

Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени

В.В. Цуканов, А.В. Васютин, Ю.Л. Тонких

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: анализ современных данных, посвященных различным аспектам неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Основные положения. Группа международных экспертов предложила использовать вместо НАЖБП термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЖБП), который, по экспертному мнению, более адекватно отражает сущность заболевания. Предложение связано с тем, что болезнь сопровождается мультисистемными расстройствами и является гетерогенной патологией с различными причинами, проявлениями и течением. В качестве критериев диагностики МАЖБП экспертами рекомендованы гистологически, визуально или лабораторно подтвержденный стеатоз печени и один из трех признаков: избыточная масса тела / ожирение, сахарный диабет 2 типа или верифицированная метаболическая дисрегуляция.

Заключение. Следует ожидать, что предложение международных экспертов переименовать НАЖБП в МАЖБП будет официально одобрено в ближайшее время.

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

Вклад авторов: Цуканов В.В. — разработка дизайна обзора, написание текста, утверждение рукописи для публикации; Васютин А.В. — участие в поиске литературы и написании текста, оформление статьи; Тонких Ю.Л. — поиск литературы и перевод англоязычных источников на русский язык.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени. Доктор.Ру. 2021; 20(4): 33–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-33-39

New Aspects of Non-alcoholic Fatty Liver Disease

V.V. Tsukanov, A.V. Vasyutin, Yu.L. Tonkikh

Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre “Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science”; 3-g Partisan Zheleznyakov Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

ABSTRACT

Objective of the Review: To analyse available information on various aspects of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Key Points. A group of international experts proposed to replace the terms “NAFLD” with “metabolism-associated fatty liver disease” (MAFLD) which, in the opinion of experts, more adequately reflects the nature of the disease. The proposal is related to the fact that the disease is associated with multi system disorders and is a heterogeneous pathology with various causes, signs and progress. The experts suggested that the criteria for MAFLD diagnosis are hepatic steatosis with histological, visual or laboratory confirmation and one of the three signs: overweight/ obesity, type 2 diabetes mellitus, or verified metabolic dysregulation.

Conclusion. Replacement of NAFLD with MAFLD proposed by the experts is highly likely to be officially approved soon.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, metabolism-associated fatty liver disease, diagnosis, management, hepatic fibrosis.

Contributions: Tsukanov, V.V. — review design; text preparation; approval of the manuscript for publication; Vasyutin, A.V. — participation in search for references and text preparation; Tonkikh, Yu.L. — search for references and translation of references in English into Russian.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Tsukanov V.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. New Aspects of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Doctor.Ru. 2021; 20(4): 33–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-4-33-39

ВВЕДЕНИЕ

За последние 40 лет неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) прошла путь от одного из неясных гепатологических заболеваний, гистологически сходного с алкогольной

болезнью печени (АБП), до одной из наиболее признанных причин патологии печени в мире [1, 2]. После первого описания высказывался определенный скептицизм по поводу того, что НАЖБП представляет собой реальное заболевание,

Цуканов Владислав Владимирович (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: gastro@imprn.ru

Васютин Александр Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: alexander@kraslan.ru

Тонких Юлия Леонгардовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: tjulia@bk.ru



Обзор



Review

но в 1990-е гг. было показано, что неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) — часть спектра НАЖБП — обладает потенциалом для прогрессирования [3]. В последние 10 лет стало очевидно, что НАЖБП является печеночной манифестацией метаболического синдрома и превалирует у пациентов с ожирением и большим диабетом [4]. Признано, что НАСГ принадлежит к наиболее значимым причинам гепатоцеллюлярной карциномы и трансплантации печени [5]. По прогнозам, в ближайшие 20–30 лет НАЖБП займет лидирующие позиции в мире среди причин цирроза печени [6]. Социальная значимость НАЖБП не вызывает сомнений, но до настоящего времени, несмотря на ряд крупных международных консенсусов [4, 7, 8], не существует рекомендаций по терапии НАСГ, официально одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (англ. Food and Drug Administration) или Европейским агентством лекарственных средств (англ. European Medicines Agency) [9]. Все это обуславливает огромное внимание к проблеме НАЖБП.

Целью обзора явился анализ современных данных, посвященных различным аспектам НАЖБП.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПАТОЛОГИИ

В 2020 г. в *Journal of Hepatology*, являющемся официальным органом Европейской ассоциации по изучению болезней печени (англ. European Association for the Study of the Liver), была опубликована статья международных экспертов из 22 стран, которые проанализировали перспективы изучения НАЖБП [10]. Международные эксперты пришли к заключению, что термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЖБП) более адекватно отражает сущность заболевания, чем НАЖБП. Предложение изменить название

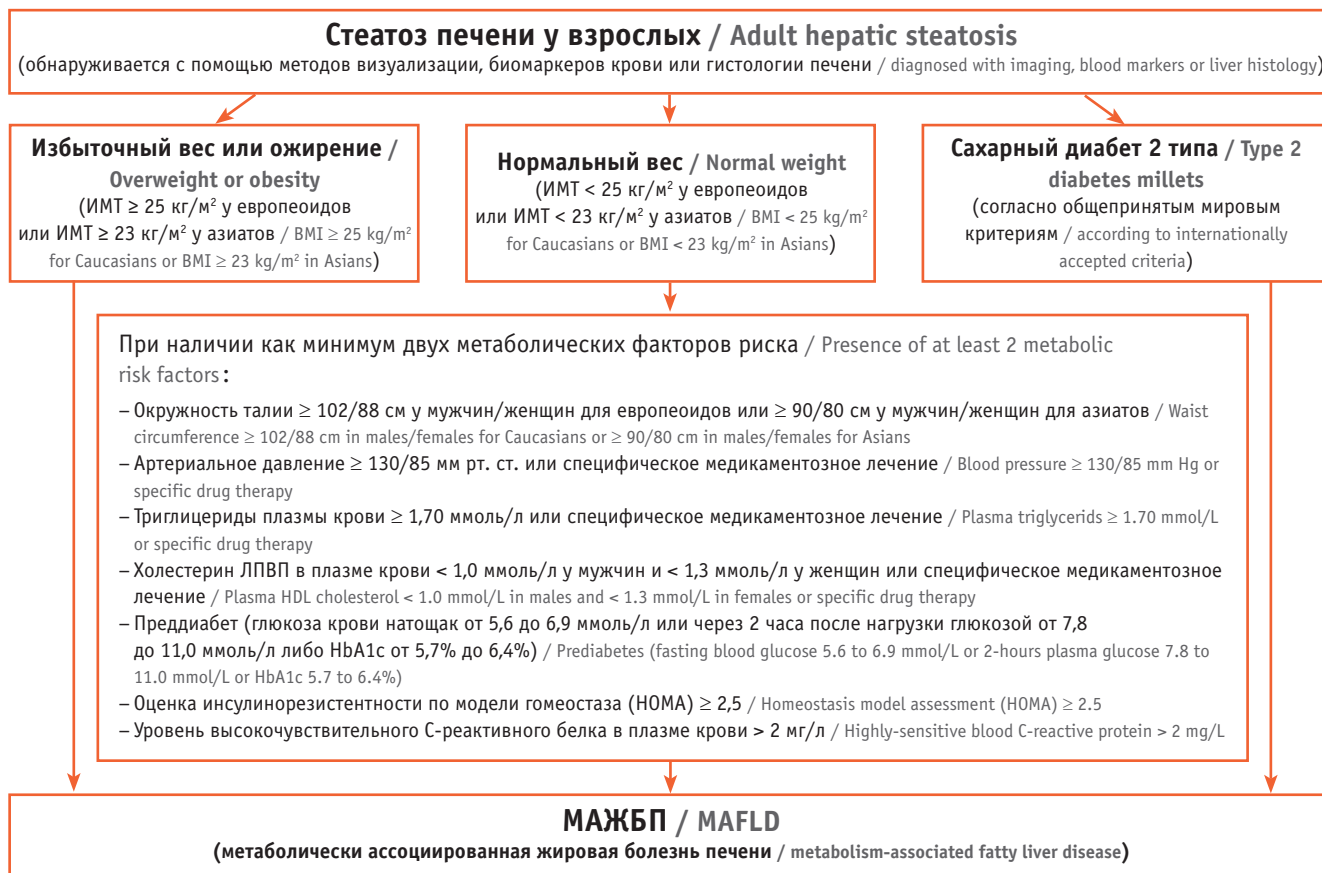
болезни связано с тем, что она сопровождается мультисистемными расстройствами и является гетерогенной патологией с различными причинами, проявлениями и течением [11]. Эксперты отметили, что в перспективе надо стремиться к выработке позитивных критериев диагностики МАЖБП, а не критериев исключения. Это, в свою очередь, сделает вероятным сочетание МАЖБП с другой патологией печени.

Предыдущее определение НАЖБП базировалось на выводах ведущих международных консенсусов и предусматривало наличие стеатоза более чем в 5% гепатоцитов при отсутствии злоупотребления алкоголем и других известных причин патологии печени [4, 7, 12, 13]. Новые критерии, предлагаемые для диагностики МАЖБП, включают в себя аккумуляцию жира в печени, подтвержденную данными гистологического исследования, лучевой диагностики или биомаркерами крови и дополненную одним из трех признаков: избыточной массой тела / ожирением, сахарным диабетом 2 типа или верифицированной метаболической дисрегуляцией (*рис. 1*) [10]. Следует обратить внимание, что диагноз МАЖБП может устанавливаться и у пациентов с нормальной массой тела при наличии двух нарушений метаболизма, приведенных на *рисунке 1*. Этот подход верифицирован в клинических исследованиях [14].

Для выявления стеатоза печени в рутинной практике широко используется УЗИ, но эта процедура имеет ограниченную чувствительность. Транзиентная эластография с определением управляемого параметра затухания (англ. controlled attenuation parameter, CAP) обладает более высокой точностью [15]. КТ и магнитно-резонансное исследование дают хорошие результаты при диагностике среднего или выраженного стеатоза. Магнитно-резонансная спектроскопия позволяет определить количество жира в печени,

Рис. 1. Критерии диагностики метаболически ассоциированной жировой болезни печени [10]

Fig. 1. Criteria for diagnosis of metabolism-associated fatty liver disease [10]



но является дорогим исследованием, что ограничивает ее практическое применение [16].

По экспертному мнению, при формировании диагноза термин МАЖБП должен быть единым всеобъемлющим термином, описывающим заболевание. Выраженность клинических проявлений должна характеризоваться степенью активности и стадией фиброза [17]. Эксперты полагают, что применение единого термина МАЖБП с указанием активности и стадии фиброза позволяет более эффективно и точно определить характер патологии, чем использование дихотомии на стеатогепатит и стеатоз [10].

Экспертами подчеркнуто, что у пациентов с циррозом печени и низким уровнем стеатоза печени, имеющих два метаболических расстройства и более (см. рис. 1), должен диагностироваться МАЖБП-ассоциированный цирроз. Термина «криптогенный цирроз» у этой группы больных необходимо избегать [10].

Поистине революционной является точка зрения экспертов, согласно которой возможно определение двойной этиологии заболевания печени. Эксперты отмечают, что у одного пациента может быть сочетание диагнозов МАЖБП и АБП или МАЖБП и гепатита другой этиологии. Согласно новым рекомендациям, МАЖБП не является диагнозом исключения. Обосновывая свое мнение, эксперты ссылаются на частое сочетание МАЖБП с указанными болезнями. У пациентов с сочетанием нескольких этиологических факторов заболевания печени и лиц с одним этиологическим фактором естественный анамнез и реакция на терапию различаются [18].

Эксперты указывают, что в ближайшем будущем возможна субклассификация МАЖБП с выделением доминирующих патофизиологических путей и определением преобладающего фенотипа. Это связано с выраженной гетерогенностью заболевания [19].

Необходимо заметить, что в майском номере за 2020 г. журнала Gastroenterology, являющегося официальным органом Американской гастроэнтерологической ассоциации (англ. American Gastroenterological Association), опубликована статья аналогичной тематики. В сравнении с работой в Journal of Hepatology, авторский состав этой публикации дополнен известными учеными из США. В статье высказывается однозначная позиция о целесообразности использования термина МАЖБП при дальнейшем изучении жировой болезни печени [20]. С учетом этого переименование НАЖБП в МАЖБП можно считать свершившимся фактом.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ

По различным оценкам, в США от 75 до 100 млн человек страдают НАЖБП, ежегодные затраты на лечение этой патологии составляют 103 млрд долларов [21]. В четырех европейских странах (Франция, Германия, Италия, Великобритания) НАЖБП больны 35 млн человек, ежегодные затраты на лечение равны 35 млрд евро [22].

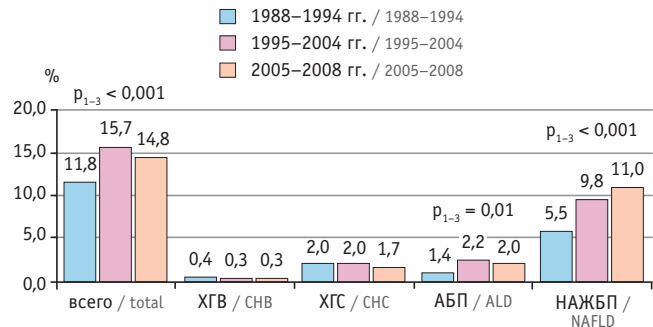
Распространенность НАЖБП в популяции Северной Америки составляет около 24% [23]. В одном из американских исследований проанализирована информация о 39 500 пациентах в период с 1988 по 2008 г. Авторы показали, что распространенность НАЖБП за это время выросла в 2 раза и болезнь заняла ведущие позиции в структуре заболеваний печени в США (рис. 2). При этом частота факторов риска НАЖБП — ожирения, сахарного диабета 2 типа и компонентов метаболического синдрома — за указанный период возросла в 1,5 раза [24].

Рис. 2. Динамика распространенности заболеваний печени в США [24].

Примечание: АБП — алкогольная болезнь печени; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ХГВ — хронический гепатит В; ХГС — хронический гепатит С

Fig. 2. Incidence of hepatic disorders in the USA [24].

Note. ALD: alcoholic liver disease; NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease; CHB: chronic hepatitis B; CHC: chronic hepatitis C



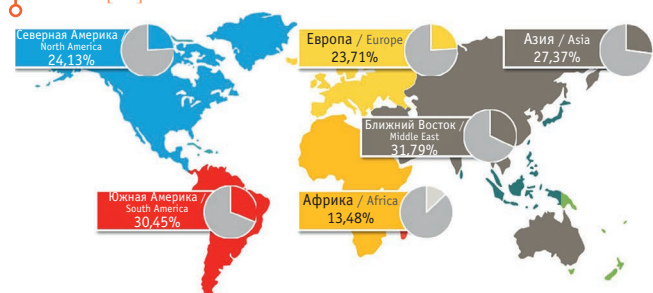
В Европе распространенность НАЖБП колеблется от 20% до 30% [25]. В Азии этот показатель возрос в последние годы и соответствует уровню Северной Америки и Европы [26]. Современные исследования показывают, что в связи со снижением значимости вирусных гепатитов в ближайшие годы на первое место среди причин цирроза печени выйдет НАЖБП [6].

В нашей стране в 2007–2008 г. под руководством академика РАН В.Т. Ивашкина проводилось мультицентровое исследование НАЖБП в 16 городах, получившее наименование по протоколу DIREG_L_01903. Было обследовано 30 417 человек (17 208 женщин и 13 209 мужчин) в возрасте от 18 до 80 лет. Распространенность НАЖБП составила 27% (стеатоза — 21,7%, НАСГ — 4,5%, цирроза печени — 0,8%) и варьировалась в различных регионах: самый высокий показатель отмечен в Сибири и самый низкий — на юге европейской части России [27]. В 2015 г. было осуществлено исследование DIREG 2, включавшее 50 145 пациентов в 16 городах Российской Федерации. В работе применялась методика изучения частоты патологии по обращаемости. Распространенность НАЖБП составила 37,3%, ведущими факторами риска патологии были метаболический синдром, ожирение и сахарный диабет 2 типа [28].

В целом в настоящее время общепризнано, что распространенность НАЖБП в различных регионах мира составляет около 25% (рис. 3). При этом распространенность НАСГ

Рис. 3. Глобальная распространенность неалкогольной жировой болезни печени [29]

Fig. 3. Global incidence of non-alcoholic fatty liver disease [29]



изменяется в диапазоне 3–5%, цирроза печени — 0,3–0,5%, стеатоза печени — 20–21%. Ведущие факторы риска НАЖБП не имеют этнических и географических различий — это метаболический синдром, ожирение и сахарный диабет 2 типа [29].

ДИАГНОСТИКА

И в прежних, и в новых представлениях о НАЖБП большое значение имеет признание отсутствия «золотого стандарта» диагностики этой патологии [29]. Согласно консенсусу Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (англ. American Association for the Study of Liver Diseases), опубликованному в 2018 г., диагноз НАЖБП базируется на доказательстве наличия стеатоза печени при помощи лучевых методов диагностики или гистологического исследования и отсутствии других этиологических факторов накопления жира в печени (злоупотребление алкоголем, длительное применение стеатогенных препаратов, вирусный гепатит С, выраженная мальнутриция, болезнь Вильсона — Коновалова, аутоиммунный гепатит) [4]. Но в соответствии с новыми критериями (см. раздел «*Определение патологии*») МАЖБП будет диагностироваться на основании доказательства стеатоза печени и наличия одного из трех критериев: избыточной массы тела / ожирения, сахарного диабета 2 типа или верифицированной метаболической дисрегуляции. Новыми критериями предусматривается отсутствие необходимости исключать другие этиологические факторы, то есть у одного больного можно будет диагностировать одновременно МАЖБП и АБП или МАЖБП и хронический вирусный гепатит С [10, 20].

Известно, что наличие НАСГ и выраженного фиброза печени ($\geq F2$ по METAVIR) значительно повышает риск печеночных событий: цирроза печени; гепатоцеллюлярной карциномы; смерти, ассоциированной с заболеванием печени [30]. Аналогичным неблагоприятным действием на течение НАЖБП характеризуются метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа [31].

Для диагностики фиброза печени в настоящее время разрешено применять серологические тесты NAFLD Fibrosis Score (NFS, шкала оценки стадии фиброза при НАЖБП) и Fibrosis-4 (FIB-4) [32].

Тест FIB-4 предназначен для определения фиброза печени у пациентов, инфицированных ВИЧ или ВГС, и учитывает возраст пациента и результаты анализов крови (тромбоциты, АсАТ, АлАТ). Формула расчета:

$$\text{FIB-4} = \text{возраст (лет)} \times \text{АсАТ} / (\text{тромбоциты (10}^9/\text{л)} \times \sqrt{\text{АлАТ}}).$$

В интернете можно найти автоматический калькулятор теста FIB-4. Интерпретация результатов: если FIB-4 меньше 1,45, то с достоверностью около 90% может быть констатировано отсутствие значимого фиброза печени; если FIB-4 больше 3,25, то высока вероятность наличия выраженного фиброза печени [33].

Наиболее точными неинвазивными методами определения фиброза печени являются транзитная эластометрия и магнитно-резонансная эластография. Интерпретируя результаты исследований, необходимо учитывать, что на них влияют избыточная масса тела пациента и наличие воспаления в печени [33, 34]. Подробное изложение большинства описанных диагностических подходов содержится в Клинических рекомендациях по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского

общества по изучению печени (РОПИП) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) [35].

ЛЕЧЕНИЕ

Современные европейские [7], американские [4], азиатские [8] и российские [35] гайдлайны содержат рекомендации по модификации образа жизни, повышению физической активности и снижению веса в качестве терапии первой линии у пациентов с НАЖБП. Рекомендации включают сокращение калорийности диеты (снижение на 500–1000 ккал/день в сравнении с привычным режимом), увеличение в пище доли продуктов, содержащих ω 3-полиненасыщенные жирные кислоты (морепродукты), уменьшение доли рафинированных углеводов, систематическое применение физических упражнений средней интенсивности и общее повышение физической активности, снижение веса, в случае его избыточности, на 7–10% от начальных величин [36].

К показаниям для медикаментозного лечения НАЖБП в настоящее время принято относить НАСГ, сочетание с фиброзом печени и/или наличием нескольких компонентов метаболического синдрома [37, 38]. Алгоритм ведения пациентов в зависимости от стадии фиброза и других факторов приведен на рисунке 4 [34].

В международных рекомендациях для лечения НАЖБП одобрены витамин Е, инсулиновые сенситайзеры, статины (при наличии гиперлипидемии) [4, 7, 8, 38]. В рекомендациях РОПИП и РГА для лечения НАЖБП из препаратов с цитопротективной активностью допускается использовать урсодезоксихолевую кислоту, адеметионин, глицирризиновую кислоту, препараты, содержащие силибинин и эссенциальные фосфолипиды [35].

В последнее время активно обсуждается выраженная ассоциация НАЖБП с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наиболее частой причиной смерти пациентов с НАЖБП являются кардиоваскулярные события [39]. В этой связи предложено активно использовать комбинированную терапию НАСГ, которая должна включать защиту сердечно-сосудистой системы и, при необходимости, гиполипидемические средства (рис. 5) [9]. Этот подход поддерживают ведущие российские гепатологи — академик РАН В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская и соавт. [40].

Большое внимание сейчас уделяется новым методам лечения НАЖБП [41]. Агонист фарнезоидных рецепторов обетихолевая кислота (ОХК) регулирует обмен желчных кислот и липидный метаболизм. В плацебо-контролируемом трайле FLINT 283 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом НАСГ без цирроза печени были рандомизированы на две группы: одна из них в течение 72 недель получала ОХК в дозе 25 мг/день, другая — плацебо. В конце исследования положительная морфологическая динамика была достигнута у 45% лиц, получавших ОХК, и только у 21% пациентов группы плацебо ($p = 0,0002$). У 23% пациентов, принимавших ОХК, регистрировались зуд и неблагоприятные изменения липидного профиля крови [42].

В другом плацебо-контролируемом исследовании с участием 931 пациента с НАСГ и фиброзом печени (F2–F3 по METAVIR) больных рандомизировали на три группы, которые в течение 18 месяцев получали плацебо, ОХК в дозе 10 мг/сут и ОХК в дозе 25 мг/сут. Выраженность фиброза печени снизилась у 12% лиц группы плацебо и у 23% пациентов, принимавших 25 мг ОХК в сутки ($p < 0,001$). Зуд регистрировался у 51% больных, получавших ОХК

Рис. 4. Алгоритм ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени [34]

Fig. 4. Management of patients with non-alcoholic fatty liver disease [34]

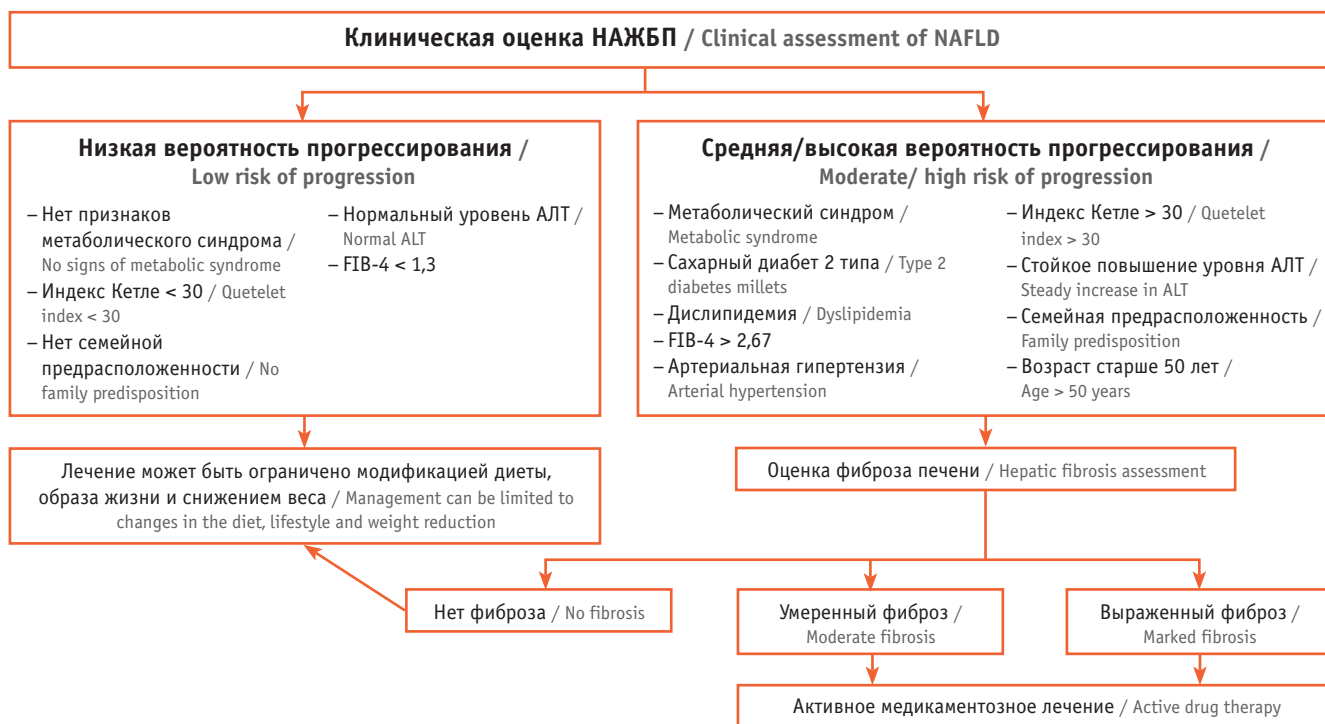
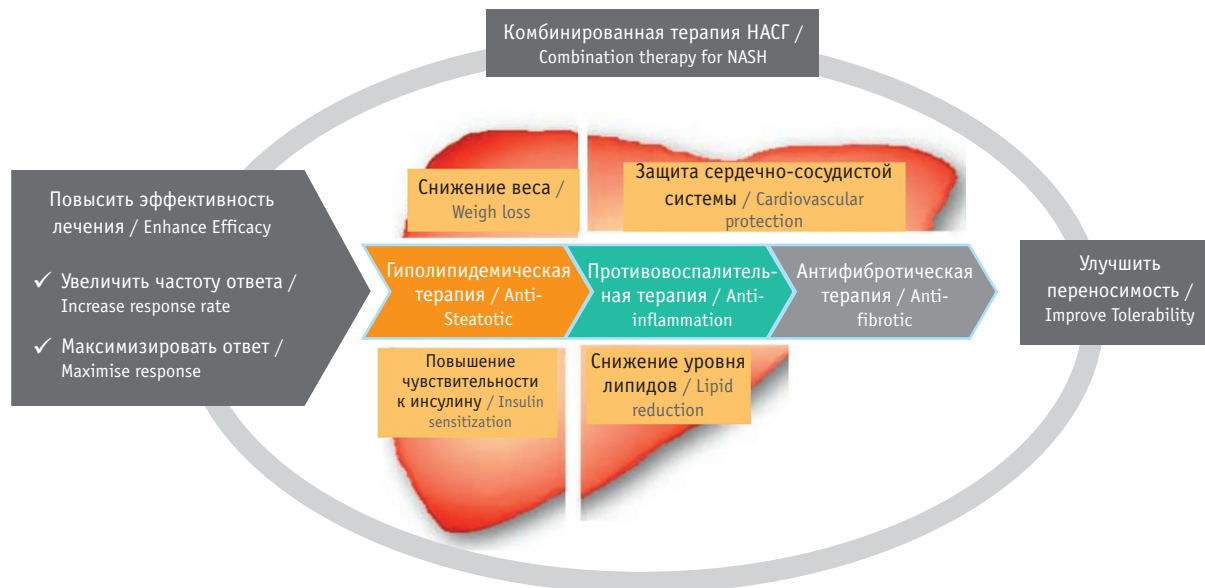


Рис. 5. Комбинированная терапия неалкогольного стеатогепатита [9]

Fig. 5. Combined therapy of non-alcoholic steatohepatitis [9]



в дозе 25 мг/сут. Было сделано заключение о статистически значимом снижении выраженности фиброза печени и ключевых компонентов воспалительной активности НАСГ при применении 25 мг ОХК в сутки [43].

Элафибранор (elafibranor) является агонистом PPAR- α / δ -рецепторов и оказывает регулирующее действие на метаболический гомеостаз, воспаление и β -оксидацию жирных кислот. В плацебо-контролируемом исследовании 276 пациентов с морфологически подтвержденным НАСГ и без цирроза печени были рандомизированы на три группы: в течение 52 недель в одной группе применяли 80 мг элафибранора в сутки (груп-

па 1), в другой — 120 мг препарата в сутки (группа 2), в третьей группе — плацебо (группа 3). После введения строгих дефиниций конечная точка морфологического ответа была достигнута у 13% лиц первой группы, 19% пациентов второй группы и 12% больных, получавших плацебо ($p_{2-3} = 0,045$) [44].

Вместе с тем новые препараты не всегда показывают необходимую эффективность. В плацебо-контролируемых исследованиях ингибиторов апоптоза селонсертиба (selonsertib) и эмрикасана (emricasan) существенного ответа у пациентов с НАСГ и выраженным фиброзом печени получить не удалось [45, 46].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует ожидать, что предложение международных экспертов переименовать неалкогольную жировую болезнь печени в метаболически ассоциированную жировую болезнь печени (МАЗБП) будет официально одобрено в ближайшее время.


Точка зрения, согласно которой возможно сочетание МАЗБП с гепатитами, вызванными другими этиологически-

ми факторами, является по-настоящему революционной. Несомненно, такой подход позволит получить новую информацию, но, по всей видимости, только время позволит оценить все его плюсы и минусы.

Проводится огромная работа по развитию методов диагностики и лечения жировой болезни печени, и это позволяет надеяться на их оптимизацию в ближайшее время.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 15(1): 11–20. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109
2. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.* 1980; 55(7): 434–8.
3. Matteoni C.A., Younossi Z.M., Gramlich T., Boparai N., Liu Y.C., McCullough A.J. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999; 116(6): 1413–9. DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70506-8
4. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M. 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): 328–57. DOI: 10.1002/hep.29367
5. Younossi Z., Stepanova M., Ong J.P., Jacobson I.M., Bugianesi E., Duseja A. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019; 17(4): 748–55.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.057
6. Sepanlou S.G., Safiri S., Bisignano C., Ikuta K.S., Merat S., Saberjifirozi M. et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 2020; 5(3): 245–66. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8
7. Marchesini G., Day C.P., Dufour J.F., Canbay A., Nobili V., Ratziu V. et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016; 64(6): 1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
8. Chitturi S., Wong V.W., Chan W.K., Wong G.L., Wong S.K., Sollano J. et al. The Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017 — Part 2: Management and special groups. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 33(1): 86–98. DOI: 10.1111/jgh.13856
9. Dufour J.F., Caussy C., Loomba R. Combination therapy for non-alcoholic steatohepatitis: rationale, opportunities and challenges. *Gut.* 2020; 69(10): 1877–84. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319104
10. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J. Hepatol.* 2020; 73(1): 202–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
11. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J. Hepatol.* 2015; 62(Suppl. 1): S47–64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
12. Siddiqui M.S., Harrison S.A., Abdelmalek M.F., Anstee Q.M., Bedossa P., Castera L. et al. Case definitions for inclusion and analysis of endpoints in clinical trials for nonalcoholic steatohepatitis through the lens of regulatory science. *Hepatology.* 2018; 67(5): 2001–12. DOI: 10.1002/hep.29607
13. Wong V.W., Chan W.K., Chitturi S., Chawla Y., Dan Y.Y., Duseja A. et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017 — Part 1: Definition, risk factors and assessment. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 33(1): 70–85. DOI: 10.1111/jgh.13857
14. Chen F., Esmaili S., Rogers G.B., Bugianesi E., Petta S., Marchesini G. et al. Lean NAFLD: A Distinct Entity Shaped by Differential Metabolic Adaptation. *Hepatology.* 2020; 71(4): 1213–27. DOI: 10.1002/hep.30908
15. Eddowes P.J., Sasso M., Allison M., Tsochatzis E., Anstee Q.M., Sheridan D. et al. Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2019; 156(6): 1717–30. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.042
16. Caussy C., Reeder S.B., Sirlin C.B., Loomba R. Noninvasive, Quantitative Assessment of Liver Fat by MRI-PDFF as an Endpoint in NASH Trials. *Hepatology.* 2018; 68(2): 763–72. DOI: 10.1002/hep.29797
17. McPherson S., Hardy T., Henderson E., Burt A.D., Day C.P., Anstee Q.M. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J. Hepatol.* 2015; 62(5): 1148–55. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.11.034
18. Choi H.S.J., Brouwer W.P., Zanjir W.M.R., de Man R.A., Feld J.J., Hansen B.E. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is Associated With Liver-Related Outcomes and All-Cause Mortality in Chronic Hepatitis B. *Hepatology.* 2020; 71(2): 539–48. DOI: 10.1002/hep.30857
19. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J. Hepatol.* 2018; 68(2): 268–79. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.003
20. Eslam M., Sanyal A.J., George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020; 158(7): 1999–2014.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312
21. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA.* 2015; 313(22): 2263–73. DOI: 10.1001/jama.2015.5370
22. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64(1): 73–84. DOI: 10.1002/hep.28431
23. Fazel Y., Koenig A.B., Sayiner M., Goodman Z.D., Younossi Z.M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism.* 2016; 65(8): 1017–25. DOI: 10.1016/j.metabol.2016.01.012
24. Mishra A., Younossi Z.M. Epidemiology and Natural History of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2012; 2(2): 135–44. DOI: 10.1016/S0973-6883(12)60102-9
25. Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., Castiglione A., Crocè L.S., Tiribelli C. et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. *Hepatology.* 2007; 46(5): 1387–91. DOI: 10.1002/hep.21827
26. Farrell G.C., Wong V.W., Chitturi S. NAFLD in Asia — as common and important as in the West. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10(5): 307–18. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.34
27. Цуканов В., Тонких Ю., Каспаров Э., Куперштейн Е., Амелчугова О., Лукичева Э. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (распространенность и факторы риска). *Врач.* 2010; 9: 2–6. [Tsukanov V., Tonkikh Yu., Kasparov E., Kupershtein E., Amelchugova O., Lukicheva E. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in the adult urban population of Russia: prevalence and risk factors. *Vrach.* 2010; 9: 2–6. (in Russian)]
28. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015; 25(6): 31–41. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Palgova L.K. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2015; 25(6): 31–41. (in Russian)]
29. Younossi Z., Tacke F., Arrese M., Chander Sharma B., Mostafa I., Bugianesi E. et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver

- Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2019; 69(6): 2672–82. DOI: 10.1002/hep.30251
30. Dulai P.S., Singh S., Patel J., Soni M., Prokop L.J., Younossi Z. et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017; 65(5): 1557–65. DOI: 10.1002/hep.29085
 31. Neuschwander-Tetri B.A., Clark J.M., Bass N.M., Van Natta M.L., Unalp-Arida A., Tonascia J. et al. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010; 52(3): 913–24. DOI: 10.1002/hep.23784
 32. Younossi Z.M., Loomba R., Anstee Q.M., Rinella M.E., Bugianesi E., Marchesini G. et al. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology*. 2018; 68(1): 349–60. DOI: 10.1002/hep.29721
 33. Loomba R., Adams L.A. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. *Gut*. 2020; 69(7): 1343–52. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317593
 34. Cotter T.G., Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. *Gastroenterology*. 2020; 158(7): 1851–64. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.052
 35. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О. 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; 26(2): 24–42. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov C.S., Tikhonov I.N., Shirokova Y.N., Buyeverov A.O. et al. *Diagnosics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016; 26(2): 24–42. (in Russian)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
 36. Romero-Gómez M., Zelber-Sagi S., Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J. Hepatol*. 2017; 67(4): 829–46. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.05.016
 37. Rotman Y., Sanyal A.J. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2017; 66(1): 180–90. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312431
 38. Leoni S., Tovoli F., Napoli L., Serio I., Ferri S., Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J. Gastroenterol*. 2018; 24(30): 3361–73. DOI: 10.3748/wjg.v24.i30.3361
 39. Targher G., Byrne C.D., Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020; 69(9): 1691–705. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320622
 40. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В., Луньков В.Д., Люцина Е.О., Зозуля В.Н. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив*. 2019; 91(2): 109–17. [Maevskaya M.V., Ivashkin V.T., Ivashkin K.V., Lunikov V.D., Liusina E.O., Zozula V.N. et al. *Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and consequence of cardio-metabolic complications. Role of the ursodeoxycholic acid in the pharmacotherapy. Terapevticheskiy arkhiv*. 2019; 91(2): 109–17. (in Russian)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000122
 41. Neuschwander-Tetri B.A. Therapeutic Landscape for NAFLD in 2020. *Gastroenterology*. 2020; 158(7): 1984–98.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.051
 42. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J., Lavine J.E., Van Natta M.L., Abdelmalek M.F. 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): 956–65. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4
 43. Younossi Z.M., Ratziu V., Loomba R., Rinella M., Anstee Q.M., Goodman Z. et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019; 394(10215): 2184–96. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7
 44. Ratziu V., Harrison S.A., Francque S., Bedossa P., Leheret P., Serfaty L. et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and - δ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology*. 2016; 150(5): 1147–59.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.01.038
 45. Harrison S.A., Wong V.W., Okanoue T., Bzowej N., Vuppalanchi R., Younes Z. et al. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials. *J. Hepatol*. 2020; 73(1): 26–39. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.02.027
 46. Harrison S.A., Goodman Z., Jabbar A., Vemulapalli R., Younes Z.H., Freilich B. et al. A randomized, placebo-controlled trial of emricasan in patients with NASH and F1-F3 fibrosis. *J. Hepatol*. 2020; 72(5): 816–27. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.11.024 

Поступила / Received: 13.01.2021

Принята к публикации / Accepted: 31.01.2021