

© Канорский С.Г., 2021  
DOI 10.21886/2712-8156-2021-2-3-18-29

## НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

С.Г. Канорский

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) широко распространена в популяции, является важной причиной цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. НАЖБП включает континуум от стеатоза через неалкогольный стеатогепатит к циррозу. НАЖБП имеет двунаправленную связь с компонентами метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, увеличивая риск осложнений. Основными причинами смерти при НАЖБП являются сердечно-сосудистые заболевания и внепечёночные злокачественные новообразования, но выраженный фиброз печени — ключевой прогностический маркер, а риск смерти может оцениваться с помощью комбинации неинвазивных тестов. В настоящее время нет одобренной терапии НАЖБП, хотя несколько препаратов находятся на продвинутой стадии разработки. Проведен анализ клинических исследований, их метаанализов и обзоров литературы из баз данных PubMed и MEDLINE по 18 ключевым словам, соответствующим теме обзора, изучено более 5000 статей, опубликованных за последние годы. Обобщены современные представления об эпидемиологии, естественном течении, патогенезе, диагностике, оценке риска, профилактике и лечении НАЖБП.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, стратификация риска, лечение, обзор

**Для цитирования:** Канорский С.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные подходы к диагностике и лечению. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(3):18-29. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-18-29

**Контактное лицо:** Сергей Григорьевич Канорский, kanorskysg@mail.ru

## NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

S.G. Kanorskii

The Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is widespread in the population and is the leading cause of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. NAFLD includes a continuum from steatosis to non-alcoholic steatohepatitis with rapidly progressive fibrosis. NAFLD has a bidirectional relationship with components of metabolic syndrome and type 2 diabetes, increasing the risk of complications. The main causes of death in NAFLD are cardiovascular disease and extrahepatic malignancy, but advanced liver fibrosis is a key prognostic marker, and the risk of death can be assessed using a combination of non-invasive tests. There is currently no approved therapy for NAFLD, although several drugs are in advanced stages of development. An analysis of clinical studies, their meta-analyses and literature reviews from the PubMed and MEDLINE databases was carried out for 18 keywords corresponding to the review topic, more than 5000 articles published in recent years were studied. The current understanding of epidemiology, natural history, pathogenesis, diagnosis, risk assessment, prevention and treatment of NAFLD is summarized.

**Key words:** non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, risk stratification, treatment, review

**For citation:** Kanorskii S. G. Non-alcoholic fatty liver disease: modern approaches to diagnosis and treatment. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(3):18-29. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-3-18-29

**Corresponding author:** Sergey G. Kanorskii, kanorskysg@mail.ru

## Введение

За последние четыре десятилетия неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала наиболее распространённым хроническим заболеванием печени с глобальной распространённостью около 25% у взрослого населения [1]. Она признана имеющей двунаправленную связь с компонентами метаболического синдрома [2]. У менее чем 10% людей с НАЖБП развиваются осложнения, связанные с печенью, но они являются ключевым фактором, влияющим на прогноз. Среди многих людей с НАЖБП важно определить тех, кто имеет наивысший уровень риска. Из-за высокой распространённости НАЖБП она в настоящее время является наиболее быстро растущей причиной смертности, связанной с печенью, во всем мире [3] и становится важной причиной терминальной стадии болезни печени [4], первичного рака печени [5] и трансплантации печени, ассоциируется со значительным экономическим бременем.

Целью обзора литературы являлось обобщение современных представлений об эпидемиологии, естественном течении, патогенезе, диагностике, оценке риска, профилактике и лечении НАЖБП.

## Методика поиска источников литературы

По теме работы проведен поиск исследований, метаанализов и обзоров литературы в базах данных PubMed и MEDLINE за последние 10 лет с ключевыми словами «non-alcoholic fatty liver disease», «non-alcoholic steatohepatitis», «NAFLD», «NASH», «fatty liver», «epidemiology», «prevalence», «incidence», «disease burden», «non-invasive tests», «liver fibrosis», «blood tests», «liver stiffness measurement», «natural history», «pathogenesis», «treatment», «pharmacotherapy» и «risk stratification». Предпочтение отдавалось высоко цитируемым статьям из ведущих журналов за последние пять лет, которые предоставляли основанное на доказательствах понимание НАЖБП. Найдено и изучено более 5000 статей, из которых для цитирования в настоящем обзоре отобран 71 источник.

## Определение

НАЖБП — это печёночный компонент группы состояний, которые связаны с метаболическими нарушениями. Хотя гепатит с ожирением печени, приводящий к циррозу, описан Н. Thaler ещё в 1962 г. [6], термин «не-

алкогольный стеатогепатит» был впервые предложен J. Ludwig и соавт. в 1980 г. [7]. НАЖБП определяется наличием стеатоза более 5% гепатоцитов в сочетании с факторами метаболического риска, в частности, ожирением, сахарным диабетом (СД) 2 типа, но при отсутствии чрезмерного употребления алкоголя ( $\geq 30$  г в день для мужчин и  $\geq 20$  г в день для женщин) или других хронических заболеваний печени [8]. Текущая номенклатура предполагает, что НАЖБП — это, скорее, диагноз исключения. Продолжаются споры об ограничениях используемой терминологии и диагностических критериев [9,10]. В 2020 г. международная группа экспертов предложила концепцию метаболической дисфункции, связанной с жировой болезнью печени (то есть НАЖБП), чтобы подчеркнуть вклад кардиометаболических факторов риска развития и прогрессирования заболевания печени, в том числе у пациентов с другими заболеваниями печени [9]. Однако номенклатура НАЖБП в настоящее время не принята American Association for the Study of Liver Diseases (Американская ассоциация исследования болезней печени) и European Association for the Study of Liver Diseases (Европейская ассоциация изучения болезней печени).

НАЖБП — это общий термин для широкого спектра клиничко-патологических данных. Гистологически НАЖБП включает континуум болезни от стеатоза с лёгким воспалением или без него (неалкогольная жирная печень) и подтип с воспалением и некрозом (неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)), который дополнительно характеризуется наличием гепатоцеллюлярного повреждения. Преобладающие факторы болезни могут существенно различаться среди пациентов с НАЖБП.

## Эпидемиология и бремя болезни

НАЖБП в настоящее время является наиболее частой причиной хронической болезни печени во всем мире с распространённостью, которая варьируется от 13,5% в Африке до 31,8% на Ближнем Востоке [1], что, вероятно, вызвано различиями в потреблении пищи, физической активности, распределении жира в организме, социально-экономическом статусе и генетических факторах. В России по данным эпидемиологического исследования DIREG 2 с участием более 50 тыс. пациентов амбулаторных лечебно-профилактических учреждений распространённость НАЖБП составляла 37,3% [11]. Из-за её близкой связи с метаболическим синдромом НАЖБП широко

распространена у людей с СД 2 типа (47,3 – 63,7%) и с ожирением (до 80%) [12, 13]. Однако НАЖБП может развиваться и у некоторых людей с нормальным индексом массы тела (например, <25 кг/м<sup>2</sup> у европеоидов и <23 кг/м<sup>2</sup> у монголоидов), что описывается как НАЖБП без ожирения или худых. Эти пациенты обычно страдают центральным ожирением или имеют другие факторы метаболического риска.

Хотя цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома развиваются в течение 10 – 20 лет после постановки диагноза НАЖБП у менее 10% пациентов [14], абсолютные цифры значительны, учитывая высокий уровень распространенности НАЖБП. Согласно прогнозам, заболеваемость и экономическое бремя НАЖБП возрастут в ближайшие десятилетия [15]. Расходы системы здравоохранения особенно высоки у пациентов с НАЖБП и развитым фиброзом или СД 2 типа, нуждающихся в госпитализации [16].

### Естественное течение

Связь между НАЖБП и общей смертностью остается неясной. Некоторые исследования выявляли незначительное повышение риска общей смертности по сравнению с населением в целом [17, 18], другие констатировали отсутствие связи между НАЖБП и смертностью [19]. НАЖБП – это гетерогенное состояние с различиями в степени тяжести, прогрессирования и клинических исходах, которые могут быть обусловлены разными преобладающими механизмами развития болезни [20]. В большинстве случаев у пациентов заболевание печени протекает стабильно или медленно прогрессирует, не приводя к циррозу или смерти, связанной с печенью. Тем не менее, у небольшой части пациентов с НАЖБП развивается выраженный фиброз и отмечается высокий риск развития терминальной стадии заболевания печени и гепатоцеллюлярной карциномы.

Хотя фиброз может развиваться в печени, поражённой НАЖБП или НАСГ, прогрессирование фиброза происходит быстрее и чаще у людей с воспалением и некрозом [21]. Метаанализ исследований НАЖБП, оценивавший образцы парной биопсии печени, показал, что фиброз усугублялся на одну стадию (от исходной стадии фиброза 0) в среднем в течение 7,1 года для пациентов с НАСГ и на одну стадию через 14,3 года для пациентов с неалкогольным жировым гепатозом [22]. Гистологическая балльная система для опреде-

ления стадии фиброза варьирует от стадии 0 (нет фиброза) до стадии 4 (цирроз). Наличие выраженного фиброза (стадии 3 и 4) является ключевым прогностическим фактором — маркером исходов, связанных с печенью, и смертности [14, 23]. В метаанализе 13 исследований, включавших 4428 пациентов с НАЖБП, пациенты с фиброзом 4 стадии (цирроз) имели более высокие смертность от всех причин (относительный риск — 3,42 при 95% доверительном интервале от 2,63 до 4,46) и смертность, связанную с печенью (относительный риск — 11,13 при 95% доверительном интервале от 4,15 до 29,84), чем пациенты без фиброза [23].

Большинство людей с криптогенным циррозом печени (цирроз неизвестной причины) с сопутствующими метаболическими расстройствами без другой известной причины заболевания печени, скорее всего, имеют исход НАСГ [24]. Из-за высокой распространённости НАЖБП среди населения в настоящее время она является второй ведущей причиной терминальной стадии заболевания печени [25] и второй по частоте причиной первичного рака печени среди взрослых, ожидающих трансплантации печени в США [5]. Аналогично в Европе в настоящее время доля НАЖБП как причины трансплантации составляет 8,4% ежегодно среди всех людей, получающих трансплантат печени [26].

Несмотря на риск прогрессирования заболевания печени, ведущая причина смерти пациентов с НАЖБП — сердечно-сосудистые заболевания, за которым следует внепечёночное злокачественное новообразование (например, колоректальный рак или рак молочной железы). Эти причины смерти могут быть связаны с кардиометаболическими факторами риска, которые объединяют НАЖБП и сердечно-сосудистые заболевания, но всё ещё неясно, в какой степени НАЖБП играет прямую причинную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [27].

У больных с НАЖБП, особенно с клинически значимым фиброзом, отмечался более высокий риск тяжелой формы COVID-19 по сравнению с пациентами без НАЖБП [28].

### Патогенез

Основной причиной НАЖБП является избыточное питание, которое вызывает расширение жировых отложений, а также накопление эктопического жира. В этом случае инфильтрация макрофагами висцеральной жировой ткани создает провоспалительное

состояние, которое способствует резистентности к инсулину. Неадекватный липолиз на фоне инсулинорезистентности приводит к стойко повышенной доставке жирных кислот к печени, которая наряду с повышенным липогенезом *de novo* подавляет её метаболическую способность. Нарушение баланса липидного метаболизма приводит к образованию большого количества свободных жирных кислот, обладающих потенциалом токсичности и реализующих метаболические нарушения в органах-мишенях. Это способствует клеточному стрессу (окислительному стрессу и стрессу эндоплазматического ретикулума), активации инфламмосом, апоптозу клеток и последующей стимуляции воспаления, регенерации тканей и фиброгенезу [29]. Воспалительные и профиброгенные макрофаги вовлечены в прогрессирование фиброза печени и способны играть роль в поддержании хронических воспалительных процессов в других тканях [30].

На эти патогенные пути НАЖБП влияет множество метаболических, генетических и связанных с микробиомом факторов, которые до конца не изучены. НАЖБП имеет наследственный компонент (однонуклеотидный полиморфизм в гене PNPLA3 предрасполагает к НАЖБП) с генетическими различиями между отдельными людьми, влияющими на риск развития заболевания в диапазоне 20 – 70% [31].

#### **Стратификация риска и оценка степени тяжести заболевания**

НАЖБП чаще всего диагностируется с помощью визуализации, хотя можно сделать заключение, исходя из оценки клинического риска, например, индекса ожирения печени, или идентифицировать болезнь гистологически. В повседневной практике наиболее часто используемым тестом является ультразвуковое исследование органов брюшной полости. При нём стеатоз характеризуется яркой эхотекстурой печени и размытостью сосудистой сети печени [32]. Ультразвуковое исследование брюшной полости имеет два важных ограничения: 1) продвинутый фиброз может огрубить эхоструктуру печени и размыть изображение сосудов; 2) низкая чувствительность (<30%) при лёгком стеатозе. Измерение печеночного стеатоза с помощью магнитно-резонансной томографии может обнаружить долю жира всего в 5% и чувствительно к динамическим изменениям, но чаще используется в научных целях в клинических исследо-

ваниях для оценки эффективности лечения НАСГ, а не в повседневной практике [33].

СД 2 типа связан с более чем двукратным повышением риска развития фиброза печени, приводящего к осложнениям цирроза и смертности от болезней печени [34]. Ожирение (индекс массы тела >30 кг/м<sup>2</sup>), нарушения липидного обмена с низкой концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности и высокой концентрацией триглицеридов, артериальная гипертензия также ассоциировались с повышенным риском тяжёлого поражения печени, хотя выраженность их влияния меньше, чем СД 2 типа [34]. Пациенты с НАЖБП старше 60 лет имеют более высокую распространённость выраженного фиброза печени в сравнении с более молодыми пациентами [35], что отражает более длительное существование нарушения обмена веществ и заболевания печени. Вариант гена PNPLA3 связан с гистологической тяжестью НАЖБП и развитием гепатоцеллюлярной карциномы, а также смертностью от болезней печени и от всех причин [31,36].

#### **Неинвазивные тесты для оценки тяжести заболевания**

Клиницисты обычно используют концентрации ферментов печени (аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза) в сыворотке крови для наблюдения за пациентами и оценки тяжести заболевания печени. Однако концентрации ферментов печени могут быть нормальными у более половины пациентов с НАЖБП и плохо коррелируют с гистологической степенью тяжести патологии. Традиционно биопсия печени использовалась для характеристики и количественной оценки гистологических признаков стеатоза, воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и фиброза. Однако эта инвазивная процедура не подходит для широкого применения с целью оценки стадии заболевания, определения его прогрессирования или ответа на терапию. Кроме риска и стоимости биопсия печени склонна к смещению данных гистологической оценки при выполнении исследования как одним, так и разными специалистами [37]. Поэтому разработаны и подтверждены несколько неинвазивных тестов для проведения у пациентов с НАЖБП.

Среди гистологических признаков НАЖБП степень тяжести фиброза печени имеет наиболее сильную корреляцию с заболеваемостью и смертностью, связанными с печенью [23]. Простая оценка фиброза при НАЖБП в

баллах и индекс Fibrosis-4 включают демографические, клинические и рутинные лабораторные параметры, поэтому недороги в использовании.

**Оценка фиброза при неалкогольной жировой болезни печени в баллах**

$-1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \times \text{индекс массы тела (кг/м}^2) + 1,13 \times \text{нарушенная гликемия натощак или СД (да} = 1, \text{ нет} = 0) + 0,99 \times \text{отношение аспартатаминотрансферазы к аланинаминотрансферазе} - 0,013 \times \text{количество тромбоцитов (} \times 10^9/\text{л)} - 0,66 \times \text{концентрация альбумина в крови (г/дл)}$

• Пациенты с низким риском развития фиброза имеют оценку в баллах менее  $-1,455$  (возраст  $<65$  лет) или менее  $0,12$  (возраст  $\geq 65$  лет); оценка больше  $0,675$  указывает на продвинутой фиброз.

• Интерпретировать с осторожностью у пациентов моложе 35 лет, так как низкая оценка у них менее точна.

• Ограничение методики — высокий уровень промежуточных оценок.

**Индекс фиброза печени Fibrosis-4**

$\text{Возраст (годы)} \times \text{концентрация аспартатаминотрансферазы (Ед/л)}$

$\text{Количество тромбоцитов (} \times 10^9/\text{л)} \times \sqrt{\text{аланинаминотрансфераза (Ед/л)}}$

• Пациенты с низким риском развития фиброза имеют индекс менее  $1,3$  (возраст  $<65$  лет) или менее  $2,0$  (возраст  $\geq 65$  лет); оценка выше  $3,25$  свидетельствует о продвинутой фиброзе.

• Интерпретировать с осторожностью у пациентов моложе 35 лет, так как низкая оценка у них менее точна.

Аспартатаминотрансфераза является важным компонентом в этих формулах оценки фиброза и имеет тенденцию к увеличению концентрации (относительно аланинаминотрансферазы) при выраженном фиброзе печени. Хотя общая точность этих балльных методик умеренна, они имеют высокое отрицательное прогностическое значение для исключения выраженного фиброза печени, особенно применимы в работе учреждений первичной медико-санитарной помощи. Пациенты с низкими показателями фиброза имеют низкий риск развития осложнений, связанных с печенью [38].

Визуализирующие методы оценки фиброза печени у пациентов при НАЖБП предполагают измерение жесткости печени с помощью ультразвукового исследования — эластографии (переходная эластография с контролем вибрации, эластография сдвиговой волной и

двухмерная эластография сдвиговой волной) и магнитно-резонансной эластографии. Среди этих методов переходная эластография получила наиболее широкое распространение, она является доступной и может быть использована в качестве теста по месту оказания медицинской помощи [39]. Одновременно можно оценить стеатоз печени по контролируемому параметру затухания ультразвука. Показатель жесткости печени в диапазоне  $6,5 - 7,9$  кПа с чувствительностью примерно 90% позволяет исключить фиброз 3 и 4 стадий, у пациентов с циррозом печени её жесткость обычно превышает  $12 - 15$  кПа [39, 40]. Показатель жесткости печени коррелирует с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы и осложненной цирроза [41]. Критерий Baveno VI объединяет показатель жесткости печени ( $\geq 20$  кПа) по данным переходной эластографии с количеством тромбоцитов ( $<150 \times 10^9/\text{л}$ ) для выявления больших с риском варикозного расширения вен пищевода, которые нуждаются в лечении. Он был проверен у пациентов с НАЖБП [42].

**Профилактика, оценка и лечение неалкогольной жировой болезни печени в учреждениях первичной медико-санитарной помощи и эндокринологических клиниках**

Поскольку первичная медико-санитарная помощь является учреждением первого медицинского контакта для большинства больных, включая имеющих метаболические факторы риска, врачи этих учреждений играют ключевую роль в профилактике, диагностике, стратификации риска и лечении НАЖБП. В нескольких исследованиях изучалась первичная профилактика НАЖБП, и их результаты показывали, что повышение качества питания [43] и регулярное повышение физической активности [44] снижали риск развития НАЖБП даже среди людей с высоким генетическим риском [43].

Рекомендации гепатологических ассоциаций в отношении скрининга пациентов на НАЖБП противоречивы. Некоторые из них [8,45] рекомендуют скрининг в группах населения высокого риска (люди с ожирением, СД 2 типа или метаболическим синдромом), в то время как другие не рекомендуют его, что отчасти отражает недостаток доступных и эффективных терапевтических вмешательств [46]. Есть также опасения по поводу возможных последствий гипердиагностики НАЖБП, особенно в отношении потенциального вреда обследования и лечения, а также психосоциальных последствий установления диагноза [47].

Обычно у пациентов с диагностированной НАЖБП рекомендуется тестирование на продвинутой фиброз (стадия 3) и цирроз (стадия 4), хотя алгоритмы специфического тестирования различаются [48]. В целом мнение экспертов свидетельствует в пользу прагматичного, поэтапного подхода с применением простых и недорогих методик оценки фиброза (формулы балльной оценки фиброза при НАЖБП или Fibrosis-4) в качестве первого шага к выявлению лиц с низким риском фиброза, которых можно вести в условиях первичной медико-санитарной помощи. Людям с промежуточным или с высоким риском с учётом набранных баллов требуется дополнительное обследование с помощью доступной методики оценки фиброза (например, ультразвуковой эластографии), им может потребоваться направление на углубленное обследование по поводу заболевания печени, лечение выраженного фиброза. Пациенты с НАЖБП без выраженного фиброза при первоначальной оценке требуют постоянного мониторинга в учреждении первичной медико-санитарной помощи для выявления прогрессирования заболевания печени и повторного тестирования через 3 – 5 лет после первоначального обследования [49].

Больные СД 2 типа отличаются высокой распространённостью НАЖБП, у них с большей вероятностью развития выраженного фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы по сравнению с людьми без диабета [34]. Кроме того, мультиморбидность и полипрагмазия распространены у пациентов с СД 2 типа и НАЖБП, что указывает на необходимость междисциплинарного ведения для обеспечения их комплексных медицинских потребностей. В клиниках для специализированного лечения СД распространённость выраженного фиброза среди пациентов с НАЖБП составляет 10 – 20% [50], что в 2 – 4 раза выше, чем в первичном звене здравоохранения. American Diabetes Association (ADA, Американская диабетологическая ассоциация) рекомендует оценивать наличие неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени у пациентов с СД 2 типа и повышенным уровнем ферментов печени (аланинаминотрансфераза) или стеатозом печени по данным ультразвукового исследования [51]. Однако показатели уровня аланинаминотрансферазы часто неточны и находятся в пределах нормы у большинства больных с СД 2 типа и НАЖБП, из-за чего при таком подходе многие пациенты с клинически значимыми заболеваниями печени остаются недиагностированными.

## Лечение неалкогольного стеатогепатита

Хотя распространённость НАСГ является значительной и возрастает в последнее время, сердечно-сосудистые заболевания и злокачественные новообразования остаются основными причинами смерти людей с НАЖБП [48]. Следовательно, лечение НАСГ требует целостного подхода, обеспечивающего минимизацию сердечно-сосудистого риска, уменьшение влияния факторов, вызывающих стеатоз и системное воспаление. Представляется логичным раннее начало НАЖБП на стадии стеатоза. К сожалению, различные способы фармакотерапии таких больных не получили международного признания из-за недостаточной доказательной базы, и основу лечения составляют немедикаментозные вмешательства.

Баланс между потреблением питательных веществ и затрачиваемой человеком энергией имеет решающее значение для развития НАЖБП и НАСГ. Центральное ожирение — важный патогенный фактор, влияющий посредством инсулинорезистентности и провоспалительных сигналов. Не вызывает возражений повышение физической активности, которое должно быть адаптировано к индивидуальным возможностям и предпочтениям. Диетические рекомендации должны включать ограничение калорийности и исключение компонентов, способствующих развитию НАЖБП (простые углеводы, напитки с высоким содержанием фруктозы, фаст-фуд). Питание с ограничением углеводов, в том числе так называемая средиземноморская диета, способствует разрешению стеатоза [52]. Потеря веса более чем на 5 – 7% уменьшает отложение жира в печени и приводит к редукции стеатогепатита, а при потере более 10% веса значительно уменьшается фиброз печени [53]. Бариатрическая хирургия не считается терапией первой линии из-за хирургического риска, но может привести у пациентов с выраженным ожирением к значительному (на 15 – 25%) устойчивому снижению веса с улучшением гистологических характеристик при НАСГ и фиброзе печени [54]. Снижение веса уменьшает проявления НАЖБП и всех связанных с ней сопутствующих кардиометаболических расстройств, что благоприятно влияет на сердечно-сосудистую систему и уменьшает риск злокачественных новообразований.

В настоящее время ещё нет терапии НАСГ, полностью одобренной FDA или European Medicines Agency (EMA, Европейское агентство по лекарственным средствам). Однако не-

сколько препаратов, доступных в настоящее время по другим показаниям, были изучены в исследованиях НАЖБП фазы 2b (они будут упоминаться ниже). Урсодезоксихолевая кислота, омега-3 жирные кислоты и метформин не показали положительного влияния на гистологию печени, которое могло бы являться объективным критерием эффективности терапии. В действующих российских рекомендациях «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение» в качестве средств лечения НАЖБ представлены витамин Е, урсодезоксихолиевая кислота, эссенциальные фосфолипиды, S-аденозил-L-метионин, L-орнитин-L-аспартат, силибинин, таурин, гидролизат человеческой плаценты, морфолиний-метилтриазолит-тиоацетат, раствор низкомолекулярных сахаров, полученных из мёда, цинарин, глицирризиновая кислота, фиксированная комбинация янтарная кислота + инозин + меглюмин + метионин + никотинамид; для коррекции дислипидемии рекомендуются статины, при инсулинорезистентности — метформин, пиоглитазон, агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа [55]. Это даёт право врачам применять все перечисленные средства для фармакотерапии НАЖБП в России. При более строгом рассмотрении доказательной базы в качестве возможного лечения у отдельных пациентов с НАСГ в других странах рекомендуются витамин Е и пиоглитазон [29, 46]. Польза витамина Е (d- $\alpha$ -токоферол) при НАСГ была показана в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях, в том числе в работе фазы 2b, в которой 84 участника получали витамин Е для уменьшения стеатоза и улучшения гистологических проявлений НАСГ у пациентов без СД или цирроза печени [56]. В рандомизированном контролируемом исследовании пациентов с СД 2 типа и НАСГ на 18 месяцев назначались только витамин Е ( $n = 36$ ), комбинированная терапия витамином Е и пиоглитазоном ( $n = 37$ ) или плацебо ( $n = 32$ ). Только в группе комбинированной терапии была достигнута «гистологическая» конечная точка (уменьшение проявлений НАСГ более чем на два балла без усиления фиброза) [57]. Витамин Е следует рассматривать с учётом его потенциальных неблагоприятных эффектов, которые включают повышенный риск кровотечения, связь более высоких доз с геморрагическим инсультом, сердечной недостаточностью и раком предстательной железы [46]. Хотя статины не вызывают заметного позитивного гистологического влияния при НАСГ, они безопасны и их следует

использовать для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений у пациентов с НАЖБП.

Пиоглитазон уменьшает печёночный стеатоз, воспаление с некрозом, может уменьшать фиброз [58]. Но вместе с повышением чувствительности к инсулину пиоглитазон способствует увеличению массы тела (на 2,4 – 4,8 кг), задержке жидкости (поэтому противопоказан при тяжёлой сердечной недостаточности), потере костной массы, может увеличивать риск рака мочевого пузыря.

Для лиц с СД 2 типа постоянно расширяется перечень гипогликемизирующих средств, которые обладают кардио- и нефропротективными эффектами [59]. Некоторые из этих препаратов, включая несколько агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, в настоящее время изучены в исследованиях второй и третьей фаз, что позволяло оценить их эффективность в отношении одобренных FDA гистологических конечных точек (разрешение НАСГ без увеличения фиброза, уменьшение фиброза на одну стадию или больше без обострения НАСГ). Препараты этих классов имеют дополнительное преимущество, вызывая потерю массы тела пациентов. В исследовании второй фазы семаглутид в дозе 0,4 мг/сутки подкожно был более эффективен, чем лираглутид, и обеспечивал снижение веса больных с ожирением (средний индекс массы тела — 39,3 кг/м<sup>2</sup>) на 13,8% за 52-недельный период, имея аналогичную переносимость [60]. В рандомизированном контролируемом исследовании третьей фазы семаглутид в дозе 2,4 мг 1 раз в неделю подкожно снижал вес у 1961 пациента с ожирением или избыточной массой тела в среднем на 15,3 кг при наблюдении в течение 68 недель [61]. В июне 2021 г. FDA утвердила показание для семаглутида — хронический контроль веса у пациентов с индексом массы тела 27 кг/м<sup>2</sup> или выше, у которых есть хотя бы одно заболевание, связанное с весом, или у пациентов с индексом массы тела 30 кг/м<sup>2</sup> или выше. В рандомизированном контролируемом исследовании второй фазы подкожное введение семаглутида в дозе 0,4 мг/сутки сопровождалось разрешением НАСГ без увеличения фиброза у 59% пациентов по сравнению с 17% в группе плацебо ( $p < 0,001$ ) [62]. Трудно определить зависимость наблюдавшегося эффекта от снижения массы тела, но полученные результаты представляют собой самый высокий показатель разрешения НАСГ, о котором когда-либо сообщалось в подобных исследованиях.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа уменьшали печеночный стеатоз, воспаление с некрозом и уровень ферментов печени по результатам нескольких небольших рандомизированных контролируемых исследований с использованием неинвазивных тестов и неконтролируемой парной биопсии печени [63].

Многочисленные препараты с разными механизмами действия, направленными на липидный обмен, воспаление или фиброз, разрабатываются для лечения НАСГ [29, 64]. Для получения полного одобрения FDA терапевтическое вмешательство должно продемонстрировать клинически значимое преимущество, определённое как улучшение самочувствия пациента, его функционального статуса или выживаемости. Поскольку у большинства пациентов с НАСГ имеются специфические проявления болезни, для одобрения препаратов требуется уменьшение развития связанных с печенью событий или смертности. С учётом течения НАСГ часто требуются десятилетия, чтобы показать влияние лечения на связанные с печенью события или смертельный исход даже при наличии выраженного фиброза. Ещё труднее доказать подобную эффективность вмешательства у пациентов с НАЖБП. Поэтому проводимые исследования в основном сосредоточены на суррогатных конечных точках, таких как динамика гистологической картины, которые с достаточной вероятностью трансформируются в клинически значимое преимущество. FDA рассматривает любую из двух упоминавшихся гистологических конечных точек для условного одобрения терапевтического средства лечения НАСГ. Между тем ЕМА требует статистически значимого улучшения обеих гистологических конечных точек. В качестве альтернативы, если терапевтическое средство оценивается по его антифибротическому действию, требуется продемонстрировать его эффективность в уменьшении фиброза на две или более стадии.

REGENERATE (n = 931) — первое успешное исследование третьей фазы, оценивавшее две дозы обетихоловой кислоты, мощного агониста фарнезоидного X-рецептора, в сравнении с плацебо, в котором удалось получить значимое различие событий первичной конечной точки (уменьшение фиброза на одну стадию или более без обострения НАСГ), что подтвердило результаты исследования FLINT фазы 2b [65]. Хотя влияние обетихоловой кислоты являлось статистически значимым, величина эффекта была небольшой, что подтвержда-

ет идею о том, что для адекватного лечения большинства пациентов требуется комбинированная терапия. С помощью обетихоловой кислоты не удалось достичь разрешения НАСГ, но индивидуальные гистологические особенности болезни (стеатоз, воспаление и баллонная дистрофия гепатоцитов) редуцировали. К сожалению, наблюдались два побочных эффекта препарата, снижавшие энтузиазм по поводу условного одобрения FDA обетихоловой кислоты. Во-первых, это зуд, частота которого в исследовании составляла 51% у пациентов, получавших препарат по 25 мг/сутки, 28% — по 10 мг/сутки и 19% — в группе плацебо. Возможность и степень уменьшения зуда с помощью других лекарств или снижения дозы обетихоловой кислоты при сохранении её эффективности неизвестны. Во-вторых, это повышение уровня липопротеинов низкой плотности, прямо связанное с ингибированием обетихоловой кислотой фермента CYP7A1, которое можно ограничить с помощью статинов [66]. Сердечно-сосудистый эффект увеличения концентрации липопротеинов низкой плотности или его снижения с помощью статинов на фоне лечения обетихоловой кислотой (в более широком смысле — при ингибировании CYP7A1) пока не известен. Решение FDA 2020 г. отложить условное одобрение обетихоловой кислоты до тех пор, пока не появятся дополнительные данные об эффективности и безопасности, отражает эти сомнения. Ожидаются результаты продолжения исследования REGENERATE для оценки клинических исходов. Отдалённые результаты могут позволить пересмотреть заключение FDA в будущем.

Некоторые препараты находятся на продвинутой стадии разработки лечения НАСГ. Несколько исследований фазы 2b, показавших эффективность лечения в отношении уменьшения жировых отложений и гистологических конечных точек, получили продолжение в исследованиях третьей фазы, которые предоставят более точные данные [67, 68]. По-видимому, большинству пациентов с НАСГ в будущем будет проводиться комбинированная терапия, состоящая из основного и дополнительного средств с учётом индивидуальных особенностей больных. Примером исследования новой комбинации препаратов является проект ATLAS (n = 392), показавший тенденцию к большему снижению фиброза при лечении цилофексором (нестероидный агонист фарнезоидного X-рецептора) и фирсокостатом (ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы), чем при монотерапии каждым

из них (улучшение у 21% против 12% больных), у пациентов с НАСГ и фиброзом третьей или четвертой стадий [69]. Это комбинированное лечение чаще приводило к снижению проявлений НАЖБП на два или более балла, чем у получавших монотерапию. Продолжается поиск других более эффективных комбинаций лекарственных средств.

### Заключение и перспективы

НАЖБП в значительной степени недооценивается медицинскими работниками и широкой общественностью. Внедрение стратегий выявления и надлежащего ведения пациентов из группы риска с прогрессирующим фиброзом потребует активных действий со стороны врачей первичной медико-санитарной помощи, эндокринологов и других специалистов, которые лечат пациентов с метаболическими факторами риска. Необходимы комплексные меры системы здравоохранения для устранения факторов риска НАЖБП, в первую очередь ожирения [70].

Разработку высокоэффективных терапевтических вмешательств затрудняет постоянная опора на биопсию печени для диагности-

ки патологии. Всё ещё не существует надежного биомаркера, с помощью которого можно точно диагностировать НАЖБП и определять её стадию [71]. В будущем диагностический биомаркер в сочетании с прогностическим биомаркером должны позволить идентифицировать лиц с высоким риском, на ведение которых целесообразно направить ресурсы системы здравоохранения. Возможность фенотипирования пациентов с НАЖБП позволит более точно, чем в настоящее время, формулировать прогноз, подбирать адекватную терапию и прогнозировать ответ на вмешательство. Усовершенствование терапевтической стратегии на основе продуманного комбинированного лечения, адаптированного к индивидуальным особенностям болезни, необходимо для повышения эффективности терапии и изменения отношения к скринингу НАЖБП.

Независимо от будущего прогресса диагностических тестов и медикаментозного лечения, здоровый образ жизни и снижение веса по-прежнему будут иметь решающее значение для профилактики и терапии НАЖБП, поскольку ожирение является основной причиной этого распространенного заболевания и сопутствующих метаболических расстройств.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. Paik J.M., Golabi P., Younossi Y., Mishra A., Younossi Z.M. Changes in the global burden of chronic liver diseases from 2012 to 2017: the growing impact of NAFLD. *Hepatology*. 2020;72(5):1605-1616. doi: 10.1002/hep.31173.
4. Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z, Sanyal A.J. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018;67(1):123-133. doi: 10.1002/hep.29466.
5. Kelley R.K., Greten T.F. Hepatocellular Carcinoma – Origins and Outcomes. *N Engl J Med*. 2021;385(3):280-282. doi: 10.1056/NEJMcibr2106594.
6. Thaler H. The fatty liver and its pathogenetic relation to liver cirrhosis. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med*. 1962;335:180-210. PMID: 13920484
7. 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):434-438. PMID: 7382552
8. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
9. 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):202-209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
10. Younossi Z.M., Rinella M.E., Sanyal A., Harrison S.A., Brunt E.M., Goodman Z., et al. From NAFLD to MAFLD: implications of a premature change in terminology. *Hepatology*. 2021;73(3):1194-1198. doi: 10.1002/hep.31420.
11. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Troukhmanov A.S., Zimovina U.V., Palgova L.K., et al. Non-alcoholic fatty liver disease risk factors assessment among the general practitioners and gastroenterologist's patients flow. *United European Gastroenterology Journal*. 2015;3(1):344-345.
12. Polyzos S.A., Kountouras J., Mantzoros C.S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: from pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019;92:82-97. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.014.
13. Younossi Z.M., Golabi P., de Avila L., Paik J.M., Srishord M., Fukui N., 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. doi: 10.1016/j.jhep.2019.06.021.
14. Ekstedt M., Hagström H., Nasr P., Fredrikson M., Stål P., Kechagias S., 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. doi: 10.1002/hep.27368.
  15. Estes C., Chan H.L.Y., Chien R.N., Chuang W.L., Fung J., Goh G.B., et al. Modelling NAFLD disease burden in four Asian regions-2019-2030. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(8):801-811. doi: 10.1111/apt.15673.
  16. Allen A.M., Van Houten H.K., Sangaralingham L.R., Talwalkar J.A., McCoy R.G. Healthcare cost and utilization in nonalcoholic fatty liver disease: real-world data from a large U.S. claims database. *Hepatology.* 2018;68(6):2230-2238. doi: 10.1002/hep.30094.
  17. Liu Y., Zhong G.C., Tan H.Y., Hao F.B., Hu J.J. Nonalcoholic fatty liver disease and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2019;9(1):11124. doi: 10.1038/s41598-019-47687-3.
  18. Allen A.M., Therneau T.M., Larson J.J., Coward A., Somers V.K., Kamath P.S. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study. *Hepatology.* 2018;67(5):1726-1736. doi: 10.1002/hep.29546.
  19. Wu S., Wu F., Ding Y., Hou J., Bi J., Zhang Z. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:33386. doi: 10.1038/srep33386.
  20. Eslam M., Sanyal A.J., George J.; International Consensus Panel. 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. 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):1148-1155. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.034.
  22. Singh S., Allen A.M., Wang Z., Prokop L.J., Murad M.H., Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:643-654.e1-9. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.014.
  23. Taylor R.S., Taylor R.J., Bayliss S., Hagström H., Nasr P., Schattenberg J.M., et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1611-1625.e12. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.043.
  24. Younossi Z., Stepanova M., Sanyal A.J., Harrison S.A., Ratziu V., Abdelmalek M.F., et al. The conundrum of cryptogenic cirrhosis: adverse outcomes without treatment options. *J Hepatol.* 2018;69(6):1365-1370. doi: 10.1016/j.jhep.2018.08.013.
  25. Wong R.J., Aguilar M., Cheung R., Perumpail R.B., Harrison S.A., Younossi Z.M., et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015;148(3):547-555. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.039.
  26. Haldar D., Kern B., Hodson J., Armstrong M.J., Adam R., Berlakovich G., et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: a European Liver Transplant Registry study. *J Hepatol.* 2019;71(2):313-322. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.011.
  27. 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):1691-1705. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320622.
  28. Targher G., Mantovani A., Byrne C.D., Wang X.B., Yan H.D., Sun Q.F., et al. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. *Gut.* 2020;69(8):1545-1547. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321611.
  29. Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., Sanyal A.J. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018;24(7):908-922. doi: 10.1038/s41591-018-0104-9.
  30. Lefere S., Tacke F. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: crosstalk with metabolism. *JHEP Rep.* 2019;1(1):30-43. doi: 10.1016/j.jhepr.2019.02.004.
  31. Eslam M., George J. Genetic contributions to NAFLD: leveraging shared genetics to uncover systems biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(1):40-52. doi: 10.1038/s41575-019-0212-0.
  32. Bril F., Ortiz-Lopez C., Lomonaco R., et al. Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Int.* 2015;35(9):2139-2146. doi: 10.1111/liv.12840.
  33. 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):763-772. doi: 10.1002/hep.29797.
  34. Jarvis H., Craig D., Barker R., Spiers G., Stow D., Anstee Q.M., et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS Med.* 2020;17(4):e1003100. doi: 10.1371/journal.pmed.1003100.
  35. Pitisuttithum P., Chan W.K., Piyachaturawat P., Imajo K., Nakajima A., Seki Y., et al. Predictors of advanced fibrosis in elderly patients with biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: the GOASIA study. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):88. doi: 10.1186/s12876-020-01240-z.
  36. Krawczyk M., Liebe R., Lammert F. Toward genetic prediction of nonalcoholic fatty liver disease trajectories: PNPLA3 and beyond. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1865-80.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.053.
  37. Davison B.A., Harrison S.A., Cotter G., Alkhoury N., Sanyal A., Edwards C., et al. Suboptimal reliability of liver biopsy evaluation has implications for randomized clinical trials. *J Hepatol.* 2020;73(6):1322-1332. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.025.
  38. Hagström H., Talbäck M., Andreasson A., Walldius G., Hammar N. Ability of noninvasive scoring systems to identify individuals in the population at risk for severe liver disease. *Gastroenterology.* 2020;158(1):200-214. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.008.
  39. 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):1717-1730. doi: 10.1053/j.gastro.2019.01.042.

40. Siddiqui M.S., Vuppalanchi R., Van Natta M.L., Hallinan E., Kowdley K.V., Abdelmalek M., et al. Vibration-controlled transient elastography to assess fibrosis and steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(1):156-163.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2018.04.043.
41. Shili-Masmoudi S., Wong G.L., Hiriart J.B., Liu K., Chermak F., Shu S.S., et al. Liver stiffness measurement predicts long-term survival and complications in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2020;40(3):581-589. doi: 10.1111/liv.14301.
42. Petta S., Sebastiani G., Bugianesi E., Viganò M., Wong V.W., Berzigotti A., et al. Non-invasive prediction of esophageal varices by stiffness and platelet in non-alcoholic fatty liver disease cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(4):878-885. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.019.
43. Ma J., Hennein R., Liu C., Long MT, Hoffmann U, Jacques PF, et al. Improved diet quality associates with reduction in liver fat, particularly in individuals with high genetic risk scores for nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2018;155(1):107-117. doi: 10.1053/j.gastro.2018.03.038.
44. Gerage A.M., Ritti-Dias R.M., Balagopal P.B., Conceição R.D.O., Umpierre D., Santos R.D., et al. Physical activity levels and hepatic steatosis: a longitudinal follow-up study in adults. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(3):741-746. doi: 10.1111/jgh.13965.
45. 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.
46. 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):328-357. doi: 10.1002/hep.29367.
47. Rowe I.A. Too much medicine: overdiagnosis and overtreatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(1):66-72. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30142-5.
48. Powell E.E., Wong V.W., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021;397(10290):2212-2224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3.
49. Tsochatzis E.A., Newsome P.N. Non-alcoholic fatty liver disease and the interface between primary and secondary care. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(7):509-517. doi: 10.1016/S2468-1253(18)30077-3.
50. Younossi Z.M., Tampi R.P., Racila A., Qiu Y., Burns L., Younossi I., et al. Economic and clinical burden of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes in the U.S. *Diabetes Care*. 2020;43(2):283-289. doi: 10.2337/dc19-1113.
51. American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl. 1):S40-S52. doi: 10.2337/dc21-S004.
52. Gepner Y, Shelef I, Komy O, Cohen N, Schwarzfuchs D, Bril N, et al.52. The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. *J Hepatol*. 2019;71(2):379-388. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.013.
53. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oromas B., Gonzalez-Fabian L., et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-378.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005.
54. Lassailly G., Caiazzo R., Ntandja-Wandji L.-C., Gnemmi V., Baud G., Verkindt H., et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1290-1301.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2020.06.006.
55. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;185(1):4-52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
56. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., McCullough A., Diehl A.M., Bass N.M., et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-1685. doi: 10.1056/NEJMoa0907929.
57. Bril F., Biernacki D.M., Kalavalapalli S., Lomonaco R., Subbarayan S.K., Lai J., et al. Role of vitamin E for nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2019;42(8):1481-1488. doi: 10.2337/dc19-0167.
58. Cusi K., Orsak B., Bril F., Lomonaco R., Hecht J., Ortiz-Lopez C., 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. doi: 10.7326/M15-1774.
59. Marx N., Davies M.J., Grant P.J., Mathieu C., Petrie J.R., Cosentino F., et al. Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(1):46-52. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30343-0.
60. O'Neil P.M., Birkenfeld A.L., McGowan B., Mosenzon O., Pedersen S.D., Wharton S., et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10148):637-649. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31773-2.
61. Wilding J.P.H., Batterham R.L., Calanna S., Davies M., Van Gaal L.F., Lingvay I., et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
62. Newsome P.N., Buchholtz K., Cusi K., Linder M., Okanoue T., Ratziu V., et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1113-1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.
63. Hsiang J.C., Wong V.W. SGLT2 inhibitors in liver patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(10):2168-2172.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.021.
64. Neuschwander-Tetri B.A. Therapeutic landscape for NAFLD in 2020. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1984-1998.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.051.
65. 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):2184-2196. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7.
66. Pockros P.J., Fuchs M., Freilich B., Schiff E., Kohli A., Lawitz E.J., et al. CONTROL: a randomized phase 2 study of obet-

- icholic acid and atorvastatin on lipoproteins in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Liver Int.* 2019;39(11):2082-2093. doi: 10.1111/liv.14209.
67. Harrison S.A., Bashir M.R., Guy C.D., Zhou R., Moylan C.A., Frias J.P., et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2019;394(10213):2012-2024. doi: 10.1016/S0140-6736-(19)32517-6.
68. Harrison S.A., Neff G., Guy C.D., Bashir M.R., Paredes A.H., Frias J.P., et al. Efficacy and safety of aldafermin, an engineered FGF19 analog, in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2020; 160:219-231.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2020.08.004.
69. Loomba R., Nouredin M., Kowdley K.V., Kohli A., Sheikh A., Neff G., et al. Combination therapies including cilofexor and firsocostat for bridging fibrosis and cirrhosis attributable to NASH. *Hepatology.* 2021;73(2):625-643. doi: 10.1002/hep.31622.
70. Lazarus J.V., Colombo M., Cortez-Pinto H., Huang T.T., Miller V., Ninburg M., et al. NAFLD—sounding the alarm on a silent epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020;17(7):377-379. doi: 10.1038/s41575-020-0315-7.
71. Wai J.W., Fu C., Wong V.W. Confounding factors of non-invasive tests for nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2020;55(8):731-741. doi: 10.1007/s00535-020-01686-8.

#### Информация об авторе:

**Канорский Сергей Григорьевич**, д.м.н., проф., заведующий кафедрой терапии № 2 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия. ORCID 0000-0003-1510-9204. E-mail: kanorskysg@mail.ru.

#### Information about the author

**Sergey G. Kanorskii**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine № 2 of the Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, The Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia. ORCID 0000-0003-1510-9204 E-mail: kanorskysg@mail.ru.

Получено / Received: 17.07.2021

Принято к печати / Accepted: 21.08.2021