



Воронина Л.П.

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

Фокус на неалкогольную жировую болезнь печени

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 07.02.2024

Принята: 21.03.2024

Контакты: voronina27@gmail.com

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) широко распространена в популяции и является важной причиной цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. НАЖБП представляет переход от стеатоза через неалкогольный стеатогепатит к циррозу и связана с компонентами метаболического синдрома и сахарного диабета 2-го типа, увеличивая риск осложнений. В настоящее время нет одобренной терапии НАЖБП. Часть препаратов находятся на стадии разработки. В материале 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, Лив. 52

Voronina L.

Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Focus on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 07.02.2024

Accepted: 21.03.2024

Contacts: voronina27@gmail.com

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is widespread among 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 and has a bidirectional relationship with components of metabolic syndrome and type 2 diabetes, increasing the risk of complications. There is currently no approved therapy

for NAFLD. Although several drugs are in advanced stages of development. The current understanding of epidemiology, natural history, pathogenesis, diagnosis, risk assessment, prevention and treatment of NAFLD is summarized.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, risk stratification, treatment, review, Liv. 52

■ ВВЕДЕНИЕ

За последние десятилетия неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала наиболее распространенным хроническим заболеванием печени с распространенностью около 25–30% у взрослого населения, варьирующей от 13% в Африке до 32% на Ближнем Востоке, что, вероятно, вызвано различиями в потреблении пищи, физической активности, распределении жира в организме, других генетических факторах и социально-экономическом статусе. Эта патология признана имеющей двунаправленную связь с компонентами метаболического синдрома [1, 2]. В среднем у 10% пациентов с НАЖБП развиваются осложнения, связанные с печеночными проявлениями, как с факторами, влияющими на прогноз. Важно определять пациентов, имеющих высокий уровень риска. В настоящее время из-за высокой распространенности НАЖБП является наиболее быстро растущей причиной смертности во всем мире, связанной с печенью, важной причиной терминальной стадии болезни печени, первичного рака печени, трансплантации печени и ассоциируется со значительным экономическим бременем [3–5].

Целью работы является обзор литературы по НАЖБП с обобщением современных представлений об эпидемиологии, течении, патогенезе, диагностике, профилактике и лечении НАЖБП.

Неалкогольная жировая болезнь печени – это печеночный компонент группы состояний, которые связаны с метаболическими нарушениями. Хотя гепатит с ожирением печени, приводящий к циррозу, описан Н. Thaler еще в 1962 г., термин «неалкогольный стеатогепатит» был впервые предложен J. Ludwig и соавт. в 1980 г. [6, 7]. НАЖБП определяется наличием стеатоза более 5% гепатоцитов в сочетании с факторами метаболического риска: ожирением, сахарным диабетом (СД) 2-го типа, но при отсутствии чрезмерного употребления алкоголя (до 30 г/день для мужчин и до 20 г/день для женщин) или других хронических заболеваний печени [8].

До настоящего времени продолжают споры об используемой терминологии и диагностических критериях. В 2020 г. международная группа экспертов предложила концепцию метаболической дисфункции, связанной с НАЖБП, чтобы подчеркнуть вклад кардиометаболических факторов риска развития и прогрессирования заболевания печени, в том числе и у пациентов с другими заболеваниями печени [9].

На данный момент НАЖБП – это общий термин для широкого спектра клинко-патологических данных. Морфологически НАЖБП включает состояния от стеатоза со слабо выраженным воспалением или без него как проявления «жирной» печени до состояний с воспалением и некрозом (неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)), который характеризуется наличием гепатоцеллюлярного повреждения. Преобладающие факторы болезни могут существенно различаться среди пациентов с НАЖБП.

Из-за ее близкой связи с метаболическим синдромом НАЖБП широко распространена у людей с СД 2-го типа (47,3–63,7%) и с ожирением (до 80%). Однако НАЖБП

может развиваться и у некоторых людей с нормальным индексом массы тела (например, $<25 \text{ кг/м}^2$ у европеоидов и $<23 \text{ кг/м}^2$ у монголоидов), что описывается как стеатогепатит без ожирения [10].

В среднем цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома развиваются в течение 10–20 лет после постановки диагноза НАЖБП у менее 10% пациентов и абсолютные цифры достаточно высоки, учитывая высокий уровень распространенности НАЖБП [11].

Согласно прогнозам, заболеваемость и экономические расходы, связанные с НАЖБП, возрастут в ближайшие десятилетия. Расходы системы здравоохранения особенно высоки у пациентов с НАЖБП и развитым фиброзом или СД 2-го типа, нуждающихся в госпитализации [12, 13].

Связь между НАЖБП и общей смертностью остается неясной. Некоторые исследования выявляли незначительное повышение риска общей смертности по сравнению с населением в целом, другие констатировали отсутствие связи между НАЖБП и смертностью. НАЖБП – это гетерогенное состояние с различиями в степени тяжести, прогрессировании и клинических исходах, которые могут быть обусловлены разными преобладающими механизмами развития болезни. 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 [14–16].

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. Гистологическая балльная система для определения 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 и смертности [17, 18]. Большинство людей с криптогенным циррозом печени с сопутствующими метаболическими расстройствами без другой известной причины заболевания печени, скорее всего, имеют исход в неалкогольный стеатогепатит. Из-за высокой распространенности НАЖБП среди населения в настоящее время она является второй ведущей причиной терминальной стадии заболевания печени и второй по частоте причиной первичного рака печени среди взрослых, ожидающих трансплантации печени в США. Аналогично в Европе в настоящее время доля НАЖБП как причины трансплантации составляет 8,4% ежегодно среди всех людей, получающих трансплантат печени [19].

Несмотря на риск прогрессирования заболевания печени, ведущая причина смерти пациентов с НАЖБП – сердечно-сосудистые заболевания, за ними следует внепеченочное 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 еще неясно, в какой степени НАЖБП играет прямую причинную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [20, 21].

Патогенез

Основной причиной НАЖБП является избыточное питание, которое вызывает накопление эктопического жира. 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 подавляет ее 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, активации инфламмасом, апоптозу клеток, воспалению и фиброгенезу. Воспалительные и профиброгенные макрофаги вовлечены в прогрессирование фиброза печени и способны играть роль в поддержании хронических воспалительных процессов в других тканях. 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 [22–24].

Диагностика

Для диагностики НАЖБП обычно используют концентрации ферментов печени (аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза) в сыворотке крови для наблюдения 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 и фиброза. Однако эта инвазивная процедура не подходит для широкого применения с целью оценки стадии заболевания, определения его прогрессирования или ответа на терапию. 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. Простая оценка фиброза при НАЖБП в баллах и индекс Fibrosis-4 включают демографические, клинические и рутинные лабораторные параметры, поэтому недороги в использовании [25–27].

Визуализирующие методы оценки фиброза печени у пациентов при НАЖБП предполагают измерение жесткости печени с помощью ультразвукового исследования – эластографии. Одновременно можно оценить стеатоз печени по контролируемому параметру затухания ультразвука. Показатель жесткости печени коррелирует с риском развития гепатоцеллюлярной карциномы и осложнений цирроза [28, 29].

Рекомендации гепатологических ассоциаций в отношении скрининга пациентов на НАЖБП противоречивы. Некоторые из них рекомендуют скрининг в группах населения высокого риска (люди с ожирением, СД 2-го типа или метаболическим синдромом), в то время как другие не рекомендуют его, что отчасти отражает недостаток доступных и эффективных терапевтических вмешательств. Есть также опасения по поводу возможных последствий гипердиагностики НАЖБП и лечения, а также психосоциальных последствий установления диагноза [30–32].

Лечение

Несмотря на распространенность НАСГ, сердечно-сосудистые заболевания и злокачественные новообразования остаются основными причинами смерти людей с НАЖБП. Следовательно, лечение НАСГ требует целостного подхода, обеспечивающего минимизацию сердечно-сосудистого риска, уменьшение влияния факторов, вызывающих стеатоз и системное воспаление. Представляется логичным раннее начало лечения на стадии стеатоза. К сожалению, различные способы фармакотерапии таких пациентов 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 стеатогепатита. Центральное ожирение – важный патогенный фактор, влияющий посредством инсулинорезистентности и провоспалительных сигналов. Физическая активность должна быть адаптирована к индивидуальным возможностям. Диетические рекомендации должны включать ограничение калорийности и исключение компонентов, способствующих развитию НАЖБП (простые углеводы, напитки с высоким содержанием фруктозы, фастфуд). Питание с ограничением углеводов способствует разрешению стеатоза. 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 [33, 34].

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 [35]. 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 еще нет терапии НАСГ, полностью одобренной FDA или European Medicines Agency (EMA). Урсодезоксихолевая кислота, омега-3 жирные кислоты и метформин не показали положительного влияния на гистологию печени, которое могло бы являться объективным критерием эффективности терапии.

В качестве возможного лечения у отдельных пациентов с НАСГ в ряде работ рекомендуются витамин Е и пиоглитазон. Польза витамина Е при НАСГ была показана в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях [36, 37].

Пиоглитазон уменьшает печеночный стеатоз, воспаление с некрозом, может уменьшать фиброз [38]. Но вместе с повышением чувствительности к инсулину пиоглитазон способствует увеличению массы тела (на 2,4–4,8 кг), задержке жидкости (поэтому противопоказан при тяжелой сердечной недостаточности), потере костной массы, может увеличивать риск рака мочевого пузыря.

Для лиц с СД 2-го типа постоянно расширяется перечень гипогликемизирующих средств, которые обладают кардио- и нефропротективным эффектами. Некоторые из этих препаратов, включая несколько агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, в настоящее время изучены в исследованиях второй и третьей фаз в отношении одобренных FDA гистологических конечных точек (разрешение НАСГ без увеличения фиброза,

уменьшение фиброза на одну стадию или больше без обострения НАСГ) [38, 39]. Препараты этих классов имеют дополнительное преимущество, вызывая потерю веса у пациентов. Например, семаглутид в дозе 0,4 мг/сутки подкожно был более эффективен, чем лираглутид, в снижении веса пациентов с ожирением, имея аналогичную переносимость. Хотя проблемно определить зависимость наблюдавшегося эффекта от снижения массы тела, но полученные результаты представляли более высокие показатели разрешения НАСГ, чем сообщалось в подобных исследованиях [40, 41].

Статины хотя и не вызывают заметного позитивного гистологического влияния при НАСГ, но безопасны, и их следует использовать для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений у пациентов с НАЖБП.

Анализ еще одной группы – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – по результатам нескольких рандомизированных контролируемых исследований с использованием неинвазивных тестов и парной биопсии печени показал уменьшение печеночного стеатоза, выраженности воспаления и уровня ферментов печени [42–44].

Лечение НАСГ является большой проблемой, несмотря на разработку многочисленных препаратов с разными механизмами действия. Ведь для получения полного одобрения FDA терапевтическое вмешательство должно продемонстрировать клинически значимое преимущество, определенное как улучшение самочувствия пациента, его функционального статуса или выживаемости. С учетом течения неалкогольного стеатогепатита, часто требуются десятилетия, чтобы показать влияние лечения на связанные с печенью события или смертельный исход даже при наличии выраженного фиброза. Еще 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. Вероятно, в будущем большинству таких пациентов будет проводиться комбинированная терапия из основного и дополнительного средств, с учетом индивидуальных особенностей пациентов.

В настоящее время в практическом здравоохранении в качестве средств лечения НАЖБП используются: эссенциальные фосфолипиды; S-аденозил-L-метионин; L-орнитин-L-аспартат; препараты расторопши; таурин; гидролизат человеческой плаценты; витамин Е; урсодезоксихолевая кислота; морфолиний-метил-триазиолитиоацетат; цинарин; глицирризиновая кислота; фиксированная комбинация с янтарной кислотой, инозином, меглюмином, метионином и никотинамидом.

С этой точки зрения перспективным является использование в качестве симптоматической и этиопатогенетической терапии лекарственного препарата Лив. 52, выпускаемого компанией Himalaya Herbal Healthcare. Данный препарат представлен на рынке с 1955 года. С этого момента Лив. 52 зарекомендовал себя как одно из наиболее эффективных симптоматических средств, способствующих улучшению функционирования печени. Данный эффект был подтвержден более чем в 300 клинических исследованиях. Лив. 52 – уникальный натуральный препарат со сложной мультикомпонентной формулой. Каждая таблетка Лив. 52 содержит порошок из *Carparis spinosa*, *Cichorium intybus*, *Solanum nigrum*, *Terminalia arjuna*, *Cassia occidentalis*, *Achillea millefolium*, *Tamarix gallica* и *Mandura bhasma*. Лив. 52 способствует созданию наиболее благоприятных условий для функционирования печеночной паренхимы

вследствие усиления ее защитных свойств и благодаря антиоксидантному действию данного препарата. Последние работы показывают, что Лив. 52 обладает также холестерол-регулирующим действием, способствуя нормализации уровней сывороточного холестерина, липопротеинов, фосфолипидов и триглицеридов. Уменьшая липотропную активность, предупреждает жировую инфильтрацию печени. При прецирротических состояниях Лив. 52 замедляет прогрессирование заболевания. За счет улучшения желчеобразования и желчеоттока способствует устранению дискинезии желчевыводящих путей, нормализации поступления желчи в кишечник, что приводит к улучшению процессов пищеварения и уменьшению симптомов интоксикации при различных сопутствующих воспалительных заболеваниях. Лив. 52 зарегистрирован как безопасный и эффективный препарат Intercantonal Office for the Control of Medicines в Швейцарии, в организации, подобной американской FDA (Himalaya's LIV.52 – LIVerCare Approved as a Herbal Drug in Switzerland).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До сих пор не существует надежного биомаркера, с помощью которого можно точно диагностировать НАЖБП и определять ее стадию. В будущем диагностический биомаркер в сочетании с прогностическим биомаркером должны позволить идентифицировать лиц с высоким риском заболевания. Возможность фенотипирования пациентов с НАЖБП позволит более точно, чем в настоящее время, формулировать прогноз, подбирать адекватную терапию и прогнозировать ответ на вмешательство. Но, независимо от будущего прогресса медикаментозного лечения, здоровый образ жизни и снижение веса 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. 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.
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.
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. 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. 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. 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. 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. Estes C., Chan H.L.Y., Chien R.N., Chuang W.L., Fung J., Goh G.B. Modelling NAFLD disease burden in four Asian regions-2019-2030. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020;51(8):801–811. doi: 10.1111/apt.15673.
15. 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.
16. Allen A.M., Thorneau 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.
17. 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.
18. 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 metaanalysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:643–654.e1-9. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.014.
19. Taylor R.S., Taylor R.J., Bayliss S., Hagström H., Nasr P., Schattenberg J.M. 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.
20. Haldar D., Kern B., Hodson J., Armstrong M.J., Adam R., Berlakovich G. 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.
21. 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.
22. Targher G., Mantovani A., Byrne C.D., Wang X.B., Yan H.D., Sun Q.F. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Jarvis H., Craig D., Barker R., Spiers G., Stow D., Anstee Q.M. 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.
26. Pitisuttithum P., Chan W.K., Piyachaturawat P., Imajo K., Nakajima A., Seki Y. 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.
27. Davison B.A., Harrison S.A., Cotter G., Alkhouri N., Sanyal A., Edwards C. 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.
28. Eddowes P.J., Sasso M., Allison M., Tsochatzis E., Anstee Q.M., Sheridan D. 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.
29. Shili-Masmoudi S., Wong G.L., Hiriart J.B., Liu K., Chermak F., Shu S.S. 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.
30. Wong V.W., Chan W.K., Chitturi S., Chawla Y., Dan Y.Y., Duseja A. 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.
31. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M. 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.
32. 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.
33. Younossi Z.M., Tampi R.P., Racila A., Qiu Y., Burns L., Younossi I. 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.
34. Gepner Y., Shelef I., Komy O., Cohen N., Schwarzfuchs D., Bril N. 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.
35. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L. 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.
36. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Rajhel'son K.L., Okovityj S.V., Drapkina O.M. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, the third version. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2021;185(1):4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52. (in Russian)
37. Bril F., Biernacki D.M., Kalavalapalli S., Lomonaco R., Subbarayan S.K., Lai J. 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.
38. Cusi K., Orsak B., Bril F., Lomonaco R., Hecht J., Ortiz-Lopez C. 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.
39. Marx N., Davies M.J., Grant P.J., Mathieu C., Petrie J.R., Cosentino F. 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.
40. O'Neil P.M., Birkenfeld A.L., McGowan B., Mosenzon O., Pedersen S.D., Wharton S. 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.
41. Newsome P.N., Buchholtz K., Cusi K., Linder M., Okanoue T., Ratziv V. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1113–1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.
42. 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.
43. 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.
44. Younossi Z.M., Ratziv V., Loomba R., Rinella M., Anstee Q.M., Goodman Z. 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.