, обучающихся на циклах постдипломного образования.

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ.

Андреев Дмитрий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий гастроэнтерологическим отделением АО «Ильинская больница».

Умярова Рената Маратовна – клинический ординатор, лаборант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

УДК 616.36-003.826-036-07-085(075.9)
ББК 54.135.1,4-3-4-5я77

ISBN 978-5-6044392-9-6

© Коллектив авторов, 2021 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Эволюция дефиниции.....	6
Эпидемиология.....	9
Естественное течение.....	11
Факторы риска и ассоциированные заболевания ...	15
Этиология и патогенез.....	17
Клиническая картина и диагностика	20
Общеклинические критерии	20
Лабораторная диагностика.....	21
Инструментальная диагностика	23
Биопсия печени.....	31
Клинические индексы для предиктивной оценки стеатоза и фиброза печени	34
Лечение.....	37
Диетотерапия и модификация образа жизни ...	37
Фармакотерапия	46
Бариатрическая хирургия.....	57
Литература	58

Список сокращений

AASLD – Американская ассоциация по изучению заболеваний печени
AUROC – площадь под ROC-кривой
CAP – параметр затухания ультразвуковой волны (от англ. controlled attenuation parameter)
EASD – Европейская ассоциация по изучению диабета
EASL – Европейская ассоциация по изучению заболеваний печени
EASO – Европейская ассоциация по изучению ожирения
HU – единица Хаунсфилда
NHANES – национальная программа проверки здоровья и питания США
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АЛТ – аланин-аминотрансфераза
АСТ – аспартат-аминотрансфераза
ВРС – взвешенная разность средних
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
ДИ – доверительный интервал
ЖКБ – желчекаменная болезнь
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИМТ – индекс массы тела
КТ – компьютерная томография
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
ЛПС – липополисахарид
МАЗБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
МРС – магнитно-резонансная спектроскопия
МРТ – магнитно-резонансная томография
МРЭ – магнитно-резонансная эластография
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
НТЖ – процент насыщения трансферина железом
ОНП – однонуклеотидный полиморфизм
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
СД – сахарный диабет
СЖК – свободные жирные кислоты
СИБР – синдром избыточного бактериального роста
СРС – стандартизированная разность средних
ТГ – триглицериды
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЩФ – щелочная фосфатаза

Эволюция дефиниции

Термин «жирная печень» был впервые использован Томасом Аддисоном из Ньюкасл-апон-Тайна (Великобритания) в 1836 году для описания проявлений жировой дегенерации ткани печени у пациентов, злоупотребляющих алкоголем. Незадолго после, в 1838 году, Карл Рокитанский, патолог из Вены (Австрия), анализируя образцы аутопсий сделал предположение, что накопление жира в печени может являться причиной развития цирроза данного органа. В 1884–1885 годах впервые были описаны ассоциации между жировой дегенерацией печени и сахарным диабетом, а также ожирением. Впоследствии в нескольких отдельных отчетах патологов в период с 1950 по 1970 год описывались сходства между алкогольным заболеванием печени и гистопатологическими изменениями печени, наблюдаемыми у пациентов с ожирением и сахарным диабетом. В 1980 году термины «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) и «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ) были предложены Юргеном Людвигом и соавторами из Клиники Майо (США) для описания прогрессирующей формы жировой болезни печени, гистологически сходной с алкогольным стеатогепатитом, однако наблюдаемой у пациентов, которые отрицали факт злоупотребления алкоголем. С тех пор в течение 40 лет заболевание носило акроним «неалкогольная», делая этот признак одним из ведущих дифференциально-диагностических критериев. Помимо этого, фактически НАЖБП считалась диагнозом, требующим исключения других этиологических вариантов хронических заболеваний печени, как это было принято до настоящего времени. За последние декады накопилось достаточно убедительных данных, что НАЖБП является следствием системной метаболической дисфункции, главным образом представленной метаболическим синдромом. Отдельные эксперты в период с 2002 по 2017 год высказывались за необходимость изменения названия

заболевания и отказа от акронима «неалкогольная», предлагая использовать более этиологически верные варианты, такие как «метаболическая...», «инсулинорезистентная...», «..., ассоциированная с метаболическим синдром» и др.

В 2020 году был проведен международный консенсус, состоящий из 32 экспертов, представляющих 22 страны мира, целью которого явилось проведение углубленного анализа точности текущей дефиниции НАЖБП и необходимости ее преобразования. Результатом работы этого консенсуса стало предложение об изменении номенклатуры с введением нового термина «метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЗБП) взамен «НАЖБП» и пересмотра критериев диагностики этого заболевания в сторону увеличения релевантности метаболических факторов. Предполагается, что новая номенклатура в будущем станет шагом к дальнейшей характеристике гетерогенности и субфенотипированию заболевания, учитывая различный вклад модификаторов болезни (нутриционные факторы, алкоголь, микробиота, генетика, эпигенетика и отдельные метаболические дисбалансы) (рис. 1).

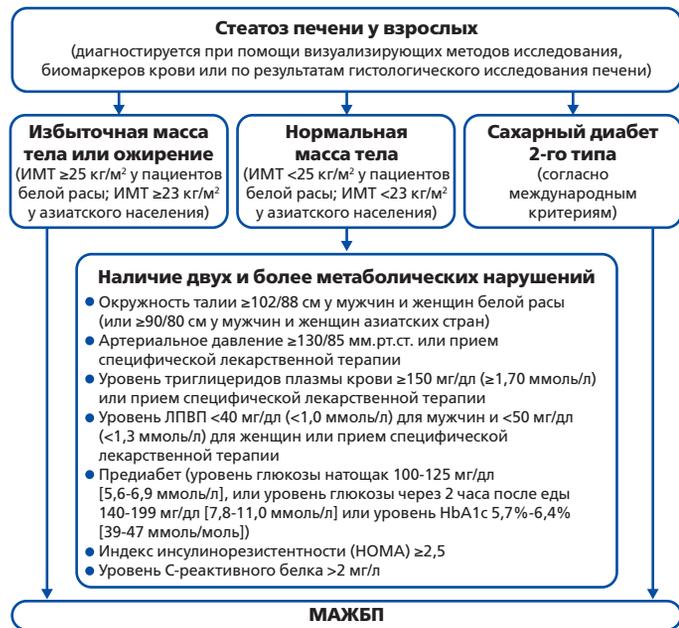
Рисунок 1.
Эволюция дефиниции МАЗБП (Fouad Y. et al., 2020)



Согласно новой дефиниции, базисом диагностики МАЗБП является наличие доказанного стеатоза печени в сочетании с одним из следующих критериев: избыточная масса тела/ожирение; наличие сахарного диабета 2-го типа; признаки метаболической дисрегуляции (рис. 2).

Рисунок 2.

Диагностические критерии МАЖБП (Eslam M. et al., 2020)



При этом для диагностики МАЖБП больше не является обязательным условием исключение факта злоупотребления гепатотоксичными дозами алкоголя, а также исключение других этиологических вариантов хронических заболеваний печени. Помимо этого, предложено отказаться от классической дихотомической классификации (стеатоз и стеатогепатит), рассматривая МАЖБП как единый патологический процесс, тяжесть которого оценивается по степени активности воспаления и стадии фиброза печени. В настоящем пособии мы эпизодически продолжаем использовать термины «стеатогепатит» и «НАСГ», т.к. новая дефиниция требует времени для переосмысления и восприятия большим кругом специалистов, учитывая, что все современные клинические рекомендации использовали дихотомическую классификацию. Кроме того, огромный пул научных работ, проведенных к настоящему времени, часть

результатов которых описана в нашем пособии, использовал классическую дихотомическую классификацию с выделением субпопуляции «НАСГ».

Текущая международная классификация болезней 10 пересмотра не предусматривает отдельного диагноза НАЖБП или МАЖБП, поэтому для формулировки диагноза в клинической практике используются следующие коды МКБ-10:

- К 73.0 – хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках;
- К 73.9 – хронический гепатит неуточненный;
- К 76.0 – жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках;
- К 74.6 – другой и неуточненный цирроз печени.

Стоит отметить, что результаты международного консенсуса по изменению номенклатуры с заменой НАЖБП на МАЖБП еще не учтены в сформулированном на сегодняшний день варианте МКБ-11, который должен вступить в действие 1 января 2022 г., и в настоящее время МАЖБП имеет следующие кодировки в этой системе:

- DV 92 – неалкогольная жировая болезнь печени без неалкогольного стеатогепатита;
- DV 92.1 – неалкогольный стеатогепатит.

Эпидемиология

На настоящий момент МАЖБП занимает твердые позиции в списке наиболее распространенных заболеваний печени. Так, согласно крупному исследованию, проведенному в США, МАЖБП занимает первую позицию в структуре хронических заболеваний печени среди европеоидной расы и вторую позицию среди этиологических причин цирроза печени (рис. 3). В основе этого негативного тренда лежит неуклонный рост заболеваемости такими нозологиями как сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия, метаболический синдром, которые в свою очередь

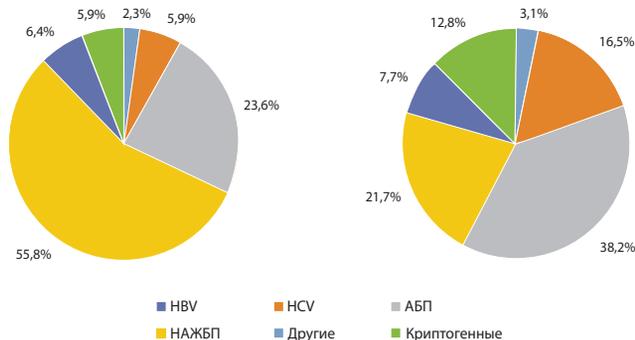
являются предикторами МАЖБП. Распространенность МАЖБП носит характер пандемии, коррелируя с уровнем ожирения среди населения. Изменение номенклатуры с заменой НАЖБП на МАЖБП отражается на эпидемиологической структуре, ввиду разных критериев постановки диагноза. Согласно исследованию Lin S. и соавт. (2020 г.), при анализе единой базы данных NHANES III диагнозу МАЖБП соответствует 31,24% пациентов, а НАЖБП 33,23%.

Рисунок 3.

МАЖБП в структуре гепатологических заболеваний у европеоидной расы (Setiawan V.W. et al., 2016)

Хронические заболевания печени

Циррозы печени



Наиболее высокие показатели распространенности МАЖБП отмечаются в экономически развитых странах (рис. 4). Согласно метаанализу Younossi Z.M. и соавт. (2016 г.) мировая распространенность МАЖБП составляет 25,24% (95% ДИ: 22,10-28,65). Недавний метаанализ Liu J. и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 116 исследований (n=2 667 052), показал, что глобальная распространенность МАЖБП у взрослых лиц с избыточной массой тела и ожирением составляет 50,7% (95% ДИ: 46,9-54,4). При этом частота данного заболевания у мужчин была значительно выше (59,0%; 95% ДИ: 52,0-65,6), чем у женщин (47,5%; 95% ДИ: 40,7-54,5).

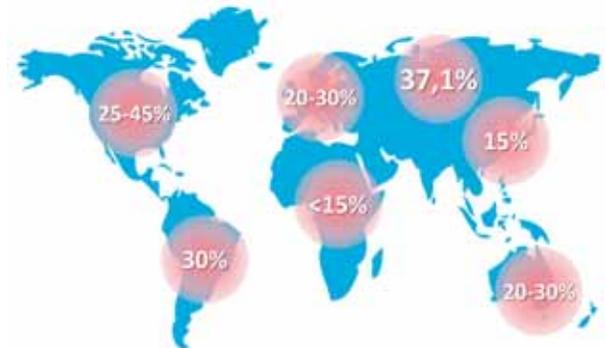
Общемировые тенденции характерны и для Российской Федерации. Так, прирост частоты МАЖБП в период с 2007 по 2014 год составил более 10%

(2007 г. – 27%, 2014 г. – 37,1%). Максимальная распространенность стеатоза отмечена в возрастной группе 70-80 лет (34,26%), НАСГ – у пациентов 50-59 лет (10,95%).

Несмотря на то, что МАЖБП является следствием пандемии ожирения, значительное число пациентов не страдают этим метаболическим заболеванием. Так, согласно последнему метаанализу Shi Y. и соавт. (2019 г.) распространенность МАЖБП у лиц без ожирения составляет 15,7% (95% ДИ: 12,5-19,6%).

Рисунок 4.

Распространенность НАЖБП в мире



Распространенность МАЖБП среди детей и подростков также неуклонно растет в силу увеличения количества детей, страдающих ожирением. Это иллюстрируется данными NHANES, фиксирующими увеличение заболеваемости МАЖБП с 3,9% в период 1988–1994 до 10,7% в период 2007–2010. В настоящий момент распространенность МАЖБП у детей достигла 10%, включая 17% у подростков и 40-70% у детей с ожирением.

Естественное течение

Согласно новой дефиниции МАЖБП рассматривается как единый патологический процесс, тяжесть

которого зависит от степени активности воспаления и стадии фиброза печени, которые ранее рассматривались как компонент НАСГ.

Фиброз печени – это динамический процесс, характеризующийся типичным каскадом событий, возникающих в результате повреждения печеночной ткани и сопровождающихся мобилизацией клеток воспаления, продуцирующих медиаторы межклеточного взаимодействия, которые вызывают прямую или косвенную активацию звездчатых клеток печени и их трансформацию в миофибробласты – главные продуценты фиброзной ткани во внеклеточном матриксе печени. В настоящий момент фиброз печени рассматривается как обратимый процесс, но только при условии своевременного удаления этиологического фактора и/или моделирования элементами патогенеза.

Тяжесть метаболического синдрома у пациента с МАЖБП коррелирует с выраженностью фиброза печени. Так, согласно данным Petta S. и соавт. (2017 г.), чем больше компонентов метаболического синдрома у пациента МАЖБП, тем выше частота регистрации тяжелого фиброза и цирроза печени (F3–F4 по METAVIR) (рис. 5). Фиброз печени является независимым предиктивным фактором выживаемости пациентов с МАЖБП. Так, у лиц с фиброзом печени F3–F4 показатель летальности значительно выше, чем у лиц с менее выраженным фиброзом (рис. 6). Важно отметить, что развитие цирроза печени ассоциировано с негативным долгосрочным прогнозом для пациента. Так, 10-летняя смертность у пациентов с циррозом печени стадии А по Чайлд-Пью достигает 20%. Более того, у пациентов с циррозом печени, отмечается высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) с частотой 2,6% в год. Таким образом, прогрессирующий паттерн заболевания с усилением фиброза является неблагоприятным фактором, повышающим риск формирования неблагоприятных исходов заболевания, ассоциированных с трансплантацией печени и летальностью (рис. 7).

12

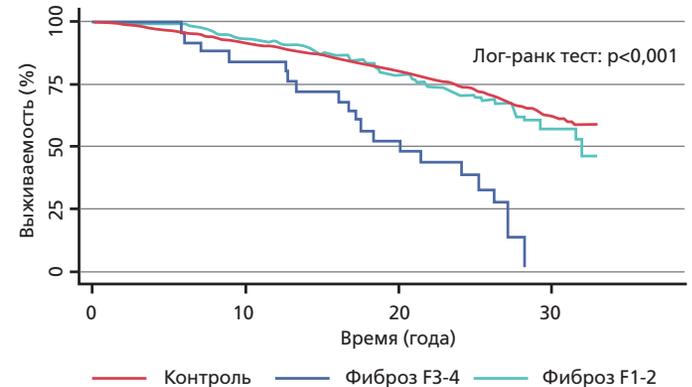
Рисунок 5.

Чем больше компонентов метаболического синдрома у пациента МАЖБП, тем выше частота выявления тяжелого фиброза и цирроза печени (Petta S. et al., 2017)



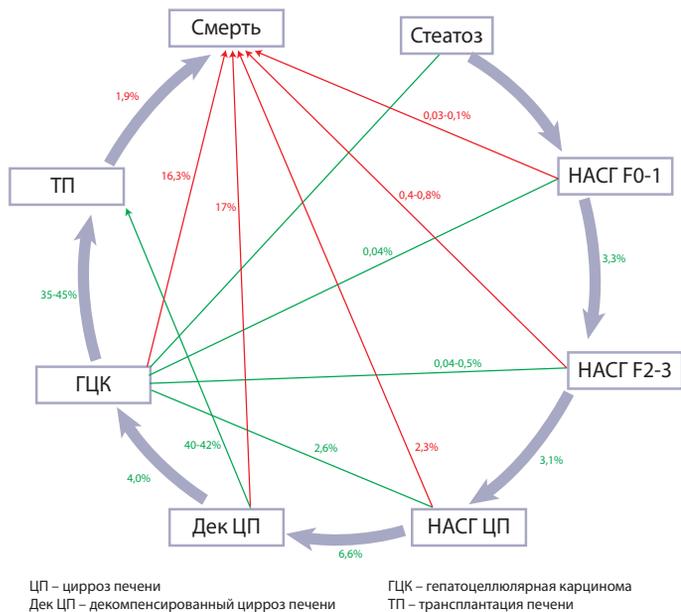
Рисунок 6.

Фиброз печени как предиктор выживаемости у лиц с МАЖБП (Ekstedt M. et al., 2015)



Стоит отметить, что наилучшим методом для изучения естественного течения МАЖБП является метод парных биопсий. Метаанализ Singh S. и соавт. (2015 г.), обобщивший результаты 11 исследований с применением вышеназванной методики (411 пациентов, период наблюдения в 2145 человеко-лет), показал, что у 33,6% отмечалось прогрессирование фиброза, 43,1% пациентов демонстрировали стабильную картину и у 22,3% отмечалась некоторая регрессия фиброза. При этом простой стеатоз про-

Рисунок 7.
Паттерны естественного течения МАЖБП (Younossi Z.M. et al., 2019)



грессирует на одну стадию в среднем за 14,3 лет (95% ДИ: 9,1-50,0), при стеатогепатите – на одну стадию за 7,1 лет (95% ДИ: 4,8-14,3). Доля пациентов с быстрым прогрессированием фиброза (со стадии 0 до стадии 3/4) была одинаковой в двух группах (17% со стеатозом и 18% при НАСГ). У пациентов с быстрым прогрессированием фиброза не было корреляции между степенью некроза, а также воспаления и риском прогрессирования фиброза. Хотя в целом у пациентов со стеатозом риск фиброза оказался ниже, чем у пациентов со стеатогепатитом (стеатоз, 90% F0–1, 10% F2, против НАСГ, 61% F1, 21% F2, 18% F3–4). Таким образом, в основном прогрессирование фиброза при МАЖБП медленное, тем не менее существует группа пациентов с быстрым прогрессированием фиброза до 3–4 стадии в течение 2-6 лет, независимо от степени выраженности воспаления по данным биопсии.

Факторы риска и ассоциированные заболевания

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что МАЖБП характеризуется целым спектром факторов риска, оказывающих влияние на предрасположенность к развитию данной патологии и на прогноз (табл. 1). Согласно метаанализу Younossi Z.M. и соавт. (2016 г.) наиболее частыми метаболическими нарушениями, ассоциированными с МАЖБП, являются ожирение (51,34%; 95% ДИ: 41,38-61,20), СД 2-го типа (22,51%; 95% ДИ: 17,92-27,89), гиперлипидемия (69,16%; 95% ДИ: 49,91-83,46%), АГ (39,34%; 95% ДИ: 33,15-45,88) и метаболический синдром (42,54%; 95% ДИ: 30,06-56,05).

Ожирение является основным фактором риска МАЖБП на эпидемиологическом уровне. Согласно метаанализу Li L. и соавт. (2016 г.), обобщившему результаты 21 когортного исследования (n=381 655), ожирение является независимым фактором риска МАЖБП (ОШ 3,53; 95% ДИ: 2,48-5,03). При этом в другой метааналитической работе Lu F.V. и соавт. (2018 г.) отмечено, что ожирение является фактором риска прогрессирования фиброза печени у пациентов с МАЖБП (ОШ 3,22; 95% ДИ: 2,13-4,87). Подобные ассоциации были продемонстрированы в ряде исследований на популяциях пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа.

Большое значение в предрасположенности к МАЖБП отводится генетическим особенностям. Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs738409 (1148M) гена *PLPLA3*, кодирующего белок адипонутрин, ассоциирован с увеличением риска развития МАЖБП. Согласно данным метаанализа наличие данного ОНП увеличивает риск развития НАСГ с ОШ 3,26 (95% ДИ: 2,14-4,95) и фиброза печени с ОШ 3,25 (95% ДИ: 2,86-3,70). Последний метаанализ Dai G. и соавт. (2019 г.), обобщивший результаты 21 исследования (>14 000 пациентов), подтвердил, что ОНП гена *PNPLA3* (rs738409 – наличие G-аллели) является

ся независимым фактором риска МАЖБП (ОШ 4,01; 95% ДИ: 2,93-5,49). Среди других генетических факторов развития МАЖБП выделяют ОНП гена *APOC3* (rs2854117 и rs2854116), а также полиморфизмы генов *TM6SF2*, *MTP*, *SOD2*, *TNF α* и *TGF β* . Активное изучение генетических закономерностей возможно позволит в будущем выявлять на доклиническом этапе группы риска развития МАЖБП пациентов и проводить первичную профилактику.

Таблица 1.

Факторы риска МАЖБП

Группа	Фактор(ы) риска
Гендерные и возрастные факторы	Частота МАЖБП увеличивается с возрастом (особенно у женщин)
Этническая принадлежность	Частота МАЖБП выше у латиноамериканцев, ниже у негроидной расы
Ассоциированные метаболические заболевания	Ожирение является основным фактором риска МАЖБП на эпидемиологическом уровне. Метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа наблюдаются примерно у 50% пациентов с МАЖБП и являются независимым предиктором фиброза печени
Диетические факторы	Высокое потребление насыщенных жиров, холестерина и фруктозы увеличивает риск МАЖБП
Генетические факторы	В 27% случаев МАЖБП характерна семейная кластеризация. Однонуклеотидный полиморфизм гена <i>PLPLA3</i> (rs738409) увеличивает риск МАЖБП
Ассоциированные изменения микробиоты кишечника	Синдром избыточного бактериального роста существенно чаще наблюдается у лиц с МАЖБП

Вместе с тем МАЖБП обладает мультитаргетными рисками коморбидной патологии. Так, согласно метаанализу Mahfood Haddad T. и соавт. (2017 г.), МАЖБП является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 1,77; 95% ДИ: 1,26-2,48), включая ИБС (ОШ 2,26; 95% ДИ: 1,04-4,92, $p < 0,001$) и ишемический инсульт (ОШ 2,09; 95% ДИ: 1,46-2,98, $p < 0,001$). Эти данные подтверждаются недавним метаанализом Karuriga D. и соавт. (2018 г.), обобщившим результаты 12 исследований (>16 000 пациентов), в котором было показано, что МАЖБП является фактором риска

атеросклероза (ОШ 1,64; 95% ДИ: 1,42-1,89). Помимо заболеваний сердечно-сосудистой системы, МАЖБП потенцирует вероятность заболеваний гепатобилиарной системы. Так, в метаанализе Jaruvongvanich V. и соавт. (2016 г.) было отмечено повышение риска желчнокаменной болезни у пациентов с этой патологией (ОШ 1,55; 95% ДИ: 1,31-1,82). Аналогично, МАЖБП является фактором риска развития холангиокарциномы (ОШ 1,95; 95% ДИ: 1,36-2,79).

Прогрессирующий паттерн поражения печени при МАЖБП детерминирует повышенный риск развития цирроза печени и ГЦК. Согласно метаанализу Stine J.G. и соавт. (2018 г.) риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с МАЖБП на доцирротической стадии существенно выше, чем при других этиологических вариантах поражения печени на этой же стадии (ОШ 2,61; 95% ДИ: 1,27-5,35). Недавний метаанализ Orci L.A. и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 18 исследований ($n=470\ 404$), показал, что у пациентов с МАЖБП на доцирротической стадии обобщенная частота развития ГЦК составляет 0,03 на 100 человеко-лет (95% ДИ: 0,01-0,07), а у больных циррозом – 3,78 на 100 человеко-лет (95% ДИ: 2,47-5,78).

Этиология и патогенез

В настоящее время этиология и патогенез МАЖБП рассматриваются в рамках концепции «множественных параллельных ударов». Согласно этой модели, развитие и прогрессирование заболевания происходит в результате взаимодействия множественных генетических, средовых и адаптационных факторов. У каждого пациента с МАЖБП комбинация этих факторов может различаться и динамически меняться в процессе прогрессирования заболевания. К этим факторам относят

специфические генетические полиморфизмы (например, гена *PLPLA3*) и эпигенетические модификации, характер диеты (например, высокое потребление насыщенных жиров и фруктозы), гиподинамию, ожирение, инсулинорезистентность, дисрегуляцию продукции адипокинов, липотоксичность, окислительный стресс, дисбиоз кишечной микробиоты. При совместном воздействии некоторых из этих факторов, которые также могут динамически взаимодействовать друг с другом, происходит инициальное накопление липидов (триглицеридов (ТГ), СЖК, церамиды) в гепатоцитах, приводя к развитию стеатоза печени. Впоследствии печень инфильтрируется иммунокомпетентными клетками, в результате чего возникает воспалительный процесс.

Стеатоз печени – это ключевой гистологический признак МАЖБП, развитие которого опосредовано инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и избыточным количеством циркулирующих СЖК. У лиц с ожирением гиперинсулинемия и активация симпатико-адреналовой системы приводят к усилению липолиза в жировой ткани с высвобождением повышенного количества СЖК, в то время как в печени снижается скорость их окисления. Избыточное накопление СЖК в условиях инсулинорезистентности является основным механизмом формирования стеатоза у пациентов, страдающих МАЖБП. Эта закономерность подтверждается результатами клинико-лабораторных исследований, демонстрирующих ассоциацию периферической инсулинорезистентности и гиперинсулинемии с развитием МАЖБП даже у худых пациентов, без явных признаков нарушения толерантности к глюкозе.

Изолированный стеатоз печени может рассматриваться как адаптивный механизм организма в ответ на избыток СЖК в ткани печени. Однако в условиях увеличенного притока СЖК в гепатоцитах возрастает роль β -пероксисомного и Ω -микросомального окисления, протекающего

с участием изоферментов CYP2E1 и CYP4A, что сопровождается накоплением активных форм кислорода. СЖК, являясь высокоактивным субстратом перекисного окисления липидов, активируют этот процесс и инициируют развитие окислительного стресса. Перекисное окисление липидов приводит к нарушению целостности мембран гепатоцитов и их последующей гибели. Помимо этого, СЖК могут оказывать прямое липотоксическое действие на гепатоциты в условиях недостаточности протективных механизмов, активируя большое количество сигнальных каскадов, приводя к апоптозу гепатоцитов и активации звездчатых клеток Ито, играющих ключевую роль в процессах фиброгенеза. Данные процессы опосредуют формирование стеатогепатита и последующий прогрессирующий паттерн заболевания.

В настоящее время все большая роль в процессах патогенеза МАЖБП отводится нарушению микробного сообщества, в частности синдрому избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке. Действительно, согласно недавнему метаанализу Wijarngrueecha K. и соавт. (2019 г.), обобщившему результаты 10 исследований, имеется значимая ассоциация между МАЖБП и СИБР с ОШ 3,82 (95% ДИ: 1,93-7,59). Оксидативный стресс в печени может быть индуцирован не только воздействием избыточного количества циркулирующих СЖК, наблюдаемым при ожирении, но и высокой концентрацией эндотоксинов на фоне дисбиотических нарушений, характерных для СИБР.

Число данных об ассоциации МАЖБП и СИБР неуклонно растет, что подтверждается зафиксированным более высоким уровнем плазменного бактериального липополисахарида (ЛПС) у этих пациентов. Один из предполагаемых механизмов связан с повышенной проницаемостью кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов и последующим нарушением проницаемости кишечного барьера, что может служить морфологическим субстратом для

трансколяции бактерий и эндотоксинов, инициируя эндотоксемию. Метаанализ Luther J. и соавт. (2015 г.) продемонстрировал значимую ассоциацию МАЖБП с повышенной кишечной проницаемостью в сравнении со здоровыми лицами (ОШ 5,08; 95% ДИ: 1,98-13,05). Аналогичные данные были получены в последнем метаанализе De Munck T.J.I. и соавт. (2021 г.). Повышенная циркуляция эндотоксинов (ЛПС и других компонентов бактериальной клетки) в портальном кровотоке активирует клетки Купфера, путем индукции внутриклеточного нуклеарного фактора (NF- κ B), что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов (TNF- α , IL-1 β , ИЛ-6, TGF β), которые являются субстратом воспалительного компонента МАЖБП и индукции фиброгенеза.

Клиническая картина и диагностика

Общеклинические критерии

В рутинной клинической практике лишь единичные пациенты предъявляют жалобы на слабость, чувство дискомфорта или невыраженные боли в правом подреберье. У 48-100% пациентов заболевание протекает асимптоматично. В ряде случаев в клинической картине на первый план выходят симптомы, которые служат проявлением метаболического синдрома, такие как висцеральное ожирение, дислипидемия, АГ и признаки нарушения обмена глюкозы.

При физикальном обследовании имеет место невыраженная гепатомегалия, выявление которой с помощью пальпации и перкуссии может быть затруднено в случае наличия ожирения у пациента. Появление малых печеночных знаков (телеангиоэктазии, пальмарная эритема, гинекомастия), спленомегалии, асцита свидетельствует об исходе заболевания в цирроз печени (табл. 2).

Таблица 2.

Симптомы, данные физикального обследования и лабораторные критерии МАЖБП

Симптомы	Данные физикального обследования	Лабораторные критерии
<i>Часто встречающиеся признаки:</i>		
<i>Отсутствие симптоматики (у 48-100% пациентов)</i>	<i>Умеренная гепатомегалия</i>	<i>Повышение уровня АЛТ и АСТ в 2-4 раза Коэффициент Де Ритиса (АСТ/АЛТ) < 1 Незначительное повышение уровня щелочной фосфатазы у трети пациентов Уровень общего билирубина, альбумина и протромбиновое время в пределах нормы Повышенный уровень сыровоточного ферритина</i>
<i>Редко встречающиеся признаки:</i>		
<i>Незначительная боль в правом подреберье Недомогание, слабость</i>	<i>Телеангиоэктазии Пальмарная эритема Гинекомастия Спленомегалия Асцит</i>	<i>Низкий титр антинуклеарных антител</i>

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика позволяет выявить наличие цитолитического синдрома, который свидетельствует о процессе воспаления в печени, активность которого определяется в зависимости от степени повышения печеночных трансаминаз (обычно не превышающих 2-4 нормы). Крайне редко печеночные трансаминазы могут достигать десятикратного превышения референсного интервала, что требует дифференциальной диагностики с острым гепатитом, прежде всего вирусного генеза. При оценке соотношения уровня АЛТ и АСТ чаще отмечается преобладание АЛТ, в отличие от алкогольного гепатита, где в большем количестве случаев, напротив – уровень АСТ превышает уровень АЛТ.

Так как пациенты с МАЖБП требуют длительного динамического наблюдения, а в зависимости от использования различных тест-систем референсные

значения могут широко варьировать, целесообразно указывать, помимо абсолютного значения АЛТ и АСТ, во сколько раз превышена норма. Это позволяет проиллюстрировать динамику биохимических показателей на различных этапах наблюдения пациента.

Повышение уровня ЩФ и ГГТП, как правило, незначительно и не является специфическим для МАЖБП. Тем не менее отмечается, что высокий уровень ГГТП является предиктором выраженного фиброза печени у пациентов с МАЖБП. Уровень общего билирубина, альбумина и протромбиновое время не превышают границ референсных значений нормы. У пациентов с циррозом печени необходимо определение синтетической функции печени (альбумин, холинэстераза, протромбиновый индекс) для суждения о тяжести процесса.

МАЖБП является диагнозом исключения, поэтому при впервые заподозренном диагнозе необходимо исключение нарушения обмена меди (болезнь Вильсона–Коновалова), железа (гемохроматоз), маркеров хронических вирусных гепатитов В и С. Нередко у пациентов с МАЖБП отмечается повышение ферритина (в среднем у 50% пациентов), а процент насыщения трансферина железом (НТЖ) повышен на 10%. Эти находки чаще обусловлены наличием синдрома перегрузки железом, но при значении НТЖ $\geq 45\%$ необходимо проведение генетического тестирования для исключения наследственного гемохроматоза.

При МАЖБП низкие титры антинуклеарных антител (ANA) или антител к гладкой мускулатуре (ASMA) выявляются в 23-36% случаев, что требует дифференциальной диагностики с аутоиммунными поражениями печени. При этом уровень сывороточных IgG у пациентов с МАЖБП, как правило, в пределах нормы. Помимо комплексной оценки цитолитического синдрома в динамике, этим пациентам для верификации диагноза необходимо проведение биопсии печени.

В рамках лабораторной диагностики МАЖБП целесообразно определение инсулинорезистент-

ности для подтверждения генеза поражения печени в рамках метаболического синдрома. В клинической практике можно пользоваться следующими показателями:

- Уровень инсулина в плазме натощак. Значение показателя больше 18 мкЕд/мл расценивается как базальная гиперинсулинемия; одновременное выявление повышенного уровня С-пептида подтверждает полученный результат.
- Гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности: расчет показателя HOMA-IR – инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл) \times глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)/22,5. Значение HOMA-IR $> 2,27$ указывает на инсулинорезистентность.
- Индекс Caro – отношение глюкозы (ммоль/л) к уровню инсулина натощак (мкЕд/мл). При инсулинорезистентности индекс $< 0,33$.

Инструментальная диагностика

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по изучению ожирения (2016 г.), УЗИ является методом выбора при скрининге МАЖБП и выявления стеатоза (рис. 8). Широкое диагностическое применение УЗИ обусловлено доступностью метода, его широким распространением и невысокой стоимостью. УЗИ обладает достаточной степенью точности при диагностике МАЖБП, его чувствительность составляет 60-94%, а специфичность – 66-97%. Однако у пациентов с морбидным ожирением (2–4 степень) чувствительность и специфичность метода снижаются.

Ультразвуковыми критериями (рис. 9), позволяющими заподозрить МАЖБП, являются:

- умеренное увеличение размеров печени;
- снижение эхогенности парехимы (так называемый эффект «яркой» печени);
- обеднение или отсутствие визуализации сосудистого рисунка;
- «затухание» ультразвукового луча.

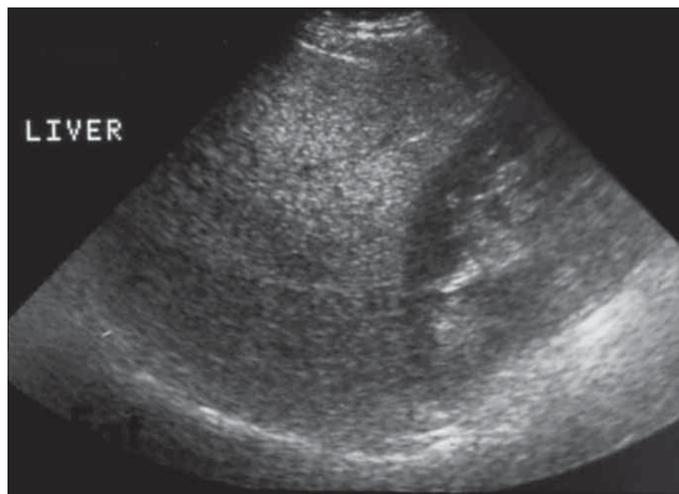
Рисунок 8.

Диагностический алгоритм при подозрении на МАЖБП (EASL-EASD-EASO, 2016)



Рисунок 9.

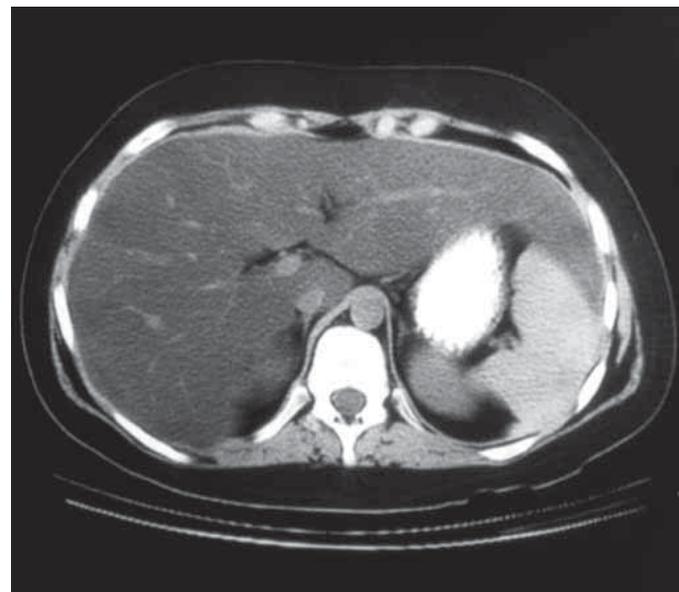
УЗИ органов брюшной полости пациента с МАЖБП (Torres D.M., Harrison S.A., 2015)



Помимо УЗИ в рамках диагностики МАЖБП среди визуализационных методов исследования используются КТ и МРТ (табл. 3). По данным различных авторов, чувствительность КТ варьирует от 33 до 93% с позитивной предсказательной ценностью 62-76%. Проведение КТ с болюсным усилением повышает информативность исследования. У пациентов с МАЖБП интенсивность контрастирования печени ниже, чем селезенки, поэтому паренхима органа выглядит темнее, чем селезенка (рис. 10). При нативном исследовании (без контрастирования) плотность печени значительно ниже обычных показателей, вплоть до минусовых чисел в единицах HU (норма 50-70 HU).

Рисунок 10.

КТ пациента с МАЖБП (Torres D.M., Harrison S.A., 2015)

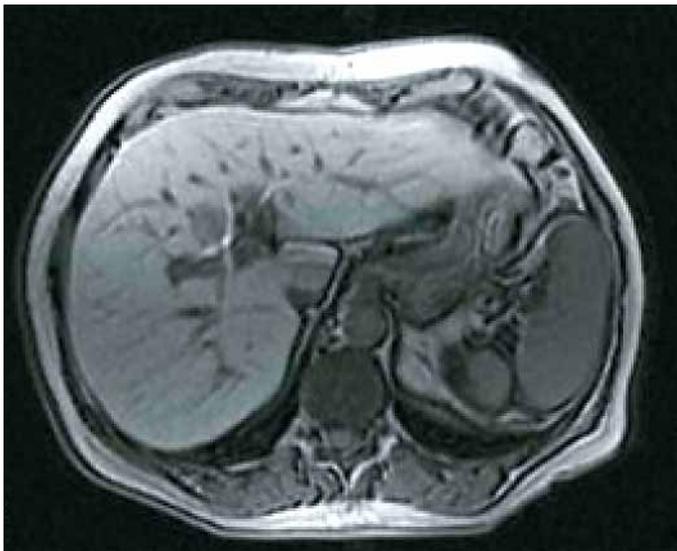


МРТ обладает большей чувствительностью, чем УЗИ органов брюшной полости, особенно при диагностике средне-выраженного стеатоза печени. При проведении исследования в T1-взвешенном режиме

у пациентов с МАЖБП определяется эффект «яркой печени» (рис. 11). МРТ имеет чувствительность 80% и специфичность 95% для выявления стеатоза печени умеренной и тяжелой степени и чувствительность 85% и специфичность 100% при определении легкого стеатоза. Однако данное исследование редко используется в клинике из-за дороговизны и длительности проведения. Внедрение режима МРТ с определением протонной плотности жировой фракции печени (PTFF, proton density fat-fraction), характерной для стеатоза, является одним из наиболее перспективных направлений совершенствования визуализационной диагностики МАЖБП.

Рисунок 11.

МРТ в T1-взвешенном режиме пациента с МАЖБП (Torres D.M., Harrison S.A., 2015)



В настоящее время в клиническую практику при диагностике МАЖБП постепенно интегрируется метод протонной магнитно-резонансной спектроскопии (МРС). Эта неинвазивная методика обладает большими преимуществами перед другими визуализационными методами исследования в диагностике

стеатоза печени. МРС базируется на принципе определения сигналов протонного резонанса, характерных для запасов ТГ в гепатоцитах. В ходе верификационных исследований было выявлено, что уровень ТГ >55,6 мг/г свидетельствует о наличии стеатоза печени.

Достаточно перспективным методом неинвазивной диагностики стеатоза у пациентов с МАЖБП является определение параметра контролируемого затухания ультразвуковой волны (CAP, controlled attenuation parameter). Данный метод привлекателен тем, что одновременно можно измерить как степень стеатоза, так и фиброза печени, т.к. данная функция интегрирована в последнее поколение аппаратов непрямо́й эластометрии (Fibroscan). Технически методика заключается в определении затухания ультразвуковой волны датчиком «Probe-M» с частотой 3,5 МГц на глубине от 25 до 65 мм. Результаты исследования выражаются в цифровом значении в дБ/м и коррелируют со степенью стеатоза: S0 – нет стеатоза; S1 – минимальный стеатоз, менее 5% гепатоцитов со стеатозом; S2 – умеренный стеатоз, 6-32% гепатоцитов со стеатозом; S3 – выраженный стеатоз, 33-100% гепатоцитов со стеатозом. При чувствительности более 90% отсчетные показатели CAP составляют 215 дБ/м для $S \geq 1$, 252 дБ/м для $S \geq 2$ и 296 дБ/м для S3. В совокупности с неинвазивностью метод имеет достаточные основания для широкого применения в рутинной практике. Согласно недавнему метаанализу Pu K. и соавт. (2019 г.), параметр контролируемого затухания ультразвуковой волны обладает высокой диагностической точностью при диагностике легкого стеатоза печени с чувствительностью 87% и специфичностью 91%. Однако точность метода снижается при увеличении тяжести стеатоза.

В связи с тем, что МАЖБП является прогрессирующим заболеванием, ассоциированным с формированием фиброза и цирроза печени, важной клинической задачей является определение выраженности фибротических изменений печени у больных с рассматриваемой патологией. В настоящее время до-

Таблица 3.
Неинвазивные методы визуализационной диагностики стеатоза печени у пациентов с НАЖБП

Метод	Чувствительность	Специфичность	Комментарии
УЗИ ОБП	60-94%	66-97%	Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO (2016 г.) – метод выбора при скрининге МАЖБП
КТ	33-93%	<60%	Малоинформативная методика
МРТ	80-85%	95-100%	Высокоинформативная методика
МР-спектроскопия	>85%	>95%	Высокоинформативная и малодоступная методика. Единственный метод, позволяющий неинвазивно оценить количество триглицеридов в печени
Параметр контролируемого затухания ультразвуковой волны (САР)	76-87%	58-91%	Высокоинформативная методика при диагностике легкого и умеренного стеатоза печени

ступно несколько неинвазивных инструментальных методов диагностики фиброза печени, характеризующихся рядом положительных и отрицательных сторон (табл. 4).

Таблица 4.
Сравнительная характеристика инструментальных неинвазивных методов диагностики фиброза печени

	Непрямая эластометрия (транзиентная эластография)	Акустическая импульсно-волновая (ARFI) эластография	МР-эластография
Единицы измерения	kPa	м/с	kPa
Преимущества	Быстрое получение результата	Может быть интегрирована в УЗ-аппараты экспертного класса	Высокая точность у пациентов с ожирением
Недостатки	Высокий риск неудачи измерения у пациентов с ожирением Высокая стоимость оборудования	Высокий риск неудачи измерения у пациентов с ожирением	Очень высокая стоимость оборудования Исследование требует длительного времени

Непрямая эластометрия (транзиентная эластография) печени является относительно новой неинвазивной методикой, позволяющей быстро оценить степень выраженности фиброза печени, в том числе в динамике. Метод основан на свойстве механического колебания волн, которое распространяется с разной скоростью в средах с разной плотностью. При формировании участков фиброза плотность паренхимы печени повышается, что выражается в более высоких показателях эластичности в kPa (табл. 5). За 15 лет этот метод завоевал популярность во многих регионах мира, однако его применение при МАЖБП лимитировалось технической невозможностью проведения измерения у пациентов с морбидным ожирением. Так, у больных с ИМТ >30 кг/м² частота неудач при проведении идентификации фиброза печени варьируется от 3 до 16%. Усовершенствование данной методики с внедрением нового датчика «Probe XL» позволило преодолеть описанные выше ограничения метода. Непрямая эластометрия является достаточно точным методом определения степени фиброза печени, со средними показателями чувствительности и специфичности равными 70% и 84% соответственно. Чувствительность методики повышается при определении умеренного и выраженного фиброза, а также цирроза печени (F2–F4), превышая 90%. Согласно последнему метаанализу, чувствительность не прямой эластометрии при идентификации выраженного фиброза и цирроза печени (F3–4) составляет 81%

Таблица 5.
Корреляция значений не прямой эластометрии с фиброзом печени по классификации METAVIR

Стадия фиброза печени по METAVIR	Стандартные значения, kPa	Скорректированные значения для МАЖБП, kPa (Bonder A., Afdhal N., 2014)
F0	1,5-5,8	<7,0
F1	5,9-7,2	
F2	7,3-9,5	≥7,5
F3	9,6-12,5	≤10
F4	>12,5	≥14

(95% ДИ: 0,77-0,85), а специфичность 85% (95% ДИ: 0,82-0,88) с показателем диагностической точности (AUC) 0,90 (95% ДИ: 0,87-0,92).

Альтернативными неинвазивными инструментальными методиками определения фиброза печени можно считать акустическую импульсно-волновую (ARFI) эластографию и магнитно-резонансную эластографию (МРЭ).

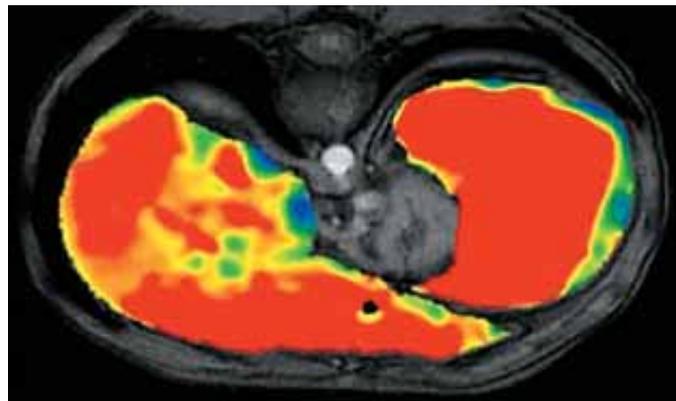
Преимуществом методики ARFI эластографии перед непрямой эластометрией является ее возможность интегрирования в конвенционную УЗ-систему экспертного класса с В-режимом. Ультразвуковой датчик продуцирует акустический импульс, который генерирует сдвиговые волны, которые распространяются в ткань печени. Скорость проникновения сдвиговых волн увеличивается с жесткостью ткани, и соответственно с тяжестью фиброза, и измеряется в метрах на секунду (м/сек). В исследовании на смешанной популяции пациентов с различными хроническими заболеваниями печени была продемонстрирована эквивалентная точность ARFI эластографии и непрямой эластометрии. У пациентов с МАЖБП показана высокая диагностическая точность ARFI эластографии при диагностике 3-й и 4-й стадии фиброза (AUROC = 0,97).

МРЭ также основана на принципе индукции сдвиговой волны в ткань печени и последующей регистрации ее отражения с формированием цветной эластограммы. Эластограмма отражает скорость движения волны и эластичность ткани печени, измеряемую в кПа (рис. 12). Пилотное исследование МРЭ на смешанной популяции пациентов с различными хроническими заболеваниями печени показало высокую чувствительность (98%) и специфичность (99%) при определении фиброза в случае, если показатель эластичности превышает пороговое значение в 2,93 кПа. Отдельно стоит отметить, что МРЭ является высокочувствительной методикой для дифференциации различных стадий фиброза печени (чувствительность 85,4%, специфичность 88,4%).

30

Рисунок 12.

МР-эластография пациента с фиброзом печени F3 (Torres D.M., Harrison S.A., 2015)



Биопсия печени

В связи с тем, что МАЖБП – это, прежде всего, морфологические изменения в печени, то базисом диагностики, казалось бы, должна являться биопсия органа. Однако вопрос о необходимости проведения биопсии печени всем пациентам с МАЖБП продолжает обсуждаться. Ряд специалистов придерживается мнения, что биопсия печени является «золотым» стандартом диагностики МАЖБП, так как этот метод позволяет установить наличие стеатоза печени и дать оценку воспалению, печеночно-клеточному повреждению и фиброзу. Тем не менее важно отметить, что биоптат представлен лишь ограниченным участком паренхимы печени, а поэтому трактовка патоморфологических данных может быть достаточно условна.

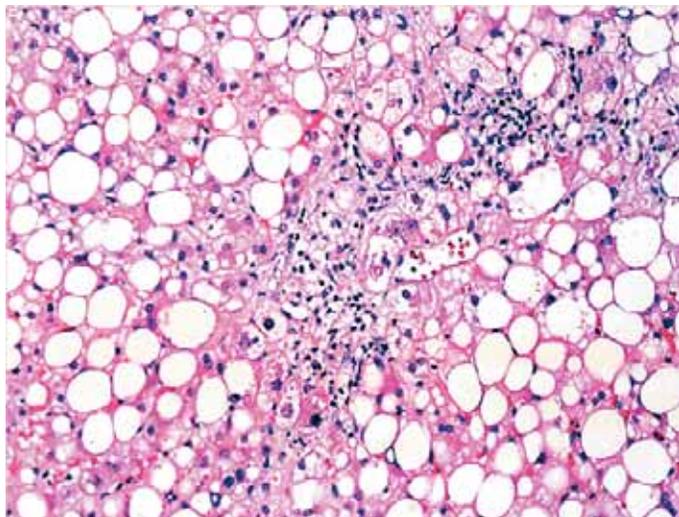
Гистологически при МАЖБП наблюдается макро-везикулярный стеатоз, баллонная дистрофия гепатоцитов с лобулярным воспалением и возможным присутствием телец Маллори. Патоморфологические изменения в гепатоците на начальной стадии заболевания представляют собой интрацитоплазматическое накопление ТГ в виде небольших вакуолей (липосом). На более поздних стадиях размер вакуолей увеличивается, что приводит к смещению ядра

31

клетки к периферии. При МАЖБП воспалительная реакция определяется мононуклеарно-нейтрофильными внутридольковыми инфильтратами (рис. 13). Баллонная дистрофия гепатоцитов и фиброз, как правило, преобладают в 3-й зоне печеночной доли. Фиброз печени в ранней стадии перипортальный и перисинусоидальный, который со временем трансформируется в «мостовидный» с образованием соединительнотканых септ. В случае исхода заболевания в цирроз печени баллонная дистрофия и стеатоз могут отсутствовать.

Рисунок 13.

Гистологический препарат печени пациента с МАЖБП (окраска гематоксилин и эозин, увеличение x100)



Для унифицирования различных патоморфологических маркеров МАЖБП были разработаны гистологические критерии. В клинической практике наиболее часто применяют индекс гистологической активности NAS (табл. 6). Количество баллов ≥ 5 , при наличии стеатоза и баллонной дистрофии гепатоцитов, принято считать достоверным диагностическим признаком стеатогепатита, однако у ряда пациентов возможно наличие стеатогепатита с более низким

уровнем баллов по данной шкале. Фиброз печени гистологически оценивается отдельно с дискриминацией на различные подтипы (табл. 7) (Kleiner D.E. et al., 2005). Для более точной гистологической оценки МАЖБП относительно недавно в практику была введена шкала гистологической активности SAF (табл. 8), представляющая собой дифференцированную гистологическую оценку стеатоза, активности воспаления и фиброза. При показателе активности воспаления $A \geq 2$ баллов диагноз стеатогепатита становится достоверным.

Таблица 6.

Индекс гистологической активности NAS (2005 г.)

Гистологический признак	Баллы	Интерпретация
Стеатоз	0	<5%
	1	5-33%
	2	34-66%
	3	>66%
Баллонная дистрофия	0	Отсутствует
	1	Небольшое количество гепатоцитов
	2	Большая часть гепатоцитов
Лобулярное воспаление	0	Отсутствует
	1	1-2 очага в поле зрения x200
	2	2-4 очагов поле зрения x200
	3	>4 очагов в поле зрения x200

Расчет активности (0-8 баллов):

0-2 балла: скорее всего не НАСГ

3-4 балла: промежуточный результат

5-8 баллов: скорее всего НАСГ

Таблица 7.

Гистологическая оценка фиброза печени при МАЖБП

Фиброз	Расшифровка
0	Отсутствует
1a	Слабовыраженный перисинусоидальный фиброз 3-й зоны
1b	Умеренный перисинусоидальный фиброз 3-й зоны
1c	Перипортальный/портальный фиброз
2	Перисинусоидальный и перипортальный/портальный фиброз
3	«Мостовидный» фиброз
4	Цирроз

Таблица 8.

Шкала гистологической активности SAF (2012 г.)

Стеатоз (S)	
S0	<5%
S1	5-33%
S2	34-66%
S3	>67%
Активность воспаления (A)	
A0	Рассчитывается по сумме баллов баллонной дистрофии (0: нормальные гепатоциты; 1: кластеры гепатоцитов с признаками баллонной дистрофии; 2: кластеры гепатоцитов с увеличенными клетками (≥2 раза) с признаками баллонной дистрофии и лобулярного воспаления (0: нет; 1: ≤2 очагов в поле зрения ×20; 2: >2 очагов в поле зрения ×20)
A1	
A2	
A3 (≥ 3 баллов)	
Фиброз (F)	
F0	Отсутствует
F1	Слабовыраженный и умеренный перисинусоидальный фиброз 3-й зоны или портальный фиброз
F2	Перисинусоидальный и перипортальный фиброз без «мостиков»
F3	«Мостовидный» фиброз
F4	Цирроз

Препятствием к широкому внедрению биопсии печени в клиническую практику является ее инвазивность, ассоциированная как с дискомфортом пациента, так и с потенциальной угрозой кровотечения (в силу особенностей кровоснабжения органа кровотечения могут быть достаточно обильными). Исходя из вышесказанного, биопсию печени следует рассматривать в трудных дифференциально-диагностических случаях как метод, дополняющий комплекс неинвазивных методов исследования.

Клинические индексы для предиктивной оценки стеатоза и фиброза печени

В настоящее время для предиктивной неинвазивной диагностики стеатоза и фиброза печени у пациентов с МАЖБП было предложено множество тестов/индексов, основанных на моделях соотношения рутинных клинических и лабораторных показателей пациента.

Для диагностики стеатоза был предложен тест NLFS (NAFLD liver fat score), который рассчитывается по формуле: $NLFS = -2,89 + 1,18 * \text{метаболический синдром (да = 1, нет = 0)} + 0,45 * \text{СД2 (да = 2, нет = 0)} + 0,15 * \text{инсулин (мЕд/л)} + 0,04 * \text{АСТ (Ед/л)} - 0,94 * \text{АСТ/АЛТ}$. В крупной когорте пациентов (470 человек) было показано, что значение NLFS $> -0,640$ свидетельствует в пользу МАЖБП с чувствительностью 86% и специфичностью 71% с точностью AUROC=0,86. Другой моделью оценки стеатоза является индекс HIS (Hepatic steatosis index), рассчитываемый по формуле: $HIS = 8 * (\text{АЛТ/АСТ отношение}) + \text{ИМТ} + 2$ (если женщина) + 2 (если имеется сахарный диабет). Пороговое значение HIS $> 36,0$ свидетельствует в пользу наличия стеатоза печени у пациента с чувствительностью 93,1% и специфичностью 92,4% с точностью AUROC=0,812. В недавнем клиническом исследовании при сравнении MPC с индексами NLFS и HIS была показана более низкая точность этих предиктивных моделей с показателем AUROC=0,70 и 0,79 соответственно.

Безусловно, данные индексы не могут заменить инструментальную диагностику стеатоза печени и биопсию, однако могут служить вспомогательными инструментами в трудных клинических ситуациях, а также в случае недавнего поступления пациента в стационар.

В рамках диагностики фиброза печени также было разработано несколько прогностических моделей, позволяющих произвести дискриминацию пациентов с выраженным фиброзом и циррозом (F3–F4). Наиболее известные индексы APRI, BARD, NFS и FIB-4 были валидированы на популяциях пациентов с МАЖБП, при этом наибольшая диагностическая точность при определении фиброза F3–F4 (AUROC≥0,80) была продемонстрирована последними тремя тестами (табл. 9). Эти простые тестовые модели для определения выраженного фиброза печени имеют хороший показатель отрицательной прогностической ценности (NPV) и, следовательно, с достаточной вероятностью могут исключить выра-

женный фиброз у больных с МАЖБП, которые имеют низкие баллы по этим индексам. Тем не менее показатель положительной прогностической ценности (PPV) для этих индексов является скромным (в пределах от 27 до 79%), поэтому для точной верификации фиброза печени у пациентов с высокими баллами необходимо проведение дополнительных исследований. Недавний метаанализ Mózes F.E. и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 37 исследований (n=5735), продемонстрировал, что показатель диагностической точности (AUROC) при выявлении выраженного фиброза у FIB-4 составляет 0,76, тогда как у NFS – 0,73.

Таблица 9.

Индексы для оценки фиброза печени у пациентов с МАЖБП

Шкала	Показатели	Расчет	Интерпретация
APRI	АСТ Количество тромбоцитов	$АСТ / (\text{верхний предел нормы АСТ}) * 100 / \text{тромбоциты} (10^9/л)$	Значение $>1,5$ свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,56 Значение $<0,3$ свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4
BARD	ИМТ АСТ/АЛТ СД 2-го типа	Сумма переменных: 1. ИМТ $\geq 28 = 1$ балл; 2. АСТ/АЛТ $\geq 0,8 = 2$ балла; 3. СД 2-го типа = 1 балл	Значение ≥ 2 свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,81 Значение 0-1 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4
NFS	Возраст Гипергликемия ИМТ Количество тромбоцитов Альбумин АСТ/АЛТ	$-1,675 + 0,037 * \text{возраст (лет)} + 0,094 * \text{ИМТ (кг/м}^2) + 1,13 * \text{гипергликемия или СД (да=1, нет=0)} + 0,99 * \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 * \text{тромбоциты} (x10^9/л) - 0,66 * \text{альбумин (г/дл)}$	Значение $>0,676$ свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,88 Значение $\leq 1,455$ свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4
FIB-4	Возраст АСТ АЛТ Количество тромбоцитов	$\text{Возраст} * \text{АСТ (Ед/л)} / \text{тромбоциты} (x10^9/л) * \sqrt{\text{АЛТ (Ед/л)}}$	Значение $>2,67$ свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,80 Значение $<1,3$ свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4

Лечение

Диетотерапия и модификация образа жизни

С учетом того, что МАЖБП сопряжена с целым рядом метаболических нарушений, современная терапия должна быть комплексной, направленной на коррекцию всех звеньев, вовлеченных в патологический процесс. Тем не менее на настоящий момент оптимальная терапия МАЖБП до сих пор не разработана. Большинство клинических исследований, завершённых к настоящему времени, оценивающих эффективность различных лечебных протоколов, к сожалению, имеют небольшую выборку пациентов, гетерогенные критерии включения и конечные точки, что затрудняет их сравнительный анализ и последующую систематизацию.

Согласно современным рекомендациям, диетотерапия и коррекция образа жизни являются базисной лечебной тактикой для пациентов с МАЖБП. При этом согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASL–EASD–EASO) (2016 г.), у пациентов с изолированным стеатозом диетотерапия и увеличение физической активности являются основной терапевтической тактикой, не требующей назначения фармакотерапии.

Снижение массы тела

Снижение массы тела – это краеугольный камень лечения МАЖБП. Однако практикующие врачи хорошо знают, насколько трудно привести пациентов, страдающих МАЖБП, к мысли о необходимости изменения пищевого рациона, а также стойко сформированных пищевых привычек. Как правило, пациенты с избыточной массой тела крайне негативно относятся к самой мысли об отказе от высококалорийной пищи и расширении физической активности. Помимо этого, у пациентов, склонных к избыточной массе тела, как правило, выявляются те или иные

расстройства пищевого поведения, требующие коррекции. Наиболее часто у пациентов с МАЖБП удается выделить следующие расстройства пищевого поведения: влечение к углеводам, синдром вечерней и ночной еды, синдром постоянной еды, пищевой гедонизм, а также синдром пищевых эксцессов. Трудность коррекции расстройств пищевого поведения заключается в том, что необходимо изменение пищевых привычек – определенных стереотипов, уже выработанных и закрепленных программ употребления пищи, которые «срабатывают» в стрессогенных условиях. В силу всего вышесказанного, существенную роль в попытках нормализации массы тела играет формирование мотивации пациента к похудению, которое занимает подчас от нескольких месяцев до нескольких лет и требует привлечения специалистов различных специальностей (диетолог, гастроэнтеролог, эндокринолог, медицинский психолог, врач ЛФК/физиотерапевт), работающих по единому алгоритму и по принципу преемственности.

Многочисленные исследования продемонстрировали, что снижение массы тела оказывает положительное влияние на течение МАЖБП. Метаанализ, объединивший результаты 8 рандомизированных исследований, продемонстрировал, что потеря веса на $\geq 5\%$ приводит к регрессу стеатоза печени, а снижение веса на $\geq 7\%$ необходимо для понижения индекса гистологической активности NAS. Недавно завершённое проспективное исследование на популяции пациентов с гистологически верифицированным стеатогепатитом продемонстрировало, что среди пациентов, которые потеряли $\geq 10\%$ массы тела, была отмечена значительно более высокая скорость регресса фиброза печени (63,2 против 9,1%, $p=0,001$), которая не зависела от метода потери веса. Базируясь на результатах вышеупомянутых исследований, Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) рекомендует снижение массы тела на 3-5% для достижения регресса стеатоза и более выраженное снижение массы тела (7-10%) для редукции процессов некровоспаления

в печени. В свою очередь, согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO у пациентов с избыточной массой тела или ожирением снижение массы тела на 7-10% является облигатным условием для клинически значимого регресса некровоспалительных изменений в печени.

Диетотерапия и ее структура

При достижении целевых значений снижения массы тела большинство диетических рекомендаций у пациентов с МАЖБП регламентируют целесообразность снижения калоража пищи на 500-1000 ккал в сочетании с увеличением регулярной физической нагрузки для достижения динамики снижения веса в 0,5-1 кг/нед. В рамках диетотерапии ожирения возможно применение диеты с низким содержанием жиров (<30% общей калорийности исходит от жиров), диеты с низким содержанием углеводов (<60 г углеводов в сутки), а также низкокалорийной диеты (800-1500 ккал/сут). Метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований не выявил достоверных различий в эффективности между этими тремя типами диет. Использование очень низкокалорийной диеты (<500 ккал/сут) не рекомендуется у пациентов с МАЖБП, т.к. активирует воспаление и фиброгенез в печени, несмотря на редукцию стеатоза.

Для пациентов с МАЖБП наиболее благоприятен средиземноморский тип питания: потребление большого количества фруктов (с учетом их калорийности и содержания простых углеводов), овощей, рыбы, ограничение потребления жирного «красного» мяса. Отечественные исследователи также подчеркивают важность увеличения доли пищевых волокон в рационе таких пациентов, что обусловлено их разнообразными, в том числе и метаболически значимыми эффектами. В настоящее время в современной диетологии в рамках терапии избыточной массы тела происходит смещение фокуса от роли соотношения нутриентов пищи и функциональных ингредиентов в сторону целой диеты и нормализации пищевого поведения. В первую очередь акцент делается на удовлетворяющих пациента порциях пищи, но с меньшей

энергетической ценностью, при этом богатой нутриентами, что позволяет не только наиболее комфортно модифицировать рацион, но и придерживаться его длительное время. Учитывая негативную роль пищевой соли, фруктозы и насыщенных жиров у пациентов с МАЖБП рекомендуется ограничение их потребления. Примерный дневной рацион, рекомендуемый пациентам с МАЖБП, представлен в таблице 10*.

Таблица 10.

Вариант суточного рациона, рекомендуемый пациентам с МАЖБП

Прием пищи	Наименование продуктов и блюдо
Завтрак	<u>Овсянка с фруктами и орехами</u> Овсяные хлопья (35 г) + 1 столовая ложка любых отрубей – накануне залить кефиром 2,5% жирности (100 мл) + добавить среднее тертое зеленое яблоко + 2 средние кураги (кусочками) + 10 г миндальных орехов Натуральный кофе
Первый промежуточный прием	<u>Бутерброд с цельнозерновым хлебом</u> Кусочек цельнозернового хлеба (25 г) + салатные листья (по вкусу) + сыр моцарелла (30 г) + ломтики свежего помидора (по вкусу) Чай
Обед	<u>Запеченная рыба с овощами и бурый рисом</u> Кусочек запеченной на гриле форели со специями и соком лимона (120-140 г) Запеченные на гриле овощи с 1 чайной ложкой оливкового масла (брокколи, цукини, перец, томат, баклажан) (180-200 г) Отварной бурый рис (35-50 г)
Второй промежуточный прием	<u>Творожно-ягодный салат</u> Творог 2% жирности 100-120 г + любые свежие ягоды, например, клубника, малина (100-150 г) + натуральный белый йогурт для заправки до 4,0% жира (1 столовая ложка) Натуральный кофе 200 мл
Ужин	<u>Салат из свежих овощей с сыром фета</u> Томат + огурец + листья рукколы + свежий перец + редис + белый рассольный сыр фета** кубиками (35 г) – заправить оливковым маслом (1 чайная ложка). Примерная порция салата – 250-300 г **перед подачей на стол замочить в молоке для удаления избыточного количества поваренной соли

* Представленный примерный рацион рассчитан для взрослого пациента с МАЖБП с умеренным избытком массы тела. Более точный вес и объем порций должен определяться для каждого пациента индивидуально

Регулярная физическая активность

Помимо диетотерапии пациентам с МАЖБП необходимо увеличение регулярной физической активности. Гиподинамия является фактором риска развития ожирения, инсулинорезистентности, метаболического синдрома и МАЖБП. Больным МАЖБП показаны умеренные аэробные нагрузки длительностью 150-200 минут в неделю (ходьба в среднем темпе, плавание, езда на велосипеде). Регулярная физическая активность позволяет добиться редукции висцерального ожирения, уменьшения уровня ТГ и концентрации свободных жирных кислот в плазме крови, а также уменьшения инсулинорезистентности. Помимо аэробных, силовые тренировки также успешно позволяют добиться регресса массы тела и улучшения гистологической картины печени. Один из последних метаанализов Wang S.T. и соавт. (2020 г.) показал, что регулярная физическая активность у пациентов с МАЖБП способствует снижению АЛТ (стандартизированная разность средних (СРС): -0,17; 95% ДИ: -0,30 до -0,05), АСТ (СРС: -0,25; 95% ДИ: -0,38 до -0,13), ГГТП (СРС: -0,22; 95% ДИ: -0,36 до -0,08), общего холестерина (СРС: -0,22; 95% ДИ: -0,34 до -0,09), ТГ (СРС: -0,18; 95% ДИ: -0,31 до -0,06) и ХС ЛПНП (СРС: -0,26; 95% ДИ: -0,39 до -0,13).

Наилучший эффект при терапии МАЖБП достигается при комбинировании гипокалорийной диеты с физическими упражнениями. Согласно результатам небольшого рандомизированного исследования (n=31) при соблюдении в течение 4 недель гипокалорийной диеты, систематических аэробных физических упражнений (тренировки 3 раза в неделю длительностью 45-60 минут каждая), у пациентов с МАЖБП через год было выявлено значительное улучшение гистологической картины, а также снижение степени висцерального ожирения (на 12%), уменьшение уровня ТГ в печени (на 21%) и свободных жирных кислот в плазме крови.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Актуальность включения в диетотерапию пациентов с МАЖБП омега-3 полиненасыщенных жир-

ных кислот (ПНЖК) остается дискуссионной. На сегодняшний день еще не проведено проспективных работ в этом направлении, однако метаанализ 9 ретроспективных исследований (335 пациентов) показал, что добавление в рацион омега-3 ПНЖК способствует регрессии стеатоза печени, хотя гистологически подтвержденных данных к настоящему моменту получено не было. Последний метаанализ Lee С.Н. и соавт. (2020 г.), обобщивший результаты 22 РКИ (1366), показал, что использование омега-3 ПНЖК значительно снижает жировую дистрофию печени (ОР: 1,52; 95% ДИ: 1,09-2,13), а также приводит к регрессу уровня ТГ (стандартизованная разность средних (СРС: -28,57; 95% ДИ: -40,81 до -16,33) и общего холестерина (СРС: -7,82; 95% ДИ: -14,86 до -0,79) в сыворотке крови.

Кофе

В крупных ретроспективных исследованиях было показано, что регулярное употребление кофе ведет к снижению риска развития фиброза печени у лиц с алкогольной болезнью печени и хроническим гепатитом С. Недавнее проспективное кросс-секционное исследование свидетельствует об аналогичном положительном эффекте у пациентов с МАЖБП. В одном из ранних метаанализов было показано, что риск развития МАЖБП значительно ниже у лиц, регулярно употребляющих кофе (ОШ 0,71; 95% ДИ: 0,60-0,85). Последний метаанализ Nayat U. и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 11 исследований, подтвердил эти данные (ОШ 0,77; 95% ДИ: 0,60-0,98) и продемонстрировал, что риск фиброза печени у пациентов, регулярно употребляющих кофе, значительно ниже (ОШ 0,68; 95% ДИ: 0,68-0,79). При употреблении других кофеинсодержащих продуктов и декофеинизированного кофе подобных закономерностей обнаружено не было.

Пищевые волокна (псиллиум)

Практически все современные диеты, включая коммерческие, рекомендуют прием большого количества пищевых волокон (20-30 г в сутки). Однако важно отметить, что продукты, имеющие высокое

содержание пищевых волокон, все равно содержат дополнительные калории за счет других компонентов, что требует углубленного учета калорийности рациона при составлении плана диетотерапии. В этой связи целесообразно применение псиллиума (Мукофальк) как оптимального волокно-пищевого модификатора в программах снижения веса, т.к. этот препарат обладает минимальной калорийностью (0,1 ккал/100 г) и на 100% состоит из мягких пищевых волокон. Важно отметить, что псиллиум характеризуется высокой способностью связывать воду. Так, 1 грамм псиллиума связывает 40 мл в воды, а 1 пакетик Мукофалька связывает 150-200 мл воды.

При приеме псиллиума перед основными приемами пищи, он увеличивает время пребывания пищи в желудке, объем пищи и тем самым снижает калорийность питания, необходимого для поддержания пищевого комфорта. Другой механизм действия псиллиума при ожирении – адсорбция части жиров и холестерина из пищи. По данным НИИ диетологии и диетотерапии (г. Самара), включение в терапию пациентов с ожирением препарата Мукофальк потенцирует эффект снижения избыточной массы тела. Эти данные были подтверждены в работе Комиссаренко И.А. и соавт., показавшей тенденцию к регрессии ИМТ у пациентов с ожирением, принимающих псиллиум в течение 18 мес. Наиболее значимым, в среднем на 11,6% (с 32,7±1,9 до 28,9±0,087 кг/м²), и статистически достоверным уменьшение ИМТ было в группе больных, у которых он изначально составлял 30-34,9 кг/м². В нашем собственном исследовании включение псиллиума в дополнение к диете и физическим нагрузкам у больных с ожирением и МАЖБП приводило к более выраженному снижению массы тела у таких пациентов, тогда как включение в схему терапии препаратов лактулозы не давало подобного дополнительного эффекта (рис. 14).

Терапия псиллиумом положительно влияет на углеводный обмен, что особенно актуально в рамках терапии пациентов с МАЖБП. Прием псиллиума уменьшает набор веса и увеличивает чувствитель-

Рисунок 14.

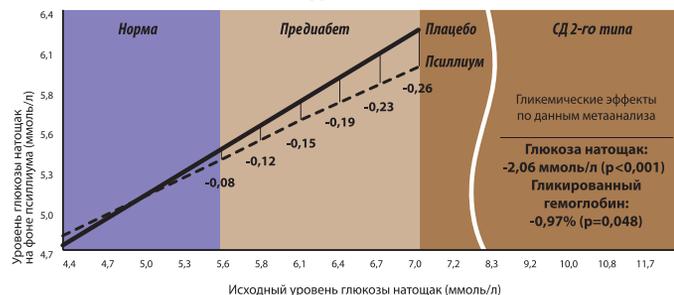
Относительное снижение массы тела через 6 месяцев терапии у пациентов с ожирением и МАЖБП (Маевская Е.А. и др., 2016)



ность к инсулину при СД 2-го типа и ожирении. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании назначение 10 г псиллиума в день (3 пакетика Мукофалька) в течение 8 недель приводило к достоверному снижению уровня глюкозы в крови на 11% по сравнению с плацебо. Более того, в недавно опубликованном метаанализе было продемонстрировано, что длительный прием псиллиума оказывает существенное положительное влияние на показатели уровня глюкозы натощак в среднем на 2,06 ммоль/л (-37,0 мг/дл; $p < 0,001$) и гликированного гемоглобина почти на 1% (-0,97% (-10,6 ммоль/моль); $p = 0,048$) у пациентов с СД 2-го типа (рис. 15). Аналогичная тенденция была выявлена и у лиц с предиабетом, хотя абсолютное снижение в этом случае было менее выражено. Важно отметить, что у лиц

Рисунок 15.

Влияние псиллиума на уровень глюкозы у лиц с эугликемией, предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа по данным метаанализа 35 исследований (Gibb R.D. et al., 2015)



с эугликемией псиллиум не приводит к снижению уровня глюкозы.

Отдельно стоит отметить, что для Мукофалька свойственен эффект снижения уровня холестерина и его атерогенной фракции ЛПНП, если они исходно повышены. Механизм снижения холестерина в сыворотке крови и нормализации липидного обмена связан с адсорбцией в кишечнике жиров, желчных кислот и холестерина. При приеме Мукофалька в тонкой кишке гель-формирующая фракция псиллиума связывает желчные кислоты. В результате снижается их реабсорбция и увеличивается их экскреция с калом, что в свою очередь приводит к снижению уровня холестерина в крови.

Таким образом, согласно современным клиническим рекомендациям, диетотерапия и коррекция образа жизни являются базисной лечебной тактикой для пациентов с МАЖБП, вне зависимости от клинической

Таблица 11.

Методы коррекции образа жизни и диеты в рамках терапии пациентов с МАЖБП: сводные данные

Методика	Рекомендации
Снижение массы тела	Снижение массы тела на 3-5% приводит к регрессу стеатоза печени Снижение массы тела на 7% и более приводит к понижению индекса гистологической активности NAS Снижение массы тела на 10% и более приводит к регрессу фиброза печени
Диета	Снижение калоража пищи на 500-1000 ккал Ограничение потребления пищевой соли, фруктозы и насыщенных жиров Наилучший эффект наблюдается при совмещении с физическими упражнениями
Повышение физической активности	Умеренные аэробные или анаэробные нагрузки длительностью не менее 150 минут в неделю приводят к регрессу стеатоза печени и уменьшению инсулинорезистентности
Применение омега-3 ПНЖК	Длительный курсовой прием приводит к регрессу стеатоза печени и снижению риска сердечно-сосудистых осложнений
Потребление кофе	Регулярное потребление приводит к снижению риска развития фиброза печени
Применение пищевых волокон (псиллиум)	Включение в диетотерапию приводит к регрессу массы тела, а также оказывает гипогликемическое и гипохолестеринемическое действие

формы заболевания. Снижение массы тела на 7-10% является облигатным условием для клинически значимого регресса некрвоспалительных изменений в печени. Наилучший эффект при терапии МАЖБП достигается при комбинировании гипокалорийной диеты с физическими упражнениями (табл. 11).

Фармакотерапия

Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO, фармакотерапия должна назначаться пациентам с НАСГ, особенно лицам с выраженным фиброзом печени ($\geq F2$). В рекомендациях AASLD эта подгруппа пациентов также относится к приоритетной для назначения фармакотерапии. Пациентам с менее выраженной формой МАЖБП, однако наличием маркеров, способствующих прогрессии заболевания (сахарный диабет, метаболический синдром, устойчивым повышением АЛТ), также может потребоваться назначение фармакотерапии. Фармакотерапия МАЖБП должна быть направлена на коррекцию инсулинорезистентности, улучшение функции печени и сни-

Таблица 12.

Фармакотерапия пациентов с МАЖБП: сводные данные

Метод лечения	Эффект	Комментарии
Пиоглитазон (30-45 мг/сутки)	Положительная гистологическая динамика при применении от 6 месяцев до 2 лет; уменьшение инсулинорезистентности	Неблагоприятный профиль безопасности при длительном приеме
Витамин E (800 мг/сутки)	Положительная гистологическая динамика при длительном приеме препарата	Необходимы дальнейшие исследования. Неблагоприятный профиль безопасности при длительном приеме
Урсодезоксихолевая кислота (15 мг/кг/сутки)	Улучшение функции печени; положительная гистологическая динамика; нормализация маркеров гликемического и липидного статуса	Наибольшая эффективность достигается при комбинированной терапии
Статины	Снижают риск сердечно-сосудистых осложнений и ассоциированной с ними смертности	Безопасны у пациентов с МАЖБП

жение риска ассоциированных сердечно-сосудистых осложнений (табл. 12).

С учетом того, что на сегодняшний день отсутствует медикаментозный стандарт лечения пациентов с МАЖБП, выбор препарата должен осуществляться с учетом имеющихся данных по эффективности (противовоспалительное/цитопротективное и антифибротическое действия) и безопасности использования. При этом, учитывая частое сочетание МАЖБП с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа, у препарата должно быть нейтральное, а лучше положительное влияние на углеводный или липидный обмена.

Инсулиносенситайзеры

Прямая взаимосвязь между гиперинсулинемией и развитием МАЖБП обуславливает целесообразность использования ряда гипогликемических средств, влияющих на инсулинорезистентность: бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (пиоглитазон).

В пилотных исследованиях было показано, что метформин снижает инсулинорезистентность, выраженность стеатоза печени и гепатомегалию у пациентов с МАЖБП. Однако отдаленные результаты терапии метформином при стеатогепатите оказались неудовлетворительными в отношении воспалительных и фибротических изменений в печени, и в настоящее время применение этого препарата в рамках лечения МАЖБП не рассматривается.

Применение пиоглитазона ассоциировано с широким спектром метаболических изменений у пациентов с МАЖБП, включая повышение чувствительности жировой, мышечной и печеночной тканей к инсулину, уменьшение уровня ТГ, повышение экспрессии транспортеров глюкозы. По данным нескольких РКИ, проведенных к настоящему времени, терапия пиоглитазоном у пациентов с МАЖБП в дозе 30-45 мг/сут приводила к регрессу синдрома цитолиза, стеатоза и инсулинорезистентности, а также приводила к нормализации гистологической картины

по сравнению с плацебо. Недавно завершённое РКИ с периодом проспективного наблюдения 18 месяцев подтвердило стабильные отдаленные результаты терапии пиоглитазоном в дозе 45 мг/сут у пациентов с НАСГ, выражающиеся в нормализации гистологических маркеров заболевания. Тем не менее стоит отметить, что при длительном применении данный препарат обладает субоптимальным профилем безопасности. Так, согласно метаанализу Alam F. et al. (2019 г.) прием пиоглитазона достоверно связан с увеличением массы тела (взвешенная разность средних (BPC 2,06 кг; 95% ДИ: 1,11-3,01) и риском развития отеков (ОР 2,21; 95% ДИ: 1,48-3,31). Последний метаанализ Lian J. и Fu J. (2021 г.), обобщивший результаты 4 исследований на популяции пациентов с МАЖБП и предиабетом / сахарным диабетом 2-го типа, показал, что применение пиоглитазона способствовало значимому регрессу стеатоза печени и степени воспаления, однако не оказывало достоверного влияния на фиброз.

Витамин Е

Терапия витамином Е (800 мг/сутки) приводит к положительной динамике печеночных трансаминаз, а также положительно влияет на гистологическую картину у пациентов с НАСГ без сочетанного сахарного диабета. В одном из метаанализов, обобщивших результаты 2 РКИ, было показано, что терапия витамином Е у пациентов с НАСГ приводит к регрессу стеатоза (BPC $-0,60$; 95% ДИ: от $-0,85$ до $-0,35$, $p < 0,0001$) лобулярного воспаления (BPC $-0,40$; 95% ДИ: от $-0,61$ до $-0,20$, $p = 0,0001$) и баллонной дистрофии (BPC $-0,30$; 95% ДИ: от $-0,54$ до $-0,07$, $p = 0,01$). Тем не менее, согласно последним американским рекомендациям (AASLD, 2018 г.), витамин Е в настоящее время не рекомендован для лечения НАСГ у пациентов с сахарным диабетом любого типа, НАСГ, не подтвержденного биопсией, и НАСГ на стадии цирроза или при криптогенном циррозе. Данная рекомендация вполне обоснована ввиду отсутствия крупных исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения витамина Е в перечисленных

популяциях пациентов. Помимо этого, существуют литературные данные, демонстрирующие, что длительное применение витамина Е в высоких терапевтических дозах сопряжено с повышением риска развития геморрагического инсульта, рака простаты и общей летальности в популяции.

Урсодезоксихолевая кислота

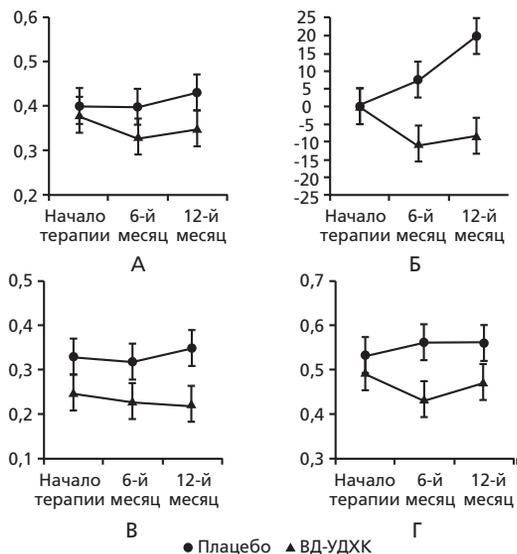
С целью уменьшения степени повреждения печени и регресса иммуновоспалительного компонента в рамках терапии МАЖБП целесообразно использовать урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). УДХК – естественная гидрофильная нецитотоксичная желчная кислота, которая присутствует в норме в составе желчи и занимает 3-5% пула желчных кислот. Как компонент медвежьей желчи, УДХК применялась еще в древнем Китае для лечения заболеваний желудка, кишечника и печени. На сегодняшний день расшифрованы различные эффекты УДХК, являющиеся базисом для применения данного препарата для пациентов с различными формами МАЖБП. УДХК обладает цитопротективным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим, и антифибротическим эффектами.

Цитопротективный эффект определяется способностью УДХК встраиваться в фосфолипидный слой плазмолеммы, делая ее устойчивей по отношению к повреждающим факторам (гидрофобные желчные кислоты, токсические продукты метаболизма этанола). Антиапоптотический эффект УДХК связан с угнетением митохондриального пути апоптоза за счет блокировки высвобождения митохондриального цитохрома С в цитозоль клетки и последующего образования апоптосомы. Иммуномодулирующее действие УДХК основано на снижении синтеза ряда провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6; TNF α , IFN γ). В ряде экспериментальных моделей были также установлены антиоксидантный и антифибротический эффект УДХК, однако более точные механизмы данных процессов продолжают обсуждаться.

На текущий момент УДХК обладает самой широкой доказательной базой при терапии МАЖБП

среди других гепатопротекторных препаратов. Систематический обзор 12 РКИ (7 исследований – монотерапия УДХК, 5 – комбинация с другими препаратами; всего 1160 пациентов) продемонстрировал, что монотерапия УДХК вела к улучшению функции печени в 5 исследованиях и уменьшала выраженность стеатоза и фиброза в двух. В свою очередь все 5 исследований, в которых оценивалась эффективность комбинации УДХК с другими препаратами, продемонстрировали существенное улучшение функциональных печеночных показателей, при этом в двух из них констатировано уменьшение стеатоза и некровоспаления по данным гистологии. Важно отметить, что применение высоких доз УДХК (28-30 мг/кг) при МАЖБП способствует

Рисунок 16.
Уменьшение прогрессирования фиброза печени по данным FibroTest у пациентов с МАЖБП в динамике на фоне применения УДХК (Ratziu V. et al., 2011)



Изменения значений FibroTest во время терапии:
 А – абсолютное среднее изменение; Б – относительное среднее изменение;
 В – абсолютное среднее изменение у пациентов с фиброзом на этапе отбора;
 Г – абсолютное среднее изменение у пациентов без фиброза на этапе отбора.

уменьшению прогрессирования фиброза печени в динамике (рис. 16). Таким образом, назначение гепатопротективной терапии с применением УДХК у пациентов с МАЖБП целесообразно в рамках нормализации печеночных ферментов и в целях регресса фиброза. Помимо этого, последние мета-анализы Sánchez-García A. и соавт. (2018 г.), а также Simental-Mendía L.E. и соавт. (2019 г.) свидетельствуют, что использование УДХК достоверно способствует нормализации маркеров гликемического статуса (глюкоза, гликированный гемоглобин и инсулин) и снижению общего холестерина, что важно в рамках оптимальной модели лечения МАЖБП. Длительность терапии УДХК должна определяться изначальной степенью воспалительно-некротических и фиброзных изменений в печени (рис. 17). При этом в ряде клинических случаев применение УДХК оправдано и у пациентов на стадии стеатоза печени без цитолитического синдрома. В частности, такая тактика обоснована при наличии сопутствующей билиарной дисфункции, билиарном сладже, а также для профилактики желчекаменной болезни (ЖКБ) на этапе снижения веса (когда риск камнеобразования возрастает) (табл. 13).

Рисунок 17.
В каких случаях требуется назначить гепатопротективный препарат у пациентов с МАЖБП: общий подход

СТЕПЕНЬ ВОСПАЛЕНИЯ И НЕКРОЗА	ВЫСОКАЯ	<ul style="list-style-type: none"> Терапия до нормализации печеночных ферментов – от 1 до 3 мес. Для профилактики фиброза при наличии метасиндрома – 6-12 мес. и более 	Терапия до нормализации печеночных ферментов и регресса фиброза, длительно – 6-12 мес. и более
	НИЗКАЯ	<ul style="list-style-type: none"> Наблюдение при отсутствии метасиндрома УДХК при сопутствующей билиарной патологии Возможно для профилактики фиброза при наличии метасиндрома 	Терапия с оценкой регресса фиброза, длительно – 6-12 мес. и более
		F0-2	F3-4
		СТЕПЕНЬ ФИБРОЗА	

Таблица 13.

Тактика применения УДХК при МАЖБП

Клиническая ситуация	Биомаркеры	Режим УДХК, комментарии
МАЖБП без цитолиза		
Простой стеатоз, нет метаболического синдрома, нет фиброза, нет холестаза	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при УЗИ	Требуется только при сопутствующей билиарной дисфункции, билиарном сладже или для профилактики ЖКБ на этапе снижения веса Нет точек приложения препарата при жировой дистрофии без воспаления и фиброза УДХК улучшает реологию желчи, курсовое лечение 10 мг/кг на ночь – лечение сладжа 5 мг/кг на ночь – профилактика ЖКБ
Простой стеатоз на фоне метаболического синдрома, нет фиброза, нет холестаза	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при УЗИ, СД ± АГ ± гиперхолестеринемия	Потенциальный антифибротический эффект Гипохолестеринемическое действие Лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении веса 10-15 мг/кг дробно в течение дня – профилактика фиброза 10 мг/кг на ночь – лечение сладжа 5 мг/кг на ночь – профилактика ЖКБ
МАЖБП с цитолизом/фиброзом		
НАСГ + метаболический синдром, нет фиброза, нет холестаза	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при УЗИ, цитолиз, фиброз F0; СД ± АГ ± гиперхолестеринемия	Контроль цитолиза в составе комплексной терапии Потенциальный антифибротический эффект Гипохолестеринемическое действие Лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении веса 10-15 мг/кг дробно в течение дня – цитолиз + профилактика фиброза 10 мг/кг на ночь – лечение сладжа 5 мг/кг на ночь – профилактика ЖКБ
МАЖБП / НАСГ с любым фиброзом, особенно F3–F4 по METAVIR	-/- ± холестаза + Фиброз печени F1–F4 (эластография, фибротест, APRI и тп)	Контроль цитолиза/холестаза Доказанный антифибротический эффект Гипохолестеринемическое действие Лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении веса 10-15 мг/кг дробно в течение дня – контроль/регресс фиброза – длительный прием: при сопутствующем сладже 2/3 суточной дозы принимать на ночь

К настоящему времени на фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в России, является референтный для Евросоюза и Российской Федерации препарат Урсофальк (Германия). Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. По данным исследований, применение Урсофалька обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и в печени, чем некоторые аналоги, произведенные в ЕС и Японии (рис. 18). Чем выше концентрация УДХК в печени и желчи, тем выше эффективность терапии: возможно применение меньших доз препарата, а также отмечается более быстрое наступление клинического эффекта. Преимущество в эффективности Урсофалька перед другими препаратами УДХК, представленными в Российской Федерации, было продемонстрировано в недавнем исследовании, оценивающем динамику растворения билиарного сладжа. Так, спустя 3 месяца наблюдения эффективность элиминации сладжа при применении Урсофалька составила 43%, Рисунок 18.

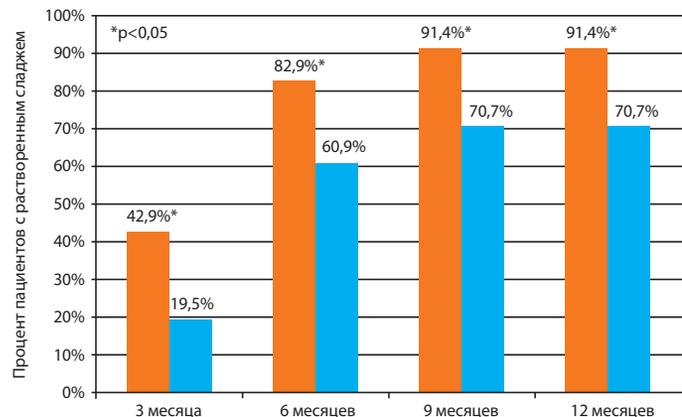
Концентрация УДХК в желчи при использовании биоэквивалентных препаратов различных производителей в дозе 15 мг/кг/сут (Лоранская И.Д., 2013)



что было в два раза выше, чем при использовании других препаратов УДХК со статистической значимостью. При этом достоверная разница в эффективности между препаратами сохранялась на протяжении всего времени наблюдения (до 12 месяцев включительно) (рис. 19).

Рисунок 19.

Эффективность референтного препарата Урсофальк в развитии билиарного сладжа (Хлынов И.Б. и др., 2019)



* $p < 0,05$
 Дозы Урсофалька и других УДХК – 10 мг/кг в день

Гиполипидемические препараты

Коррекция липидного профиля у пациентов с МАЖБП является важным звеном терапии, так как снижает риск развития сердечно-сосудистой патологии и ассоциированную с ней смертность. Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO и AASLD, статины могут быть использованы в рамках терапии МАЖБП для коррекции ассоциированной дислипидемии и снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При этом статины не оказывают положительного или отрицательного влияния на состояние печени.

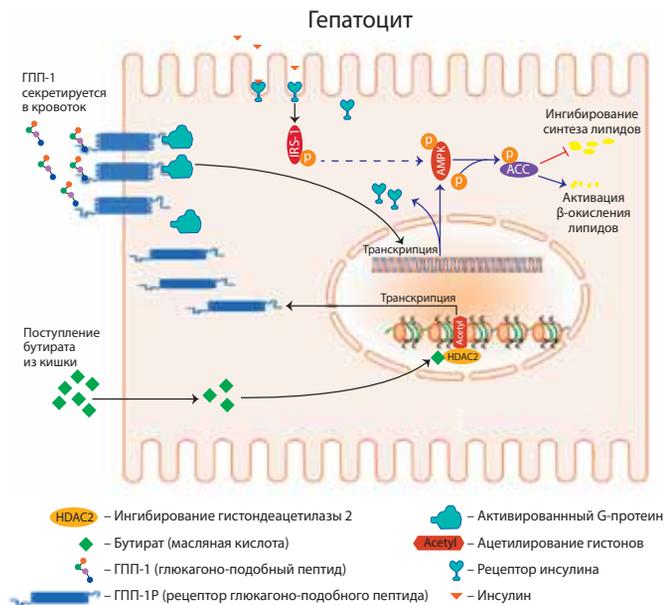
Другое гиполипидемическое средство – эзетимиб – продемонстрировало обнадеживающие результаты в экспериментальных моделях МАЖБП, од-

нако в клинических исследованиях были получены достаточно гетерогенные данные. Согласно метаанализу Nakade Y. и соавт. (2017 г.), обобщившему результаты 6 контролируемых исследований, терапия эзетимибом значительно снижала уровни АСТ, АЛТ, ГГТП, а также приводила к регрессу стеатоза печени, однако не влияла на некровоспалительные процессы в печени и фиброз. Последний метаанализ Lee H.Y. и соавт. (2019 г.) показал, что терапия эзетимибом способствовала значительному снижению индекса гистологической активности NAS (CPC: –0,30; 95% ДИ: –0,57 до –0,03).

Масляная кислота

Число данных об ассоциации МАЖБП и дисбиотических нарушений кишечника неуклонно растет, что подтверждается зафиксированным более высоким уровнем плазменного бактериального липополисахарида у данной группы пациентов. Один из предполагаемых механизмов связан с повышенной проницаемостью кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов и альтерации муцинового слоя преэпителиальной защиты, что ведет к нарушению проницаемости кишечного барьера, служа морфологическим субстратом для трансколяции бактерий и эндотоксинов, инициируя эндотоксемию. В метагеномном исследовании на популяции пациентов с сахарным диабетом 2-го типа было показано, что одним из путей, увеличивающих кишечную проницаемость, является снижение метаболической активности бутират-продуцирующих бактерий. К сожалению, тактика применения бифидо- и лактосодержащих пробиотических препаратов не обладает потенциалом к восстановлению бутират-продуцирующей микрофлоры. Таким образом, для достижения вышеописанной цели имеет смысл применение у данной категории пациентов препаратов масляной кислоты и инулина (Закофальк). К настоящему времени было показано, что масляная кислота играет важную роль в поддержании барьерной функции слизистой кишечника. В экспериментальных исследованиях было показано, что бутират стимулирует

Рисунок 20. Возможный механизм влияния масляной кислоты на снижение прогрессирования НАЖБП (Zhou D. et al., 2017)



продукцию защитного муцина (MUC2) и увеличивает экспрессию TFF3, обладающего способностью стабилизировать слизистый барьер и повышать репаративный потенциал слизистой. Помимо этого, было показано, что масляная кислота способствует восстановлению плотных контактов клеток и снижает бактериальную транслокацию в подслизистый слой на животных моделях.

Протективное действие бутирата в отношении развития и прогрессирования НАЖБП и НАСГ продемонстрировано исследованиями на животных моделях. У мышей с НАСГ индуцированным дефицитом метионина-холина, получавших бутират натрия в течение 6 недель, отмечено существенное снижение повреждения гепатоцитов, прогрессирования фиброза печени, провоспалительных цитокинов, улучшение функции кишечного барьера.

Также показано, что бутират улучшает печеночную чувствительность к ГПП-1 и предотвращает прогрессирование НАЖБП. Еще одной возможной мишенью бутирата являются митохондрии гепатоцитов, путем активации окисления жирных кислот, уменьшающей накопление жира и подавления воспаления – снижение провоспалительных факторов (MCP-1, ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИФН-гамма) и увеличение противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10).

Бариатрическая хирургия

При неэффективности консервативных методов лечения ожирения (диетотерапия и физические нагрузки) следует рассмотреть актуальность применения бариатрических хирургических вмешательств (резекция желудка с формированием анастомоза по Ру, бандажирование желудка, рукавная гастропластика, желудочное шунтирование (Sleeve), билиопанкреатическое шунтирование). В современной клинической практике данные методы уже достаточно изучены и продемонстрировали свою эффективность, однако остаются альтернативными и главным образом используются у лиц с морбидным ожирением (ИМТ >40 кг/м²). В рамках лечения МАЖБП применение бариатрических хирургических вмешательств положительно влияет на морфоструктурные компоненты заболевания, приводя к регрессу гистологических признаков НАСГ у 85% пациентов и фиброза печени у 34%. Последний метаанализ Fakhry T.K. и соавт. (2019 г.) в этом направлении, обобщивший результаты 21 исследования, продемонстрировал, что выполнение бариатрических операций у лиц с МАЖБП приводит к регрессу стеатоза у 88% пациентов (95% ДИ: 80-94), стеатогепатита – у 59% (95% ДИ: 38-78), а фиброза – у 30% (95% ДИ: 21-41).

Важно отметить, что после бариатрического вмешательства многократно возрастает риск камнеобразования в желчном пузыре, что требует применения УДХК в качестве метода профилактики. Согласно рекомендациям EASL (2016 г.), в ситуациях, которые связаны с быстрой потерей веса (напри-

мер, при очень низкокалорийной диете, бариатрической хирургии), временный прием УДХК (по крайней мере, 500 мг/сут) может быть рекомендован до стабилизации массы тела. Достаточно иллюстративным являются результаты недавнего метаанализа Magouliotis D.E. и соавт. (2017 г.), в котором было показано, что использование УДХК у лиц, перенесших бариатрические операции, значительно профилактировало процесс камнеобразования (ОШ: 0,25; 95% ДИ: 0,17-0,38; $p < 0,00001$).

Литература

1. Андреев Д.Н., Маевская Е.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Диетотерапия как приоритетная тактика лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Врач.* 2017; 7: 2-6.
2. Андреев Д.Н. Новые подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011; 8: 102-104.
3. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач.* 2017; 2: 12-18.
4. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор европейских рекомендаций 2016 года. *Consilium Medicum.* 2017; 8: 8-13.
5. Ардатская М.Д. Клиническое применение пищевых волокон: Методическое пособие. М.: 4 ТЕ Арт, 2010.
6. Баева Т.А., Андреев Д.Н., Миронова Е.М., Дичева Д.Т. Асцит: дифференциальная диагностика и лечение. *Справочник поликлинического врача.* 2016; 2: 28-30.
7. Бакулин И.Г., Абациева М.П. Неинвазивные методы в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация.* 2017; 20(2): 107-112.
8. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В. и др. Сахарный диабет и МАЖБП: грани сопряженности. *Терапевтический архив.* 2017; 89(2): 59-65.
9. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *КПГГ.* 2010; 1: 3-10.
10. 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.
11. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *РЖГГК.* 2015; 6: 31-41.
12. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016; 2: 24-42.
13. Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени в современной клинической практике. *Справочник поликлинического врача.* 2016; 3: 29-32.
14. Лоранская И.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта. М., 2013.
15. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Пенкина Т.В. Урсодезоксихолевая кислота в терапии алкогольной болезни печени. *Врач.* 2012; 10: 52-55.
16. Маев И.В., Дичева Д.Т., Лебедева Е.Г., Андреев Д.Н. Возможности терапии неалкогольного стеатогепатита. *Врач.* 2012; 5: 53-56.
17. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени. Пособие для врачей. М.: Форте принт. 2014.
18. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* 2012; 2: 36-39.
19. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Абдурахманов Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив.* 2014; 86(4): 108-116.
20. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гречко А.В., Пенкина Т.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник МВД.* 2012; 6: 35-40.
21. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Алкогольная болезнь печени с позиций современной медицины. М., 2017.
22. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени. М., 2017.
23. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Клиническая гепатология: алгоритмы диагностики и лечения. М., 2019.
24. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. М., 2020.
25. Маев И.В., Гегель Н.В., Дичева Д.Т. и др. Расстройства пищевого поведения в свете клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium medicum.* 2016; 8: 59-63.
26. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum.* 2015; 8: 20-27.
27. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Ожирение и коморбидность: пособие для врачей. М., 2016.
28. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме. М., 2020.
29. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2013; 1: 37-51.
30. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. и др. Эффективность и переносимость урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой у больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатологии.* 2012; 2: 3-12.

31. Маевская Е.А., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом. *Лечащий врач*. 2016; 4: 117-123.
32. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт, 2011.
33. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Краснякова Е.А. Непрямая ультразвуковая эластография печени: от диагностики фиброза печени – к контролю над лечением. *Доказательная гастроэнтерология*. 2013; 2: 31-37
34. Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2011; 2: 35-39.
35. Руководство по внутренней медицине. Под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. М., 2015.
36. Тактика врача-гастроэнтеролога. Практическое руководство / Под редакцией И.В. Маева. М., 2021.
37. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А., Лосева М.Э., Марченко О.Г. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. *Лечащий врач*. 2019; 4: 80-83.
38. Юшук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Маев И.В., Белый П.А., Андреев Д.Н. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
39. Abenavoli L., Masarone M., Peta V. et al. Insulin resistance and liver steatosis in chronic hepatitis C infection genotype 3. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(41): 15233-15240.
40. Abu-Shanab A., Quigley E.M. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7: 691-701.
41. Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World J Hepatol*. 2015; 7(11): 1450-1459.
42. Aithal G.P., Thomas J.A., Kaye P.V. et al. Randomized, placebo controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008; 135: 1176-1184.
43. Alam F., Islam M.A., Mohamed M. et al. Efficacy and Safety of Pioglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 5389.
44. AlShaalán R., Aljiffry M., Al-Busafi S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Noninvasive methods of diagnosing hepatic steatosis. *Saudi J Gastroenterol*. 2015; 21(2): 64-70.
45. Amaral J.D., Viana R.J., Ramalho R.M. et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *Journal of Lipid Research*. 2009; 50(9): 1721-1734.
46. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G. et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007; 45(4): 846-854.
47. Aoyama T., Paik Y.H., Watanabe S. et al. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in experimental liver fibrosis: GKT137831 as a novel potential therapeutic agent. *Hepatology*. 2012; 56(6): 2316-2327.
48. Arita Y., Kihara S., Ouchi N. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 257: 79-83.
49. Armstrong M.J., Houlihan D.D., Bentham L. et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol* 2012; 56: 234-240.
50. Ascha M.S., Hanouneh I.A., Lopez R. et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 1972-1978.
51. Bantel H., Ruck P., Gregor M. et al. Detection of elevated caspase activation and early apoptosis in liver diseases. *Eur J Cell Biol* 2001; 80: 230-239.
52. Bataller R., Sancho-Bru P., Gines P. et al. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology* 2003; 125: 117-125.
53. Bedossa P., Poitou C., Veyrie N. et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology* 2012; 56: 1751-1759.
54. Belfort R., Harrison S.A., Brown K. et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2297-2307.
55. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M. et al. The burden of liver disease in Europe. A Review of available epidemiological data. *European Association for the Study of the Liver* 2013. *J Hepatol*. 2013; 58: 593-608.
56. Bonder A., Afdhal N. Utilization of FibroScan in clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014; 16(2): 372.
57. Brunt E.M., Tiniakos D.G. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 5286-5296.
58. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016; 65(8): 1038-1048.
59. Cacciapuoti F., Scognamiglio A., Palumbo R. et al. Silymarin in non alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2013; 5: 109-113.
60. Cai C., Song X., Chen X. et al. Transient Elastography in Alcoholic Liver Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 2021: 8859338.
61. Carey E., Carey W.D. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? *Cleve Clin J Med*. 2010 Aug; 77(8): 519-527.
62. Carnagarin R., Tan K., Adams L. et al. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)-A Condition Associated with Heightened Sympathetic Activation. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(8): 4241.
63. Castera L., Foucher J., Bernard P.H. et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010; 51: 828-835.
64. Castro A.V., Kolka C.M., Kim S.P., Bergman R.N. Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58(6): 600-609.
65. Chalasani N., Gorski J.C., Asghar M.S. et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003; 37: 544-550.
66. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67(1): 328-357.

67. Chitturi S., Abeygunasekera S., Farrell G.C. et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002; 35: 373-379.
68. Choudhury J., Sanyal A.J. Clinical aspects of fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2004; 24: 349-362.
69. 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): 8078-8093.
70. Cusi K., Orsak B., Bril F. et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016; 165(5): 305-315.
71. Dahl J.J., Pinton G.F., Palmeri M.L. et al. A parallel tracking method for acoustic radiation force impulse imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2007; 54: 301-312.
72. Dai G., Liu P., Li X. et al. Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) susceptibility and severity: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(7): e14324.
73. Dajani A., Abuhammour A. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Where do we stand? an overview. *Saudi J Gastroenterol*. 2016; 22(2): 91-105.
74. Dam-Larsen S., Franzmann M., Andersen I.B. et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004; 53: 750-755.
75. de Lédinghen V., Vergniol J., Foucher J., Merrouche W., le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int*. 2012 Jul; 32(6): 911-918.
76. De Munck T.J.I., Xu P., Verwijs H.J.A. et al. Intestinal permeability in human nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2020; 40(12): 2906-2916.
77. Dutkowski P., Schlegel A., Slankamenac K. et al. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk (BAR) score. 2012; 256(5): 861-868.
78. Dvorak K., Stritesky J., Petrtyl J. et al. Use of non-invasive parameters of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in daily practice--an exploratory case-control study. *PLoS One*. 2014; 9(10): e111551.
79. Dyson J.K., Anstee Q.M., McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterol*. 2014; 5(3): 211-218.
80. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64(6): 1388-1402.
81. Ebinuma H., Saito H., Komuta M., Ojio K., Wakabayashi K., Usui S. et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with FibroScan (R). *J Gastroenterol*. 2011; 46: 1238-1248.
82. Ekstedt M., Hagström H., Nasr P. et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015; 61(5): 1547-1554.
83. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*. 2020; 73(1): 202-209.
84. Fakhry T.K., Mhaskar R., Schwitala T. et al. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2019; 15(3): 502-511.
85. Fan J.G., Farrell G.C. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol*. 2009; 50: 204-210.
86. Fan J.G., Peng Y.D. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: Asian definitions and Asian studies. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007; 6: 572-578.
87. Fang S., Suh J.M., Reilly S.M. et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. *Nat Med*. 2015; 21(2): 159-165.
88. Feldstein A.E., Canbay A., Angulo P. et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2003; 125: 437-443.
89. Feldstein A.E., Wieckowska A., Lopez A.R. et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology* 2009; 50: 1072-1078.
90. Fierbinteanu-Braticcivi C., Dina I., Petrisor A. et al. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 4784-4791.
91. Finelli C., Tarantino G. What is the role of adiponectin in obesity related non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 802-812
92. Fischer M.H., Yu N., Gray G.R. et al. The gel-forming polysaccharide of psyllium husk (*Plantago ovata* Forsk). *Carbohydr. Res*. 2004; 339 (11): 2009-2017.
93. Fouad Y., Waked I., Bollipo S., Gomaa A., Ajlouni Y., Attia D. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int*. 2020; 40(6): 1254-1261.
94. Freedman N.D., Everhart J.E., Lindsay K.L. et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 50: 5,1360-1369.
95. Friedman S., Sanyal A., Goodman Z. et al. Efficacy and safety study of cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in adult subjects with liver fibrosis: CENTAUR Phase 2b study design. *Contemp Clin Trials*. 2016; 47: 356-365.
96. Giacosa A., Rondanelli M. The right fiber for the right disease: an update on the psyllium seed husk and the metabolic syndrome. *J. Clin. Gastroenterol*. 2010; 44 (Suppl 1): S58-60.
97. Gonciarz Z., Besser P., Lelek E. et al. Randomised placebo-controlled doubleblind trial on essential phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. *Med Chir Dig*. 1988; 17(1): 61-65.
98. Hallsworth K., Fattakova G., Hollingsworth K.G. et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in nonalcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut*. 2011; 60: 1278-1283.
99. Hannah W.N. Jr, Harrison S.A. Lifestyle and Dietary Interventions in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2016; 61(5): 1365-1374.
100. Harmon R.C., Tiniakos D.G., Argo C.K. Inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 5: 189-200.
101. Harrison S.A., Brunt E.M., Fecht W.J. et al. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized prospective trial. *Hepatology*. 2009; 49: 80-86.
102. Harrison S.A., Torgenson S., Hayashi P. et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 2485-2490.
103. Harrison S.A., Oliver D., Arnold H.L. et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008; 57: 1441-1447.
104. Hashimoto E., Tokushigie K. Prevalence, gender, ethnic variation, and prognosis of NASH. *J Gastroenterol*. 2011; 46: 63-69.

105. Haukeland J.W., Konopski Z., Eggesbo H.B. et al. Metformin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2009; 44: 853-860.
106. Hayat U., Siddiqui A.A., Okut H. et al. The effect of coffee consumption on the non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis: A meta-analysis of 11 epidemiological studies. *Ann Hepatol.* 2021; 20: 100254.
107. Houghton D., Thoma C., Hallsworth K. et al. Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15(1): 96-102.
108. Ilan Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in non-alcoholic steatohepatitis *World J. Gastroenterol.* 2012; 18: 2609-2618.
109. Ismail I., Keating S.E., Baker M.K., Johnson N.A. A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. *Obes Rev.* 2012; 13(1): 68-91.
110. Jaruvongvanich V., Sanguankeo A., Upala S. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2016; 61(8): 2389-2396.
111. Johnson N.A., Sachinwalla T., Walton D.W. et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology.* 2009; 50: 1105-1112.
112. Joka D., Wahl K., Moeller S. et al. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2012; 55: 455-464.
113. Kahl S., Straßburger K., Nowotny B. et al. Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance. *PLoS One.* 2014; 9(4): e94059.
114. Kapuria D., Takyar V.K., Etzion O. et al. Association of Hepatic Steatosis With Subclinical Atherosclerosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatal Commun.* 2018 Jul 6; 2(8): 873-883.
115. Klatsky A.L., Armstrong M.A.. Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis. *Am J Epidemiol.* 1992; 136: 1248-1257.
116. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M. et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41: 1313-1321.
117. Kotronen A., Peltonen M., Hakkarainen A. et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology* 2009; 137: 865-872.
118. Lassailly G., Caiazzo R., Buob D., et al. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology.* 2015; 149: 377-388.
119. Laurent A., Nicco C., Tran Van Nhieu J. et al. Pivotal role of superoxide anion and beneficial effect of antioxidant molecules in murine steatohepatitis. *Hepatology.* 2004; 39: 1277-1285.
120. Law K., Brunt E.M. Nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2010; 14: 591-604.
121. Lazo M., Hernaez R., Eberhardt M.S. et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol.* 2013; 178: 38-45.
122. Lee C.H., Fu Y., Yang S.J., Chi C.C. Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Non-Alcoholic Fatty Liver: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020; 12(9): 2769.
123. Lee H.Y., Jun D.W., Kim H.J. et al. Ezetimibe decreased nonalcoholic fatty liver disease activity score but not hepatic steatosis. *Korean J Intern Med.* 2019; 34(2): 296-304.
124. Lee J.H., Kim D., Kim H.J. et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2010; 42(7): 503-508.
125. Lefebvre E., Gottwald M., Lassetter K. et al. Pharmacokinetics, Safety, and CCR2/CCR5 Antagonist Activity of Cenicriviroc in Participants With Mild or Moderate Hepatic Impairment. *Clin Transl Sci.* 2016; 9(3): 139-148.
126. Li L., Liu D.W., Yan H.Y. et al. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev.* 2016; 17(6): 510-519.
127. Lian J., Fu J. Pioglitazone for NAFLD Patients With Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 28: 12: 615409.
128. Lim S., Kim J.W., Targher G. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2021: S1043-2760(21)00089-8.
129. Lin S., Huang J., Wang M. et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int.* 2020; 40(9): 2082-2089.
130. Lin S.Z., Chen Y.W., Fan J.G. Non-alcoholic fatty liver disease to metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: Conceptual changes for clinicians, researchers and patients. *J Dig Dis.* 2020; 21(11): 604-609.
131. Lippman S.M., Klein E.A., Goodman P.J. et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009; 301: 39-51.
132. Liu J., Ayada I., Zhang X. et al. Estimating global prevalence of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in overweight or obese adults. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021: S1542-3565(21)00208-1.
133. Liu Y.L., Reeves H.L., Burt A.D. et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat. Commun.* 2014; 5: 4309.
134. Loaeza-del-Castillo A., Paz-Pineda F., Oviedo-Cárdenas E. et al. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol.* 2008; 7(4): 350-357.
135. Lonardo A., Leoni S., Alswat K.A., Fouad Y. History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(16): 5888.
136. Looma R., Sirlin C.B., Ang B. et al. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial). *Hepatology.* 2015; 61(4): 1239-1250.
137. 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; 12(5): 491-502.
138. Lukivskaya O., Zavodnik L., Knas M., Buko V. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis. *Advances in Medical Sciences.* 2006; 51: 54-59.
139. Luther J., Garber J.J., Khalili H. et al. Hepatic Injury in Nonalcoholic Steatohepatitis Contributes to Altered Intestinal Permeability. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2015; 1(2): 222-232.
140. Macarini L., Stoppino L.P. Radiologic Assessment of Liver Fibrosis – Present and Future. In.: *Practical Management of Chronic Viral Hepatitis*, ed. by Gaetano Serviddio. InTech, 2013.

141. Machado M.V., Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J. Hepatology*. 2013; 58: 1007-1019.
142. Magouliotis D.E., Tasiopoulou V.S., Svokos A.A. et al. Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg*. 2017; 27(11): 3021-3030.
143. Mahfood Haddad T., Hamdeh S., Kanmanthareddy A., Alla V.M. Non-alcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2017; 11 Suppl 1: S209-S216.
144. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917-923.
145. Marik P.E., Varon J. Omega-3 supplements and the risk of cardiovascular events: A systematic review. *Clin Card*. 2009; 32: 365-372.
146. Marlett J.A., Fischer M.H. The active fraction of psyllium seed husk. *Proc. Nutr. Soc.* 2003; 62 (1): 207-209.
147. Mas N., Tasci I., Comert B. et al. Ursodeoxycholic acid treatment improves hepatocyte ultrastructure in rat liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2008; 21; 14(7): 1108-11.
148. Mazhar S.M., Shiehmorteza M., Sirlin C.B. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7: 135-140.
149. McPherson S., Anstee Q.M., Henderson E. et al. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 25: 652-658.
150. McPherson S., Stewart S.F., Henderson E. et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; 59: 1265-1269.
151. Miele L., Valenza V., la Torre G. et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2009; 49: 1877-1887.
152. Miller E.R. 3rd, Pastor-Barriuso R., Dalal D. et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med*. 2005; 142: 37-46.
153. Mózes F.E., Lee J.A., Selvaraj E.A. et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut*. 2021 May; 17: gutjnl-2021-324243.
154. Musso G., Gambino R., Birolì G. et al. Hypoadiponectinemia predicts the severity of hepatic fibrosis and pancreatic Beta-cell dysfunction in nondiabetic nonobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: 2438-2446.
155. Myers R.P., Pomier-Layrargues G., Kirsch R. et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology*. 2012; 55: 199-208.
156. Nair S., Diehl A.M., Wiseman M. et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20: 23-28.
157. Nakade Y., Murotani K., Inoue T. et al. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatol Res*. 2017; 47(13): 1417-1428.
158. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J. et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385(9972): 956-965.
159. Nobili V., Alisi A., Torre G. et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Res*. 2010; 156(4): 229-34.
160. Nozaki Y., Fujita K., Yoneda M. et al. Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2009; 51: 548-556.
161. Oh H., Jun D.W., Saeed W.K., Nguyen M.H. Non-alcoholic fatty liver diseases: update on the challenge of diagnosis and treatment. *Clin Mol Hepatol*. 2016; 22(3): 327-335.
162. Orci L.A., Sanduzzi-Zamparelli M., Caballol B. et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021: S1542-3565(21)00505-X.
163. Ouyang X., Cirillo P., Sautin Y. et al. Fructose consumption as a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008; 48: 993-999.
164. Palmeri M.L., Wang M.H., Rouze N.C. et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2011; 55: 666-672.
165. Park H., Shima T., Yamaguchi K. et al. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol*. 2011; 46: 101-107.
166. Park S., Jeon W.K., Kim S.H. et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 21: 138-143.
167. Parker H.M., Johnson N.A., Burdon C.A. et al. Omega-3 supplementation and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2012; 56: 944-951.
168. Parnell J.A., Raman M., Rioux K., Reimer R.A. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. *Liver Int*. 2012; 32: 701-711.
169. Paschos P., Tziomalos K. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system: implications for treatment. *World J Hepatol*. 2012; 4: 327-31.
170. Permutt Z., Le T.A., Peterson M.R. et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease - MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 36: 22-29.
171. Polyzos S.A., Kountouras J., Mantzoros C.S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019; 92: 82-97.
172. Polyzos S.A., Toulis K.A., Goulis D.G. et al. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2011; 60: 313-326.
173. Povero D., Feldstein A.E. Novel Molecular Mechanisms in the Development of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Diabetes Metab J*. 2016; 40: 1-11.
174. Pu K., Wang Y., Bai S. et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2019; 19(1): 51.

175. Ratziu V., de Ledinghen V., Oberti F. et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011; 54(5): 1011-1019.
176. Ratziu V., Giral P., Jacqueminet S. et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology.* 2008; 135: 100-110.
177. Ratziu V., Harrison S.A., Francque S.M. et al. An international, phase 2 randomized controlled trial of the dual PPAR α - δ agonist GFT505 in adult patients with NASH. *Hepatology.* 2015; 62(Suppl 1): 262A-263A.
178. Ratziu V., Massard J., Charlotte F. et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol.* 2006; 6: 6.
179. Rustogi R., Horowitz J., Harmath C. et al. Accuracy of MR elastography and anatomic MR imaging features in the diagnosis of severe hepatic fibrosis and cirrhosis. *J Magn Reson Imaging.* 2012; 35: 1356-1364.
180. Saadeh S., Younossi Z.M., Remer E.M. et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002; 123: 745-750.
181. Said A., Akhter A. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Pharmacologic Agents in Non-alcoholic Steatohepatitis. *Ann Hepatol.* 2017; 16(4): 538-547.
182. Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental-Mendía L.E. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2018; 135: 144-149.
183. Sandrin L., Fourquet B., Hasquenoph J.M. et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003; 29: 1705-1713.
184. Sanyal A., Campbell-Sargent C., Mirshahi F. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology.* 2001; 12: 1183-1192.
185. Sanyal A.J., Banas C., Sargeant C. et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology.* 2006; 43: 682-689.
186. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis *N Engl J Med.* 2010; 362(18): 1675-1685.
187. Schurks M., Glynn R.J., Rist P.M., Tzourio C., Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2010; 341: c5702.
188. Seki E., Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: rosstalk between the liver and gut. *J. Physiol.* 2012; 590: 447-458.
189. Setiawan V.W., Stram D.O., Porcel J. et al. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. *Hepatology.* 2016; 64(6): 1969-1977.
190. Shah A.G., Lydecker A., Murray K. et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009 Oct; 7(10): 1104-1112.
191. Shanab A.A., Scully P., Crosbie O. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: Association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin. *Dig. Dis. Sci.* 2011; 56: 1524-1534.
192. Shen J., Goyal A., Sperling L. The emerging epidemic of obesity, diabetes and the metabolic syndrome in china. *Cardiol Res Pract.* 2012; 2012: 178675.
193. Shi Y., Wang Q., Sun Y. et al. The Prevalence of Lean/Nonobese Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2019 Oct 22.
194. Simental-Mendía L.E., Simental-Mendía M., Sánchez-García A. et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2019; 18(1): 88.
195. Singh S., Allen A.M., Wang Z. et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13(4): 643-654.e9.
196. Solga S.F., Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. *J. Hepatol.* 2003; 38: 681-687.
197. Solhi H., Ghahremani R., Kazemifar A.M., Hoseini Yazdi Z. Silymarin in treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A randomized clinical trial. *Caspian J Intern Med.* 2014; 5: 9-12.
198. Speliotes E.K., Butler J.L., Palmer C.D., Voight B.F. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease. *Hepatology.* 2010; 52(3): 904-912.
199. Spitzer A.L., Lao O.B., Dick A.A. et al. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transpl.* 2010; 16(7): 874-884.
200. Staels B., Rubenstrunk A., Noel B. et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2013; 58(6): 1941-1952.
201. Sumida Y., Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol.* 2018; 53(3): 362-376.
202. Szczepaniak L.S., Nurenberg P., Leonard D. et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005; 288(2): E462-8.
203. Tahan V., Canbakan B., Balci H. et al. Serum gamma-glutamyltranspeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk. *Hepato-gastroenterology.* 2008; 55(85): 1433-1438.
204. Tamimi T.I., Elgouhari H.M., Alkhoury N. et al. An apoptosis panel for nonalcoholic steatohepatitis diagnosis. *J Hepatol.* 2011; 54: 1224-1229.
205. Tanwar S., Trembling P.M., Guha I.N. et al. Validation of terminal peptide of procollagen III for the detection and assessment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2013; 57: 103-111.
206. Teixeira G., Szyndralewicz C., Molango S. et al. Therapeutic potential of NADPH oxidase 1/4 inhibitors. *Br J Pharmacol.* 2016. [Epub ahead of print].
207. Torres D.M., Harrison S.A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In.: Slei-senger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. – 10th ed. 2015.
208. Valencia-Rodríguez A., Vera-Barajas A., Chávez-Tapia N.C. et al. Looking into a new era for the approach of metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease. *Ann Hepatol.* 2020; 19(3): 227-229.

209. Van Wagner L.B., Koppe S.W., Brunt E.M. et al. Pentoxifylline for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A randomized controlled trial. *Ann Hepatol.* 2011; 10: 277-286.
210. Vega G.L., Grundy S.M. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio. *J Obes.* 2013; 2013: 409679.
211. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34: 274-285.
212. Wang S.T., Zheng J., Peng H.W. et al. Physical activity intervention for non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol.* 2020; 20(1): 66.
213. Welsh J.A., Karpen S., Vos M.B. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents 1998-1994 to 2007-2001. *J Pediatr.* 2013; 162: 496-500.
214. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S., Hotta K., Matsuzawa Y., Pratley R.E., Tataranni P.A. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1930-1935.
215. Wijarnpreecha K., Lou S., Watthanasuntorn K. et al. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Sep 16.
216. Wijarnpreecha K., Thongprayoon C., Ungprasert P. Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 29(2): e8-e12.
217. Wong V.W., Chu W.C., Wong G.L. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut.* 2012 Mar; 61(3): 409-415.
218. Wong V.W., Wong G.L., Choi P.C. et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010; 59: 969-974.
219. Wongjarupong N., Assavapongpaiboon B., Susantitaphong P. et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017 Dec 8; 17(1): 149.
220. Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13: 140.
221. Yayla Ç., Yayla K.G., Karanfil M. et al. The Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Diseases. *Angiology.* 2020; 71(1): 87.
222. Yin M., Talwalkar J.A., Glaser K.J. et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(10): 1207-1213.e2.
223. Yoneda M., Suzuki K., Kato S. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology.* 2010; 256: 640-647.
224. Yoneda M., Yoneda M., Mawatari H. et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis.* 2008; 40: 371-378.
225. 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; 15(1): 11-20.
226. Younossi Z.M., Golabi P., de Avila L. et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019; 71(4): 793-801.
227. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64(1): 73-84.
228. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019; 70(3): 531-544.
229. Zein C.O., Yerian L.M., Gogate P. et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: A randomized placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2011; 54: 1610-1619.
230. Zelber-Sagi S., Kessler A., Brazoswky E. et al. A double-blind randomized placebo controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4: 639-644.
231. Zelber-Sagi S., Salomone F., Webb M. et al. Coffee consumption and nonalcoholic fatty liver onset: a prospective study in the general population. *Transl Res.* 2015; 165(3): 428-36.
232. Zhang Z.J., Zheng Z.J., Shi R. et al. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(7): 2347-2353.
233. Zhou D., Pan Q., Xin F.Z. et al. Sodium butyrate attenuates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice by improving gut microbiota and gastrointestinal barrier. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23: 60-75.

И.В. Маев, Д.Н. Андреев,
Ю.А. Кучерявый, Р.М. Умярова

МЕТАБОЛИЧЕСКИ
АССОЦИИРОВАННАЯ
ЖИРОВАЯ
БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

Сдано в набор 27.05.2021.
Подписано в печать 03.06.2021.
Формат 60x90¹/₁₆. Бумага мелованная, 115 г .
Гарнитура FreeSet. Печать офсетная.
Тираж 5000 экз. Заказ ДФЗ99.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

