

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – заболевание XXI века

И.В. Маев¹, Д.Н. Андреев^{✉1}, Ю.А. Кучерявый²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²АО «Ильинская больница», д. Глухово, Московская область, Россия

Аннотация

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) – это широко распространенное хроническое заболевание, характеризующееся повышенной аккумуляцией жира в печени, в основе которого лежит дисфункция обмена веществ. Частота выявления МАЗБП в большинстве регионов мира значительно превышает 20% и имеет тенденцию к росту. Согласно современным представлениям этиология и патогенез МАЗБП рассматриваются в рамках концепции «множественных параллельных ударов». Согласно этой модели развитие и прогрессирование заболевания происходят в результате взаимодействия множественных генетических, средовых и адаптационных факторов, к которым относятся специфические генетические полиморфизмы (например, гена *PNPLA3*) и эпигенетические модификации, характер диеты (например, высокое потребление насыщенных жиров и фруктозы), гиподинамия, ожирение, инсулинорезистентность, дисрегуляция продукции адипокинов, липотоксичность, окислительный стресс, дисбиоз кишечной микробиоты (синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке). 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. В качестве немедикаментозных методов лечения пациентам с МАЗБП рекомендовано снижение массы тела (в случае наличия избыточной массы тела или ожирения), редукция потребления насыщенных жирных кислот и фруктозы, а также включение в рацион достаточного количества омега-3-полиненасыщенных жирных кислот и пищевых волокон (псиллиума). Фармакотерапия МАЗБП должна быть направлена на коррекцию инсулинорезистентности, улучшение функции печени и снижение риска ассоциированных заболеваний.

Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, стеатогепатит, стеатоз

Для цитирования: Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – заболевание XXI века. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):325–332. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201532

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

REVIEW

Metabolically associated fatty liver disease – a disease of the 21st century: A review

Igor V. Maev¹, Dmitry N. Andreev^{✉1}, Yury A. Kucheryavyy²

¹Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

²Ilyinskaya Hospital, Glukhovo, Moscow Region, Russia

Abstract

Metabolically associated fatty liver disease (MAFLD) is a widespread chronic disease characterized by increased accumulation of fat in the liver, which is based on metabolic dysfunction. The incidence of MAFLD is well over 20% in most regions of the world and is on an increasing trend. Current thinking considers the etiology and pathogenesis of MAFLD under the concept of "multiple parallel blows". According to this model, the development and progression of the disease are due to the interaction of multiple genetic, environmental and adaptive factors, which include specific genetic polymorphisms (e.g., the *PNPLA3* gene) and epigenetic modifications, dietary patterns (e.g. high saturated fat and fructose intake), sedentary activity, obesity, insulin resistance, dysregulation of adipokines, lipotoxicity, oxidative stress, and gut microbiota dysbiosis (small intestinal bacterial overgrowth syndrome). The basis for the diagnosis of MAFLD is the presence of proven hepatic steatosis in combination with one of the following criteria: overweight/obesity, presence of type 2 diabetes mellitus, signs of metabolic dysregulation. Nonmedicamental therapies recommended for patients with MAFLD include weight loss (if overweight or obese), reduction of saturated fatty acid and fructose intake, and inclusion of adequate amounts of omega-3 polyunsaturated fatty acids and dietary fibre (psyllium) in the diet. Pharmacotherapy of MAFLD should be aimed at correcting insulin resistance, improving liver function and reducing the risk of associated diseases.

Keywords: metabolically associated fatty liver disease, nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, steatohepatitis, steatosis

For citation: Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Metabolically associated fatty liver disease – a disease of the 21st century: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):325–332. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201532

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Андреев Дмитрий Николаевич** – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. врач РФ, засл. деят. науки РФ. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Кучерявый Юрий Александрович – канд. мед. наук, вед. гастроэнтеролог АО «Ильинская больница». E-mail: proped@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7760-2091

✉ **Dmitry N. Andreev** – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: dna-mit8@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4007-7112

Igor V. Maev – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Yury A. Kucheryavyy – Cand. Sci. (Med.), Ilyinskaya Hospital. E-mail: proped@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7760-2091

Введение

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) – это широко распространенное хроническое заболевание, характеризующееся повышенной аккумуляцией жира в печени, в основе которого лежит дисфункция обмена веществ [1–3]. В настоящий момент частота выявления МАЗБП в популяции развитых стран приобретает характер неинфекционной пандемии, драйверами роста которой являются ожирение и сахарный диабет [1, 3, 4].

Согласно современным представлениям этиология и патогенез МАЗБП рассматриваются в рамках концепции «множественных параллельных ударов» [1, 4–6]. Согласно этой модели развитие и прогрессирование заболевания происходят в результате взаимодействия множественных генетических, средовых и адаптационных факторов, к которым относятся специфические генетические полиморфизмы (например, гена *PNPLA3*) и эпигенетические модификации, характер диеты (например, высокое потребление насыщенных жиров и фруктозы), гиподинамия, ожирение, инсулинорезистентность, дисрегуляция продукции адипокинов, липотоксичность, окислительный стресс, дисбиоз кишечной микробиоты (синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке) [1, 5, 7]. У каждого пациента с МАЗБП комбинация этих медиаторов могут различаться и динамически меняться в процессе прогрессирования заболевания [4, 5, 7]. Вместе с тем именно под действием этих медиаторов происходит инициальное накопление липидов (триглицеридов, свободных жирных кислот, керамидов) в гепатоцитах, приводя к развитию стеатоза печени, к которому впоследствии присоединяется воспалительный процесс с формированием фиброза, обусловленный инфильтрацией паренхимы органа иммунокомпетентными клетками [1, 7].

Важно отметить, что в настоящее время МАЗБП рассматривается как печеночное проявление мультисистемной метаболической дисфункции, что обуславливает повышенные риски развития не только печеночных осложнений заболевания (цирроз печени и/или гепатоцеллюлярная карцинома), но и кардиометаболических событий, являющихся основной причиной летальности [1, 2, 4, 8, 9].

Эволюция дефиниции и критериев диагностики

Термин «жирная печень» был впервые использован Томасом Аддисоном из Ньюкасл-апон-Тайна (Великобритания) в 1836 г. для описания проявлений жировой дегенерации ткани печени у пациентов, злоупотребляющих алкоголем [10]. Вскоре после этого, в 1839 г., Карл Рокитанский, патолог из Вены (Австрия), анализируя образцы аутопсий, сделал предположение, что накопление жира в печени может являться причиной развития цирроза данного органа [11]. В 1884–1885 гг. впервые были описаны ассоциации между жировой дегенерацией печени и сахарным диабетом (СД), а также ожирением [12, 13]. Впоследствии в нескольких отдельных отчетах патологов в 1950–1970 гг. описывались сходства между алкогольным заболеванием и гистопатологическими изменениями печени, наблюдаемыми у пациентов с ожирением и СД [14]. В 1980 г. термины «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) и «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ) были предложены J. Ludwig и соавт. 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 [15]. С тех пор 40 лет в названии заболевания был термин «неалкогольная», делая этот признак одним из ведущих дифференциально-диагностических критериев [16]. Помимо этого, фактически НАЖБП считалась диагнозом, требующим исключения других этиологических вариантов хронических заболеваний печени, как это было принято до настоящего времени [1].

Рис. 1. Эволюция дефиниции МАЗБП [16].

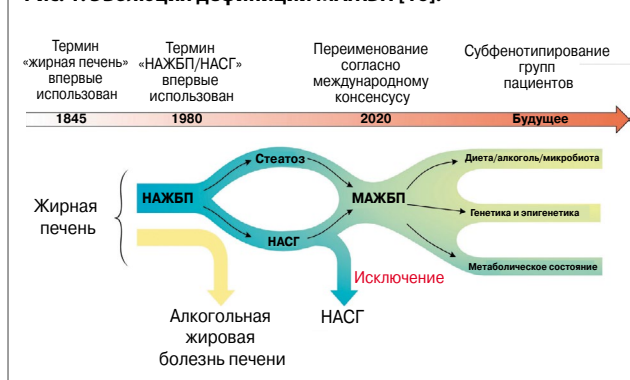
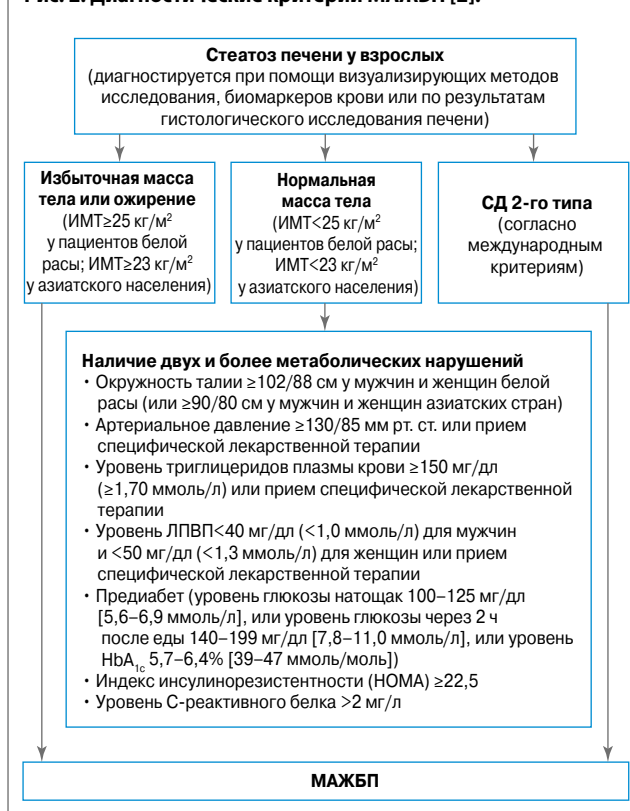
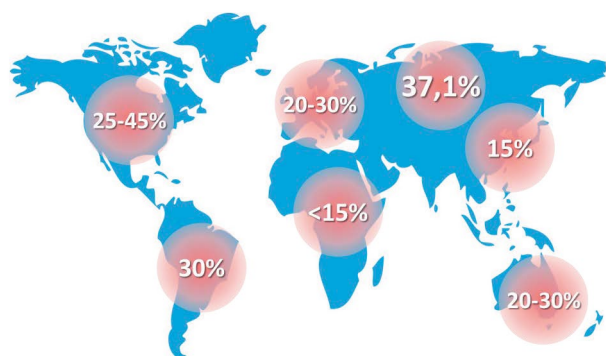


Рис. 2. Диагностические критерии МАЗБП [2].



За последние декады накопилось достаточно убедительных данных, что НАЖБП является следствием системной метаболической дисфункции, главным образом представленной метаболическим синдромом [1, 3–5, 16, 17]. Отдельные эксперты в период с 2002 по 2017 г. высказывались за необходимость изменения названия заболевания и отказа от термина «неалкогольная», предлагая использовать более этиологически верные варианты, такие как «метаболическая», «инсулинорезистентная», «ассоциированная с метаболическим синдромом» и др. [18–22].

В 2020 г. проведен международный консенсус, в котором приняли участие 32 эксперта, представляющих 22 страны, цель которого – углубленный анализ точности текущей дефиниции НАЖБП и необходимости ее преобразования [2]. Результатом работы этого консенсуса стало предложение об изменении номенклатуры с введением нового термина МАЗБП взамен НАЖБП и пересмотром критериев диагностики этого заболевания в сторону увеличения релевантности метаболических факторов [2]. Предполагается, что новая номенклатура в будущем станет шагом к дальнейшей характеристике гетерогенности и субфенотипированию заболевания, учитывая различный вклад модификаторов болезни (нутриционные факторы, алкоголь,

Рис. 3. Распространенность МАЖБП в мире (сводные данные [1]), %.**Таблица 1. Факторы риска МАЖБП [1]**

Группа	Факторы 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 с СД 2-го типа определяются примерно у 1/2 пациентов с МАЖБП и являются независимыми предикторами фиброза печени
Диетические факторы	Высокое потребление насыщенных жиров, холестерина и фруктозы увеличивает риск МАЖБП
Генетические факторы	В 27% случаев для МАЖБП характерна семейная кластеризация. Однонуклеотидный полиморфизм гена <i>PLPLA3</i> (rs738409) увеличивает риск МАЖБП. Однонуклеотидные полиморфизмы гена <i>APOC3</i> (rs2854117 и rs2854116) увеличивают риск МАЖБП
Ассоциированные изменения микробиоты кишечника	Синдром избыточного бактериального роста существенно чаще наблюдается у лиц с МАЖБП

микробиота, генетика, эпигенетика и отдельные метаболические дисбалансы); рис. 1 [15].

Согласно новой дефиниции базисом диагностики МАЖБП является наличие доказанного стеатоза печени в сочетании с одним из следующих критериев: избыточная масса тела/ожирение, наличие СД 2-го типа, признаки метаболической дисрегуляции (рис. 2) [2]. При этом для диагностики МАЖБП больше не является обязательным условием исключение факта злоупотребления гепатотоксичными дозами алкоголя, а также других этиологических вариантов хронических заболеваний печени [1, 2]. Помимо этого экспертами 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 [2].

Эпидемиологическая структура, факторы риска и ассоциированные заболевания

В настоящий момент МАЖБП занимает твердые позиции в списке наиболее распространенных заболеваний печени [1, 3, 17, 23, 24]. Согласно последнему систематическому обзору распространенность МАЖБП в большинстве регионов мира значительно превышает 20% и имеет тенденцию к росту [25]. В основе этого негативного тренда лежит неуклонный рост заболеваемости такими нозологиями, как СД, ожирение, гиперлипидемия, метаболический синдром, которые в свою очередь являются предикторами МАЖБП [23, 25, 26]. Изменение номенклатуры с заменой

НАЖБП на МАЖБП отражается на эпидемиологической структуре ввиду разных критериев постановки диагноза [1]. Согласно исследованию S. Lin и соавт. (2020 г.) при анализе единой базы данных NHANES III диагнозу МАЖБП соответствуют 31,24% пациентов, а НАЖБП – 33,23% [27].

Наиболее высокие показатели распространенности МАЖБП отмечаются в экономически развитых странах (рис. 3) [1]. Согласно раннему метаанализу Z. Younossi и соавт. (2016 г.) глобальная распространенность МАЖБП составляет 25,24% (95% доверительный интервал – ДИ 22,10–28,65) [28]. Недавний метаанализ M. Le и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 245 исследований (более 5 млн человек), продемонстрировал, что общая мировая распространенность МАЖБП составляет 29,8% (95% ДИ 28,6–31,1) [29]. Общемировые тенденции характерны и для Российской Федерации. Так, прирост частоты МАЖБП в период с 2007 по 2014 г. 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%) [30].

Несмотря на то что МАЖБП является следствием пандемии ожирения, около 10–20% пациентов не страдают этим метаболическим заболеванием [31]. Так, согласно последнему метаанализу Y. Shi и соавт. (2020) распространенность МАЖБП у лиц без ожирения составляет 15,7% (95% ДИ 12,5–19,6%) [32].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что МАЖБП характеризуется целым спектром факторов риска, оказывающих влияние на предрасположенность к развитию данной патологии и прогноз (табл. 1) [1]. Согласно метаанализу Z. Younossi 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%), артериальная гипертензия – АГ (39,34%; 95% ДИ 33,15–45,88) и метаболический синдром (42,54%; 95% ДИ 30,06–56,05) [28].

Ожирение является основным фактором риска МАЖБП на эпидемиологическом уровне [33–36]. Метаанализ J. Liu 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) [37]. При этом частота данного заболевания у мужчин оказалась значительно выше (59,0%; 95% ДИ 52,0–65,6), чем у женщин (47,5%; 95% ДИ 40,7–54,5) [37]. Согласно более раннему метаанализу L. Li и соавт. (2016 г.), обобщившему результаты 21 когортного исследования (n=381 655), ожирение является независимым фактором риска МАЖБП (отношение шансов – ОШ 3,53; 95% ДИ 2,48–5,03) [38]. Важно отметить, что в метааналитической работе F. Lu 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) [39].

Большое значение в предрасположенности к МАЖБП отводится генетическим особенностям [1, 5, 6, 40]. Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs738409 (I 148M) гена *PLPLA3*, кодирующего белок адипонутрин, ассоциирован с увеличением риска развития МАЖБП. Согласно данному метаанализу наличие данного ОНП увеличивает риск развития НАСГ (ОШ 3,26; 95% ДИ 2,14–4,95) и фиброза печени (ОШ 3,25; 95% ДИ 2,86–3,70) [41]. Последний метаанализ G. Dai и соавт. (2019 г.), обобщивший результаты 21 исследования (>14 тыс. пациентов), подтвердил, что ОНП гена *PNPLA3* (rs738409 – наличие G-аллеля) является независимым фактором риска МАЖБП (ОШ 4,01; 95% ДИ 2,93–5,49) [42]. Среди других генетических факторов развития МАЖБП выделяют ОНП гена *APOC3* (rs2854117 и rs2854116), а также полиморфизмы генов *TM6SF2*, *MBOAT7*,

MTP, *SOD2*, *TNF α* и *TGF β* [23, 43–45]. Активное изучение генетических закономерностей, возможно, позволит в будущем выявлять на доклиническом этапе группы риска развития МАЖБП и проводить первичную профилактику [1, 23].

Вместе с тем МАЖБП обладает мультитаргетными рисками коморбидной патологии [1, 2, 16]. Так, согласно метаанализу Т. Mahfood Haddad и соавт. (2017 г.) МАЖБП является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 1,77; 95% ДИ 1,26–2,48), включая ишемическую болезнь сердца (ОШ 2,26; 95% ДИ 1,04–4,92; $p < 0,001$) и ишемический инсульт (ОШ 2,09; 95% ДИ 1,46–2,98; $p < 0,001$) [46]. Эти данные подтверждаются метаанализом D. Karugia и соавт. (2018 г.), обобщившим результаты 12 исследований (>16 тыс. пациентов), в котором было показано, что МАЖБП является фактором риска атеросклероза (ОШ 1,64; 95% ДИ 1,42–1,89) [47]. Помимо заболеваний сердечно-сосудистой системы МАЖБП потенцирует вероятность развития заболеваний гепатобилиарной системы [4]. Так, в метаанализе V. Jaruvongvanich и соавт. (2016 г.) было отмечено повышение риска развития желчнокаменной болезни (ЖКБ) у пациентов с этой патологией (ОШ 1,55; 95% ДИ 1,31–1,82) [48]. Аналогично МАЖБП является фактором риска развития внепеченочной холангиокарциномы (ОШ 2,24; 95% ДИ 1,58–3,17) [49].

Прогрессирующий паттерн поражения печени при МАЖБП детерминирует повышенный риск развития цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [1, 23]. Согласно метаанализу J. Stine и соавт. (2018 г.) риск развития 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) [50]. Недавний метаанализ L. Orgi и соавт. (2022 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) [51].

Подходы к консервативной терапии

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 [17, 23, 52–55].

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 [53].

Многочисленные исследования продемонстрировали, что снижение массы тела оказывает положительное влияние на течение МАЖБП [56, 57]. Метаанализ, объединивший результаты 8 рандомизированных исследований, продемонстрировал, что потеря массы тела на $\geq 5\%$ приводит к регрессу стеатоза печени, а снижение веса на $\geq 7\%$ необходимо для понижения индекса гистологической активности (NAS) [58]. Базируясь на результатах упомянутых 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 [54].

В рамках диетотерапии МАЖБП целесообразно снижение потребления насыщенных жирных кислот и фруктозы, а также включение в рацион достаточного количества

омега-3-полиненасыщенных жирных кислот и пищевых волокон (псиллиума) [1].

Последний метаанализ С. Lee и соавт. (2020 г.), обобщивший результаты 22 рандомизированных контролируемых исследований ($n=1366$), показал, что использование омега-3-полиненасыщенных жирных кислот значительно снижает жировую дистрофию печени (ОР 1,52; 95% ДИ 1,09–2,13), а также приводит к регрессу уровня триглицеридов (стандартизированная разность средних – СРС 28,57; 95% ДИ -40,81–16,33) и общего холестерина (СРС -7,82; 95% ДИ -14,86–-0,79) в сыворотке крови [59].

Метаанализ, проведенный R. Gibb и соавт. (2015 г.), показал, что длительный прием псиллиума (Мукофальк) 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 [60]. Последний метаанализ В. Ху и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 77 исследований ($n=4535$), продемонстрировал, что повышенное потребление неперевариваемых ферментируемых углеводов (пищевых волокон) у лиц с избыточной массой тела и ожирением способствует значительному снижению индекса массы тела (ИМТ) на 0,280 кг/м², массы тела – на 0,501 кг, окружности бедер – на 0,554 см, окружности талии – на 0,649 см, уровня холестерина – на 0,36 ммоль/л и липопротеинов низкой плотности – на 0,385 ммоль/л [61]. Таким образом, препарат Мукофальк оказывает политаргетное действие у пациентов с МАЖБП, ожирением и метаболическим синдромом, приводя к регрессии массы тела, а также реализуя гиполипидемические и гипогликемические свойства [33].

Помимо диетотерапии пациентам с МАЖБП необходимо увеличение регулярной физической активности. Гиподинамия является фактором риска развития ожирения, инсулинорезистентности, метаболического синдрома и МАЖБП [23, 33]. Один из последних метаанализов S. Wang и соавт. (2020 г.) показал, что регулярная физическая активность у пациентов с МАЖБП способствует снижению уровня аланинаминотрансферазы (СРС -0,17; 95% ДИ -0,30–-0,05), аспартатаминотрансферазы (СРС -0,25; 95% ДИ -0,38–-0,13), гамма-глутамилтранспептидазы (СРС -0,22; 95% ДИ -0,36–-0,08), общего холестерина (СРС -0,22; 95% ДИ -0,34–-0,09), триглицеридов (СРС -0,18; 95% ДИ -0,31–-0,06) и холестерина липопротеинов низкой плотности (СРС -0,26; 95% ДИ -0,39–-0,13) [62].

Фармакотерапия МАЖБП должна быть направлена на коррекцию инсулинорезистентности, улучшение функции печени и снижение риска ассоциированных заболеваний [1].

Применение пиоглиитазола ассоциировано с целым спектром метаболических изменений у пациентов с МАЖБП, включая повышение чувствительности жировой, мышечной и печеночной тканей к инсулину, уменьшение уровня триглицеридов, повышение экспрессии транспортеров глюкозы [63]. Последний метаанализ J. Lian и соавт. (2021 г.), обобщивший результаты 4 исследований популяции пациентов с МАЖБП и предиабетом/СД 2-го типа, показал, что применение пиоглиитазола способствовало значимому регрессу стеатоза печени и степени воспаления, однако не оказывало достоверного влияния на фиброз [64]. Тем не менее стоит отметить, что при длительном применении данный препарат обладает субоптимальным профилем безопасности. Так, согласно метаанализу F. Alam и соавт. (2019 г.) прием пиоглиитазола достоверно связан с увеличением массы тела (взвешенная разность средних – ВРС 2,06 кг; 95% ДИ 1,11–3,01) и риском развития отеков (ОР 2,21; 95% ДИ 1,48–3,31) [65].

Терапия витамином Е (800 мг/сут) приводит к положительной динамике печеночных трансаминаз, а также положительно влияет на гистологическую картину у пациентов со стеатогепатитом без сочетанного СД [54]. В одном из ме-

Таблица 2. Тактика применения УДХК при МАЖБП

Клиническая ситуация	Биомаркеры	Режим УДХК, комментарии
МАЖБП без цитоллиза		
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 массы тела. 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 массы тела. 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 цитоллизом/фиброзом		
МАЖБП с цитоллизом и метаболическим синдромом, нет фиброза, нет холестаза	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при УЗИ, цитоллиз, фиброз F0; СД ± АГ ± гиперхолестеринемия	Контроль цитоллиза в составе комплексной терапии. Потенциальный антифибротический эффект, гипохолестеринемическое действие, лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении массы тела; 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 цитоллизом с любым фиброзом, особенно F3–F4 по METAVIR	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при УЗИ, цитоллиз, фиброз F0; СД ± АГ ± гиперхолестеринемия ± холестаза + фиброз печени F1–F4 (эластография, фибротест, индекс соотношения АСТ к количеству тромбоцитов – APRI и т.п.)	Контроль цитоллиза/холестаза. Доказанный антифибротический эффект. Гипохолестеринемическое действие, лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении массы тела; 10–15 мг/кг дробно в течение дня – контроль/регресс фиброза – длительный прием: при сопутствующем сладже 2/3 суточной дозы принимать на ночь

таанализов, обобщивших результаты 2 рандомизированных контролируемых исследований, было показано, что терапия витамином Е у пациентов с МАЖБП приводит к регрессу стеатоза (ВРС -0,60; 95% ДИ -0,85--0,35; $p < 0,0001$), лобулярного воспаления (ВРС -0,40; 95% ДИ -0,61--0,20; $p = 0,0001$) и баллонной дистрофии (ВРС -0,30; 95% ДИ -0,54--0,07; $p = 0,01$) [66]. Тем не менее согласно последним американским рекомендациям (AASLD, 2018 г.) витамин Е в настоящее время не рекомендован для лечения МАЖБП у пациентов с СД любого типа, МАЖБП, не подтвержденной биопсией, и МАЖБП на стадии цирроза печени [54].

С целью уменьшения степени повреждения печени и регресса иммуновоспалительного компонента в рамках терапии МАЖБП целесообразно использовать урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) – Урсофальк [1]. УДХК – естественная гидрофильная нецитотоксичная желчная кислота, которая присутствует в норме в составе желчи и занимает 3–5% пула желчных кислот [67]. 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 у пациентов с различными формами МАЖБП. Так, УДХК обладает цитопротективным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим и антифибротическим эффектами [67]. Препараты УДХК рекомендуются последними клиническими рекомендациями Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации (2016 г.), а также Научного общества гастроэнтерологов России и Российского научного медицинского общества терапевтов (2021 г.) по диагностике и лечению МАЖБП [68, 69].

На текущий момент УДХК обладает самой широкой доказательной базой при терапии МАЖБП среди других гепатотропных препаратов [1]. Систематический обзор 12 рандомизированных контролируемых исследований (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 2 [70]. В свою очередь все 5 исследований, в которых оценивалась эффективность комбинации УДХК с другими препаратами, продемонстрировали существенное улучшение функциональных печеночных

Рис. 4. Случаи назначения гепатотропных препаратов у пациентов с МАЖБП: общий подход.

Степень воспаления и некроза	Высокая	- Терапия до нормализации печеночных ферментов – от 1 до 3 мес - Для профилактики фиброза при наличии метаболического синдрома – 6–12 мес и более	Терапия до нормализации печеночных ферментов и регресса фиброза – длительно, 6–12 мес и более
	Низкая	- Наблюдение при отсутствии метаболического синдрома - УДХК при сопутствующей билиарной патологии - Возможно для профилактики фиброза при наличии метаболического синдрома	Терапия с оценкой регресса синдрома – длительно, 6–12 мес и более
		F0–2	F3–4
		Степень фиброза	

показателей, при этом в двух из них констатировано уменьшение стеатоза и некроза по данным гистологии [70]. Важно отметить, что, по данным V. Ratziu и соавт. (2011 г.), применение высоких доз УДХК (28–30 мг/кг) при МАЖБП способствует уменьшению прогрессирования фиброза печени в динамике [71]. Таким образом, назначение гепатотропной терапии с применением УДХК пациентам с МАЖБП целесообразно в рамках нормализации печеночных ферментов и в целях регресса фиброза [1]. Помимо этого, последние метаанализы A. Sánchez-García и соавт. (2018 г.), а также L. Simental-Mendía и соавт. (2019 г.) свидетельствуют, что использование УДХК достоверно способствует нормализации уровней маркеров гликемического статуса (глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина) и снижению общего холестерина, что важно в рамках оптимальной модели лечения МАЖБП [72, 73]. Длительность терапии УДХК должна определяться изначальной степенью воспалительно-некротических и фиброзных изменений в печени (рис. 4). При этом в ряде клинических случаев применение УДХК оправданно и у пациентов на стадии стеатоза печени без цитолитического синдрома. В частности, такая тактика обоснована при сопутствующей билиарной дисфункции, билиарном сладже, а также для профилактики ЖКБ на этапе снижения

массы тела (когда риск камнеобразования возрастает); табл. 2 [1]. Стоит отметить, что к настоящему времени на фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в России, является референсный для Евросоюза и Российской Федерации препарат Урсофальк (Германия). Такой статус препарата основан на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки.

Заключение

Таким образом, МАЖБП – это широко распространенное хроническое заболевание, характеризующееся повышенной аккумуляцией жира в печени, в основе которого лежит дисфункция обмена веществ. Частота выявления МАЖБП в большинстве регионов мира значительно превышает 20% и имеет тенденцию к росту. Базисом диагностики МАЖБП является наличие доказанного стеатоза печени в сочетании с одним из следующих критериев: избыточная масса тела/ожирение, наличие СД 2-го типа, признаки метаболической дисрегуляции. В качестве немедикаментозных методов лечения пациентам с МАЖБП рекомендованы снижение массы тела (в случае наличия избыточной массы тела или ожирения), редукция потребления насыщенных жирных кислот и фруктозы, а также включение в рацион достаточного количества омега-3 полиненасыщенных жирных кислот и пищевых волокон (псиллиума). Фармакотерапия МАЖБП должна быть направлена на коррекцию инсулинорезистентности, улучшение функции печени и снижение риска ассоциированных заболеваний.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

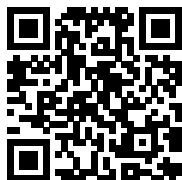
1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Умярова Р.М. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. М.: Прима Принт, 2021 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, Umyarova RM. Metabolicheskiy assotsirovannaya zhirovaya bolezn' pecheni. Moscow: Prima Print, 2021 (in Russian)].
2. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, 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
3. Lim S, Kim JW, Targher G. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2021;32(7):500-14. DOI:10.1016/j.tem.2021.04.008
4. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме: пособие для врачей. М., 2020 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Pechen' i biliarnyy trakt pri metabolicheskom sindrome: posobie dlia vrachei. Moscow, 2020 (in Russian)].
5. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65(8):1038-48. DOI:10.1016/j.metabol.2015.12.012
6. Parthasarathy G, Revelo X, Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. *Hepatal Commun.* 2020;4(4):478-92. DOI:10.1002/hep4.1479
7. Martin-Mateos R, Albillos A. The Role of the Gut-Liver Axis in Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. *Front Immunol.* 2021;12:660179. DOI:10.3389/fimmu.2021.660179
8. Zhang H-J, Wang Y-Y, Chen C, et al. Cardiovascular and renal burdens of metabolic associated fatty liver disease from serial US national surveys, 1999–2016. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(13):1593-601. DOI:10.1097/CM9.0000000000001513
9. Nguyen VH, Le MH, Cheung RC, Nguyen MH. Differential Clinical Characteristics and Mortality Outcomes in Persons With NAFLD and/or MAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(10):2172-81.e6. DOI:10.1016/j.cgh.2021.05.029
10. Addison T. Observations on fatty degeneration of the liver. *Guys Hosp Rep.* 1836;1(476):485.
11. Rokitansky C. Skizze der Größen und Formabweichungen der Leber. Bruchstück Med Jahrb des kaisl, königl Österr Staates. Wien, Austria: Carl Gerold, 1839.
12. Diseases of the liver. In: Pepper W, Starr L, eds. A System of Practical Medicine, Vol II. Philadelphia, PA: Lea Brothers & Co, 1885.
13. Connor CL. Fatty infiltration of the liver and the development of cirrhosis in diabetes and chronic alcoholism. *Am J Pathol.* 1938;14(3):347.
14. Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA, Burt AD. Fatty liver disease: alcoholic and non-alcoholic. London, UK: Churchill Livingstone, 2011.
15. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55(7):434-8.
16. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, et al. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver Int.* 2020;40(6):1254-61. DOI:10.1111/liv.14478
17. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени. М., 2017 [Maev IV, Andreev DN, Dicheva DT, Kuznetsova EI. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni. Moscow, 2017 (in Russian)].
18. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology.* 2003;37(5):1202-19. DOI:10.1053/jhep.2003.50193
19. Loria P, Lönardo A, Carulli N. Should nonalcoholic fatty liver disease be renamed? *Dig Dis.* 2005;23(1):72-82. DOI:10.1159/000084728
20. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. *Клин. персп. гастроэнтерол. гепатол.* 2005;4:21-4 [Korneeva ON, Drapkina OM, Bueverov AO, Ivashkin VT. Non-alcoholic fatty liver disease as a manifestation of metabolic syndrome. *Klin. persp. gastroenterol. hepatol.* 2005;4:21-4. (in Russian)].
21. Ratzliff V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53(2):372-84. DOI:10.1016/j.jhep.2010.04.008
22. Bellentani S, Tiribelli C. Is it time to change NAFLD and NASH nomenclature? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(8):547-8. DOI:10.1016/S2468-1253(17)30146-2
23. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. М., 2020 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YuA, et al. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni s pozitsii sovremennoi meditsiny. Moscow, 2020 (in Russian)].
24. Córdova-Gallardo J, Keaveny AP, Qi X, Méndez-Sánchez N. Metabolic associated fatty liver disease and acute-on-chronic liver failure: common themes for common problems. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(15):e84-93. DOI:10.1097/MEG.0000000000002335
25. Lin H, Zhang X, Li G, et al. Epidemiology and Clinical Outcomes of Metabolic (Dysfunction)-associated Fatty Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2021;9(6):972-82. DOI:10.14218/JCTH.2021.00201
26. Yang S, Cheng J, Zhang R, et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and liver fibrosis: Prevalence and associated factors in the middle-aged and older US population. *Hepatal Res.* 2022;52(2):176-86. DOI:10.1111/hepr.13728
27. Lin S, Huang J, Wang M, et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int.* 2020;40(9):2082-9. DOI:10.1111/liv.14548
28. Younossi ZM, Koenig AB, 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. DOI:10.1002/hep.28431
29. Le MH, Yeo YH, Li X, et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;84(3):749. DOI:10.1016/j.cgh.2021.12.002
30. 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. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;25(6):31-41 [Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV, et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in outpatients in the Russian Federation: results of the DIREG 2 study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015;25(6):31-41 (in Russian)].
31. Vilarinho S, Ajmera V, Zheng M, Loomba R. Emerging Role of Genomic Analysis in Clinical Evaluation of Lean Individuals With NAFLD. *Hepatology.* 2021;74(4):2241-50. DOI:10.1002/hep.32047
32. Shi Y, Wang Q, Sun Y, et al. The Prevalence of Lean/Nonobese Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2020;54(4):378-87. DOI:10.1097/MCG.0000000000001270

33. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение как фактор риска заболеваний пищеварительной системы. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):954-62 [Andreev DN, Kucheryavyy YA. Obesity as a risk factor for diseases of the digestive system. *Terapevticheskiy arkhiv. (Ter. Arkh)*. 2021;93(8):954-62 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200983
34. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Ожирение и коморбидность: пособие для врачей. М., 2016 [Maev IV, Kucheryavyy YuA, Andreev DN. Ozhirenie i komorbidnost': posobie dlia vrachei. Moscow, 2016 (in Russian)].
35. Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Ожирение и гастроэнтерологическая коморбидность. М., 2021 [Andreev DN, Kucheryavyy YuA. Ozhirenie i gastroenterologicheskaya komorbidnost. Moscow, 2021 (in Russian)].
36. Roeb E. Excess Body Weight and Metabolic (Dysfunction)-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD). *Visc Med*. 2021;37(4):273-80. DOI:10.1159/000515445
37. 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*. 2022;20(3):e573-82. DOI:10.1016/j.cgh.2021.02.030
38. Li L, Liu DW, Yan HY, 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):510-9. DOI:10.1111/obr.12407
39. Lu FB, Hu ED, Xu LM, 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. DOI:10.1080/17474124.2018.1460202
40. Vilarinho S, Ajmera V, Zheng M, Loomba R. Emerging Role of Genomic Analysis in Clinical Evaluation of Lean Individuals With NAFLD. *Hepatology*. 2021;74(4):2241-50. DOI:10.1002/hep.32047
41. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011;53(6):1883-94. DOI:10.1002/hep.24283
42. 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. DOI:10.1097/MD.00000000000014324
43. Xue W-Y, Zhang L, Liu C-M, et al. Research progress on the relationship between TM6SF2 rs58542926 polymorphism and non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022;16(2):97-107. DOI:10.1080/17474124.2022.2032661
44. Xia M, Ma S, Huang Q, et al. NAFLD-related gene polymorphisms and all-cause and cause-specific mortality in an Asian population: the Shanghai Changfeng Study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022;55(6):705-21. DOI:10.1111/apt.16772
45. Wang J, Ye C, Fei S. Association between APOC3 polymorphisms and non-alcoholic fatty liver disease risk: a meta-analysis. *Afr Health Sci*. 2020;20(4):1800-8. DOI:10.4314/ahs.v20i4.34
46. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla VM. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11(S1):S209-16. DOI:10.1016/j.dsx.2016.12.033
47. Kapuria D, Takyar VK, Etzion O, et al. Association of Hepatic Steatosis With Subclinical Atherosclerosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatol Commun*. 2018;2(8):873-83. DOI:10.1002/hep4.1199
48. 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):2389-96. DOI:10.1007/s10620-016-4125-2
49. Liu SS, Ma XF, Zhao J, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and extrahepatic cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):118. DOI:10.1186/s12944-020-01288-6
50. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(7):696-703. DOI:10.1111/apt.14937
51. Orci LA, Sanduzzi-Zamparelli M, Caballol B, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(2):283-92.e10. DOI:10.1016/j.cgh.2021.05.002
52. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. *Consilium Medicum. Гастроэнтерология (Прил.)*. 2012;2:36-9 [Maev IV, Andreev DN. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: mekhanizmy razvitiya, klinicheskie formy i medikamentoznaya korrektsiya. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya (Pril.)*. 2012;2:36-9 (in Russian)].
53. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla VM. 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
54. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, 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
55. Ando Y, Jou JH. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2021;17(1):23-8. DOI:10.1002/cld.1045
56. Андреев Д., Маевская Е., Дичева Д., Кузнецова Е. Диетотерапия как приоритетная тактика лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Врач*. 2017;7:2-6 [Andreev D, Maevskaya E, Dicheva D, Kuznetsova E. Dietotherapy as a priority treatment for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Doctor*. 2017;7:2-6 (in Russian)].

57. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач*. 2017;2:12-8 [Andreev DN, Dicheva DT, Kuznetsova EI, Maev IV. Non-alcoholic fatty liver disease: treatment from the standpoint of evidence-based medicine. *Therapist*. 2017;2:12-8 (in Russian)].
58. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. 2012;55(4):885-904. DOI:10.1007/s00125-011-2446-4
59. Lee CH, Fu Y, Yang SJ, Chi CC. Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Non-Alcoholic Fatty Liver: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(9):2769. DOI:10.3390/nu12092769
60. Gibb RD, McRorie JW, Russell DA, et al. Psyllium fiber improves glycemic control proportional to loss of glycemic control: a meta-analysis of data in euglycemic subjects, patients at risk of type 2 diabetes mellitus, and patients being treated for type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(6):1604-14. DOI:10.3945/ajcn.115.106989
61. Xu B, Cao J, Fu J, et al. The effects of nondigestible fermentable carbohydrates on adults with overweight or obesity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev*. 2022;80(2):165-77. DOI:10.1093/nutrit/nuab018
62. Wang ST, Zheng J, Peng HW, 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. DOI:10.1186/s12876-020-01204-3
63. Kumar J, Memon RS, Shahid I, et al. Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review, meta-analysis and evidence map. *Dig Liver Dis*. 2021;53(1):44-51. DOI:10.1016/j.dld.2020.08.021
64. Lian J, Fu J. Pioglitazone for NAFLD Patients With Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:615409. DOI:10.3389/fendo.2021.615409
65. Alam F, Islam MA, 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. DOI:10.1038/s41598-019-41854-2
66. Said A, Akhter A. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Pharmacologic Agents in Non-alcoholic Steatohepatitis. *Ann Hepatol*. 2017;16(4):538-47. DOI:10.5604/01.3001.0010.0284
67. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2014;86(4):108-16 [Maev IV, Abdurakhmanov DT, Andreev DN, Dicheva DT. Alcoholic liver disease: State-of-the-art. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2014;86(4):108-16 (in Russian)].
68. 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;26(2):24-42 [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov CS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24-42 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
69. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(1):4-52 [Lazebnik LB, Golovanova EV, Turkina SV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4-52 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
70. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:140. DOI:10.1186/1471-230X-13-140
71. Ratzliff V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2011;54(5):1011-9. DOI:10.1016/j.jhep.2010.08.030
72. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendía M, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018;135:144-9. DOI:10.1016/j.phrs.2018.08.008
73. Simental-Mendía LE, 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. DOI:10.1186/s12944-019-1041-4

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.09.2022



OMNIDOCTOR.RU