

Взаимосвязь кардиометаболических факторов и вариантов течения метаболически ассоциированной жировой болезни печени

А.Ю. Ищенко^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0730-3800>, iecurmed@ya.ru

М.Ю. Галушко¹, <https://orcid.org/0000-0001-8263-723X>, medelite@mail.ru

И.Г. Бакулин², <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>, igbakulin@yandex.ru

¹ Медицинский центр «МедЭлит»; 121467, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 83, корп. 1

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Введение. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – одна из ведущих причин цирроза, рака печени и внепеченочных осложнений. Количество и разные сочетания кардиометаболических факторов риска, а также выраженность стеатоза печени могут влиять на агрессивность и прогноз заболевания. Представлены результаты собственных исследований, направленных на определение прогностической значимости факторов риска (по отдельности и в разных сочетаниях) и стеатометрии. **Цель.** Определить влияние отдельных кардиометаболических факторов, их количества и сочетаний на агрессивность и прогноз метаболически ассоциированной жировой болезни печени, оценить прогностическую значимость стеатометрии при этом заболевании.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов обследований (стеатометрия, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование органов брюшной полости) пациентов с установленным диагнозом метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Статистический анализ: t-критерий Стьюдента, χ^2 -критерий Пирсона, отношение шансов, относительный риск, ϕ -критерий Фишера, ROC-анализ.

Результаты. Включено 146 пациентов. Характеристики когорты: средний возраст – 49,3 года, мужчин – 84 (57,5%). Агрессивные формы (стеатогепатит, выраженный стеатоз) ассоциированы с артериальной гипертензией, нарушениями углеводного обмена (наиболее значимое – инсулинорезистентность), дислипидемией, гиперурикемией. У пациентов, получающих терапию нарушения жирового обмена, выраженность стеатоза печени меньше, чем у не получающих. Наличие у пациента трех и более факторов увеличивает риск стеатогепатита и выраженного стеатоза. Сочетание артериальной гипертензии с гиперурикемией достоверно увеличивает риск развития стеатогепатита. Выраженный стеатоз печени (≥ 310 дБ/м² по стеатометрии) достоверно ассоциирован со стеатогепатитом.

Выводы. Отдельные факторы риска, а также их количество и комбинации вносят разный вклад в развитие агрессивных форм заболевания. Гиперурикемию следует рассматривать как дополнительный кардиометаболический фактор риска. Стеатометрия позволяет выявить выраженный стеатоз печени, являющийся фактором риска развития стеатогепатита, что позволяет рекомендовать ее для ранней диагностики метаболически ассоциированной жировой болезни печени.

Ключевые слова: МАЖБП, стеатоз печени, стеатогепатит, стеатометрия (функция CAP), кардиометаболические факторы риска, дислипидемия, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, гиперурикемия

Для цитирования: Ищенко АЮ, Галушко МЮ, Бакулин ИГ. Взаимосвязь кардиометаболических факторов и вариантов течения метаболически ассоциированной жировой болезни печени. *Медицинский совет.* 2024;18(15):146–157. <https://doi.org/10.21518/ms2024-447>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The interrelation of cardiometabolic risk factors and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease subtypes

Alina Yu. Ishchenko^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0730-3800>, iecurmed@ya.ru

Mikhail Yu. Galushko¹, <https://orcid.org/0000-0001-8263-723X>, medelite@mail.ru

Igor G. Bakulin², <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>, igbakulin@yandex.ru

¹ MedElit Medical Center; 83, Bldg. 1, Rublevskoe Shosse, Moscow, 121467, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

Introduction. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease is one of the leading causes of cirrhosis, liver cancer and extrahepatic complications. The number and various combinations of cardiometabolic risk factors, as well as the severity of liver

steatosis, can affect the aggressiveness and prognosis of the disease. The article presents the results of own studies aimed at determining the prognostic significance of risk factors (individual and in different combinations) and steatometry.

Objective. To determine the influence of individual cardiometabolic factors, their number and various combinations on the aggressiveness and prognosis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; to assess the prognostic value of steatometry for the disease.

Material and methods. The examination results (steatometry, blood biochemistry tests, abdominal ultrasound) of patients diagnosed with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease were retrospectively analyzed. Statistical analysis: Student's t-test, Pearson's χ^2 -test, odds ratio, relative risk, Fisher's ϕ -test, ROC-analysis.

Results. 146 patients were included. Cohort characteristics: average age 49.3 years, 84 men (57.5%). Aggressive forms (steatohepatitis, advanced steatosis) were associated with arterial hypertension, carbohydrate metabolism disorders (the most significant is insulin resistance), dyslipidemia, hyperuricemia. The severity of liver steatosis was less in patients who received therapy for lipid metabolism disorders comparing with those who didn't. The presence of three or more cardiometabolic risk factors in a patient increased the risk of steatohepatitis and advanced steatosis. The combination of arterial hypertension and hyperuricemia significantly increased the risk of steatohepatitis. Advanced hepatic steatosis (≥ 310 dB/m2 by steatometry) was reliably associated with steatohepatitis.

Conclusion. Individual risk factors, their number and combinations, contribute differently to the development of aggressive forms of the disease. Hyperuricemia should be considered as an additional cardiometabolic risk factor. Steatometry is capable of identifying advanced hepatic steatosis, being a risk factor for the development of steatohepatitis, which allows us to recommend it for the early diagnosis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease.

Key words: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD, liver steatosis, steatohepatitis, steatometry (CAP-function), cardiometabolic risk factors, dyslipidemia, arterial hypertension, hyperuricemia

For citation: Ishchenko AY, Galushko MY, Bakulin IG. The interrelation of cardiometabolic risk factors and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease subtypes. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(15):146–157. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-447>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), ранее известная как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [1], демонстрирует неуклонный рост распространенности как в России, так и на мировом уровне, и в настоящее время занимает первое место среди всех заболеваний печени. Диагноз «МАЗБП» устанавливается при наличии у пациента стеатоза печени (выявленного любым из визуализирующих методов или по результатам гистологического исследования) при отсутствии специфических причин стеатоза (алкоголь, вирусные инфекции, гепатотоксичные препараты и др.) и в комбинации с хотя бы одним из приведенных ниже кардиометаболических факторов риска (КМФР):

- индекс массы тела (ИМТ) > 25 и/или окружность живота (ОЖ) > 94 см для мужчин, > 80 см для женщин европеоидной расы (или расово-этнические эквиваленты ИМТ и ОЖ для соответствующей популяции);
- глюкоза натощак $\geq 5,7$ ммоль/л, и/или глюкоза через два часа после еды $\geq 7,8$ ммоль/л, и/или гликированный гемоглобин $\geq 5,7$ %, и/или сахарный диабет (СД) 2-го типа, и/или прием гипогликемических препаратов;
- артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст. и/или прием антигипертензивных препаратов;
- триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л и/или прием триглицерид-снижающих препаратов;
- липопротеины высокой плотности (ЛПВП) $\leq 1,0$ ммоль/л для мужчин, $\leq 1,3$ ммоль/л для женщин и/или прием липид-модифицирующих препаратов.

МАЗБП – это термин, объединяющий две клинических сущности: МАСП – метаболически ассоциированный стеатоз печени (иногда употребляется термин «простой» или «изолированный» стеатоз), относительно «благоприятная» форма с низким риском прогрессирования и развития осложнений, и МАСГ – метаболически ассоциированный стеатогепатит, агрессивная форма с высокой вероятностью быстрого прогрессирования и развития осложнений. Разделение не является статичным: активность заболевания (степень повреждения клеток печени и выраженность воспаления) может изменяться с течением времени, и у пациента на фоне МАСП может развиваться МАСГ и, наоборот, МАСГ может регрессировать до МАСП при правильной тактике ведения заболевания. МАЗБП вне зависимости от формы в конечном итоге может привести к печеночным осложнениям: циррозу и раку печени. Риск развития цирроза печени ниже у пациентов с МАСП (по сравнению с пациентами с МАСГ), но тем не менее не равен нулю. Наибольший риск развития МАЗБП-ассоциированной гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) отмечается у пациентов со сформировавшимся циррозом печени. Однако в последнее время показано, что ГЦК также может возникать у пациентов без цирроза печени и даже на фоне МАСП без стеатогепатита [2]. В результате применения математической модели Маркова спрогнозирован рост распространенности стеатогепатита – к 2030 г. его доля может увеличиться до 15–56% [3].

Оценка тяжести и риска прогрессирования МАЗБП имеет важное значение для определения корректной

тактики лечения и профилактики печеночных осложнений. Известно, что доля пациентов с НАЖБП, нуждающихся в трансплантации печени, неуклонно растет по всему миру [4]. Так, в Японии среди всех реципиентов печени пациенты с НАЖБП составляли в 2007 г. 2%, в 2017 г. – 11,5%, в европейском регионе – 1,2% – в 2002 г. и 8,4% – в 2016 г., в США 2,5% – в 2004 г. и 20,4% – в 2019 г. [5]. Такое изменение связано как с быстрым ростом заболеваемости НАЖБП, так и частично с уменьшением вклада вирусных гепатитов в связи с появлением и распространением эффективных схем противовирусной терапии. Значительный прирост декомпенсированных форм НАЖБП (включая цирроз печени и ГЦК) требует особого внимания к диагностике на ранних стадиях заболевания и к раннему выявлению факторов его прогрессирования.

МАЗБП также несет в себе потенциальную опасность внепеченочных осложнений, независимо увеличивая риск смерти от болезней системы кровообращения (БСК) в 5 раз, а также увеличивая общую смертность на 35–85% [6]. Связь МАЗБП с развитием внепеченочных осложнений изучалась на интернациональных и азиатских когортах пациентов, разделенных по фенотипам МАЗБП: связанная с умеренным ожирением и дислипидемией (кластер 1), связанная с возрастом (кластер 2), связанная с тяжелой инсулинорезистентностью (кластер 3), связанная с повышенным липопротеином (а) (кластер 4), связанная с тяжелой смешанной дислипидемией (кластер 5). Было выявлено, что риск развития внепеченочных осложнений достоверно выше для большинства кластеров по сравнению с группой контроля (без МАЗБП), а пациенты кластера 3 имеют наибольший 10-летний риск. Так, развитие СД 2-го типа произошло в 41,4% случаев в кластере 3, от 3,7 до 7,6% – в других кластерах, в группе контроля – 2,1%. Атеросклероз развился в 13,4% случаев (в группе контроля – 4,2%), острое нарушение мозгового кровообращения – в 2,1% случаев (в группе контроля – 0,8%), общая смертность также достоверно выше (12,1% против 6,1% в группе контроля) [7].

Гиперурикемия как фактор, влияющий на течение МАЗБП, активно изучается в современных исследованиях, однако результаты их дискутабельны, и в настоящий момент не нашли своего отражения в КР [8–10]. Количество КМФР и их различные комбинации, выявленные у отдельно взятого пациента, как и предикторы течения МАЗБП, также недостаточно изучены. Нормализация КМФР, вероятно, ведет не только к снижению внепеченочных осложнений (инфаркт миокарда, инсульт), но и к снижению выраженности МАЗБП и, как следствие, к снижению риска печеночных осложнений (цирроз, рак печени). В действующих клинических рекомендациях [11] стеатометрии (контролируемый параметр затухания ультразвука, КПЗУ) отведена вспомогательная роль в диагностике стеатоза печени, что не согласуется с результатами наших предыдущих исследований и требует дополнительного изучения практической значимости этого диагностического метода.

МАЗБП, являясь важным звеном метаболического нездоровья, в настоящее время вышла за пределы

гастроэнтерологии и рассматривается как мультидисциплинарная проблема, подлежащая активному поиску у пациентов с наличием факторов риска [12, 13]. С учетом неуклонного роста распространенности заболевания необходимо увеличивать осведомленность врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, эндокринологов о рисках не только наличия, но и тяжести МАЗБП [14].

Для врачей первичного звена важно верно стратифицировать пациентов по группам риска и своевременно направлять нуждающихся в специализированной помощи к гастроэнтерологу и эндокринологу, имеющим опыт лечения заболеваний печени для снижения риска как печеночных, так и внепеченочных осложнений.

Цель исследования – определить влияние отдельных кардиометаболических факторов, их количества и сочетаний на агрессивность и прогноз метаболически ассоциированной жировой болезни печени, оценить прогностическую значимость стеатометрии при этом заболевании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование одноцентровое, простое, ретроспективное, диагностическое. Включено 146 пациентов, проходивших обследование в медицинском центре «МедЭлит» (г. Москва) в период с марта 2023 г. по февраль 2024 г., соответствовавших критериям МАЗБП и имевших результаты клинко-инструментального обследования, включавшего анамнез, зафиксированные антропометрические показатели (рост, масса тела, окружность живота), физикальное исследование, измерение артериального давления, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, транзитную эластометрию и стеатометрию (функция CAP с помощью аппарата FibroScan® (Echosens, Франция); биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), глюкоза, инсулин, гликированный гемоглобин, общий холестерин, триглицериды, липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), мочевая кислота (МК). *Критерии не включения:* беременность, прием гепатотоксичных препаратов, наличие в анамнезе избыточного употребления алкоголя в соответствии с гендерными критериями, наличие сывороточных антител к вирусу гепатита С, наличие сывороточного поверхностного антигена вируса гепатита В, наличие сывороточных антител к вирусу иммунодефицита человека.

Пациенты не подвергались прохождению биопсии печени в связи с инвазивностью процедуры и неоправданным риском осложнений [15]. В связи с этим нами был применен альтернативный аналитический подход к выделению групп агрессивного течения МАЗБП, в рамках которого когорта была разделена на группы:

А. в соответствии с активностью АЛТ на:

1) вероятный МАСГ – пациенты с клинически значимым цитолизом, определяемым как АЛТ и/или АСТ $\geq 1,2$ верхней границы нормы (ВГН);

2) вероятный МАСП – пациенты с уровнем АЛТ и АСТ < 1,2 ВГН.

Б. В соответствии с результатами стеатометрии на:

1) минимальный стеатоз (S0-1, ≤ 309 дБ/м²)

2) выраженный стеатоз (S2-3, ≥ 310 дБ/м²).

Статистический анализ был направлен на оценку влияния КМФР на наличие МАСГ и/или выраженного стеатоза как прогностически неблагоприятных форм МАЖБП.

Для статистической обработки данных использовался программный пакет XLSTAT (разработчик – компания Addinsoft). Статистический анализ включал: t-критерий Стьюдента, χ^2 -критерий Пирсона, отношение шансов с доверительным интервалом, относительный риск с доверительным интервалом, ф-критерий Фишера, ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В когорту включены 146 пациентов, соответствовавших критериям МАЖБП (MASLD 2023) [1], среди них мужчин – 84 (57,5%), женщин – 62 (42,5%).

Причинами обращения к гастроэнтерологу были: астенический синдром – у 22 (15,1%), боль и тяжесть в правом подреберье – у 36 (24,7%), диспепсия (боль, дискомфорт, вздутие в эпигастральной области, чувство раннего насыщения) – у 43 (29,5%), кожные симптомы – у 3 (2,1%), изменения по УЗИ или отклонения в результатах анализа крови – у 42 (28,8%). Следует подчеркнуть, что последняя группа – почти 1/3 пациентов обратилась к специалисту при отсутствии субъективных жалоб, после случайно выявленных в рамках профилактического обследования отклонений (лабораторных или инструментальных) со стороны печени (рис. 1).

Самыми частыми симптомами были диспепсия (52,7%), боль и тяжесть в правом подреберье (30,8%), астенический синдром (25,3%). Бессимптомное течение заболевания обнаружено у 26 (17,8%) пациентов (рис. 2).

Из 146 пациентов когорты у 48 (32,9%) был выявлен клинически значимый цитолиз, определяемый как АЛТ и/или АСТ $\geq 1,2$ верхней границы нормы (ВГН), у 15 (10,3%) выявлен минимальный цитолиз, определяемый как АЛТ и/или АСТ 1,01–1,19 ВГН, у 83 (56,8%) АЛТ и АСТ не превышали ВГН. Группа вероятного

МАСГ – пациенты с клинически значимым цитолизом (48 случаев – 32,9%); группа вероятного МАСП – пациенты с уровнем АЛТ и АСТ < 1,2 ВГН (98 случаев – 67,1%).

Группа минимального стеатоза (S0-1, ≤ 309 дБ/м²): 95 случаев – 65,1%; группа выраженного стеатоза (S2-3, ≥ 310 дБ/м²): 51 случай – 34,9%. Обращает на себя внимание, что у 26 бессимптомных пациентов зафиксировано 8 случаев (30,8%) выраженного стеатоза и 10 случаев (38,5%) МАСГ.

Лабораторные и антропометрические показатели

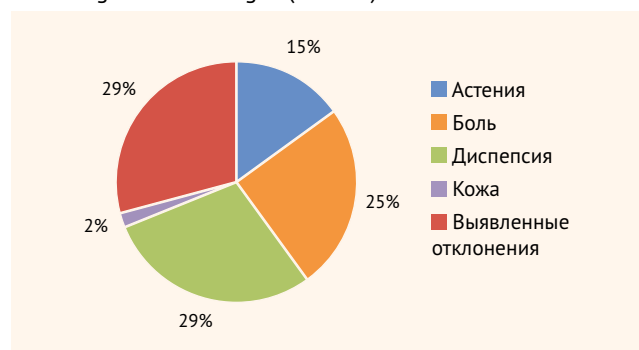
Анализ средних значения лабораторных показателей продемонстрировал достоверные различия уровней АЛТ, АСТ, инсулина, НОМА-индекса, общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, МК в подгруппах минимального и выраженного стеатоза (табл. 1).

Также были выявлены достоверные различия средних значений ИМТ и окружности живота (табл. 2).

В когорте был зафиксирован феномен «перекреста» МАСГ и выраженного стеатоза: более чем в половине случаев МАСГ был выявлен выраженный стеатоз (28 из 48, что составило 58,3%) и, с другой стороны, более чем в половине случаев выраженного стеатоза был выявлен МАСГ (28 из 51, что составило 54,9%) (рис. 3).

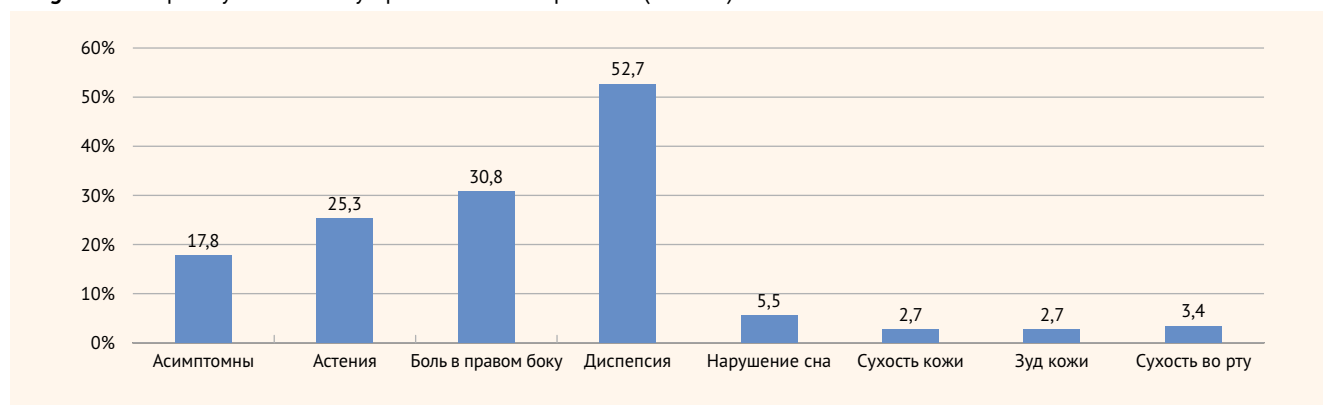
Наличие МАСГ тесно и достоверно ассоциировано с выраженным стеатозом ($\chi^2 = 17,23$, $p < 0,05$; ОШ 4,57, 95% ДИ 2,18–9,57; ОР 2,61, 95% ДИ 1,64–4,14),

● **Рисунок 1.** Распределение пациентов когорты в зависимости от причин обращения к врачу-гастроэнтерологу (n = 146)
● **Figure 1.** Distribution of cohort patients according to reasons to see a gastroenterologist (n = 146)



● **Рисунок 2.** Частота клинических симптомов у пациентов когорты (n = 146)

● **Figure 2.** Frequency of clinical symptoms in cohort patients (n = 146)



● **Таблица 1.** Средние значения и диапазон лабораторных показателей в подгруппах минимального и выраженного стеатоза
● **Table 1.** Mean values and laboratory reference ranges in the subgroups of minimal and severe steatosis

Показатель	S0-1, n = 95	S2-3, n = 51	t-критерий Стьюдента
АЛТ (в отношении к ВГН)	0,89 (0,2–4,05)	1,53 (0,27–4,88)	3,87, p < 0,05*
АСТ (в отношении к ВГН)	0,78 (0,35–3,92)	1,00 (0,34–2,47)	2,20, p < 0,05*
ГГТП (в отношении к ВГН)	0,9 (0,14–11,37)	1,39 (0,15–8,08)	1,96, p = 0,052
ЩФ (в отношении к ВГН)	0,65 (0,37–1,68)	0,65 (0,31–1,20)	0
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (3,8–11,2)	5,4 (4,0–8,5)	1,12, p > 0,05
Инсулин, ммоль/л	11,5 (2,2–38,1)	18,8 (4,1–73,0)	3,67, p < 0,05*
НОМА-индекс	2,7 (0,5–8,5)	4,7 (0,9–19,8)	3,72, p < 0,05*
Гликированный гемоглобин, %	5,7 (4,6–12,7)	5,7 (4,6–7,5)	0
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 (2,7–8,7)	5,9 (2,4–8,9)	2,17, p < 0,05*
Триглицериды, ммоль/л	1,7 (0,5–7,1)	2,1 (0,8–5,6)	2,06, p < 0,05*
ЛПНП, ммоль/л	3,5 (0,9–6,5)	3,9 (0,7–6,2)	2,06, p < 0,05*
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (0,6–2,1)	1,2 (0,6–1,9)	0
МК (в отношении к ВГН)	0,9 (0,53–1,56)	0,98 (0,49–1,47)	2,22, p < 0,05*

*Статистически достоверные отличия.

● **Таблица 2.** Средние значения и диапазон антропометрических показателей в подгруппах минимального и выраженного стеатоза

● **Table 2.** Mean values and anthropometric reference ranges in the subgroups of minimal and severe steatosis

Показатель	S0-1, n = 95	S2-3, n = 51	t-критерий Стьюдента
ИМТ, кг/м ²	29,4 (21,7–42,2)	32,7 (25,2–46,1)	4,07, p < 0,05*
ОЖ, см	98 (76–135)	106 (87–132)	3,84, p < 0,05*

*Статистически достоверные отличия.

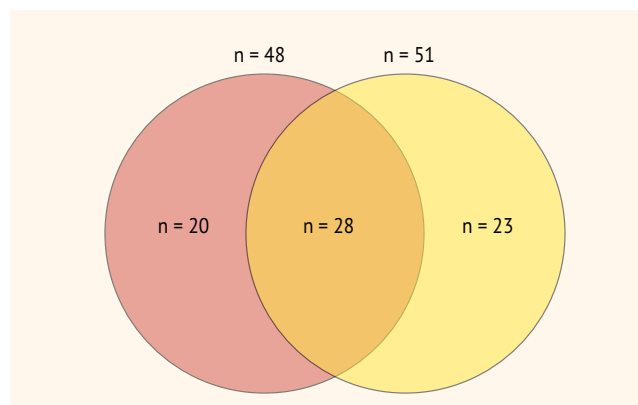
а также клинически значимым фиброзом $F \geq 2$ ($\chi^2 = 14,65$, $p = 0,0001$). В свою очередь, выраженный стеатоз достоверно связан с наличием абдоминального ожирения ($\chi^2 = 5,88$, $p < 0,05$; ОШ 8,64, 95% ДИ 1,10–67,75; ОР 5,73, 95% ДИ 0,85–38,50) и ожирения по ИМТ ($\chi^2 = 5,18$, $p < 0,05$; ОШ 2,23, 95% ДИ 1,11–4,46; ОР 1,68, 95% ДИ 1,06–2,66).

По количеству КМФР, являющихся критериями МАЖБП, когорта распределилась на 2 группы: 1-я группа малочисленных КМФР (олиго-КМФР) (1 или 2 фактора), включавшая 52 человека (35,6%); 2-я группа многочисленных КМФР (поли-КМФР) (от 3 до 5 факторов), включавшая 94 человека (64,4%) (рис. 4). Обращает на себя внимание тот факт, что почти 2/3 пациентов с МАЖБП имели поли-КМФР, что определяет частоту клинически значимой коморбидности. По мнению ряда авторов, для пациентов с коморбидностью МАЖБП и сочетанными нарушениями обмена углеводов, липидов и артериальной гипертензией общий прогноз значительно более неблагоприятный [16].

В целом в когорте поли-КМФР встречались у 94 из 146 (64%), в то время как олиго-КМФР у 52 из 146 (36%) пациентов. Сходное распределение отмечалось в группе МАСП: у 39 из 98 (39,8%) встречались олиго-КМФР

● **Рисунок 3.** Распределение пациентов в зависимости от наличия метаболически ассоциированного стеатогепатита и выраженного стеатоза

● **Figure 3.** Distribution of patients according to the presence and absence of metabolic-dysfunction-associated steatohepatitis and severe steatosis



Красный круг – МАСГ (n = 48); желтый круг – выраженный стеатоз (n = 51); оранжевый фрагмент («перехлест» красного и желтого кругов) – сочетание МАСГ и выраженного стеатоза (n = 28)

и у 59 из 98 (60,2%) пациентов – поли-КМФР, а также в группе минимального стеатоза: у 37 из 95 (38,9%) – олиго-КМФР и у 58 из 95 (61,1%) – поли-КМФР. Иное распределение продемонстрировано в группах МАСГ и выраженного стеатоза. Так, олиго-КМФР встречались у 13 из 48 (27,1%) и поли-КМФР – у 35 из 48 (72,9%) пациентов в группе МАСГ; олиго-КМФР у 15 из 51 (29,4%) и поли-КМФР у 36 из 51 (70,6%) пациентов в группе выраженного стеатоза. Таким образом, поли-КМФР чаще встречались в группах МАСГ и выраженного стеатоза по сравнению с группами МАСП и минимального стеатоза, что позволяет расценивать поли-КМФР как феномен, повышающий риск МАСГ (ОШ 1,78, 95% ДИ 0,84–3,78;

ОР 1,49, 95% ДИ 0,87– 2,55) и выраженного стеатоза (ОШ 1,53, 95% ДИ 0,74–3,18; ОР 1,33, 95% ДИ 0,81–2,18). Доли пациентов с МАСГ и МАСП, а также с выраженным и минимальным стеатозом в группах олиго-КМФР и поли-КМФР представлены на рис. 5А, В; «перехлест» красного и желтого кругов: сочетание МАСГ и выраженного стеатоза (n = 28); «перехлест» красного и зеленого кругов: сочетание МАСГ и поли-КМФР (n = 35); «перехлест» желтого и зеленого кругов: сочетание выраженного стеатоза и поли-КМФР (n = 36); «перехлест» красного, желтого и зеленого кругов: сочетание МАСГ, выраженного стеатоза и поли-КМФР (n = 21); «перехлест» красного и синего

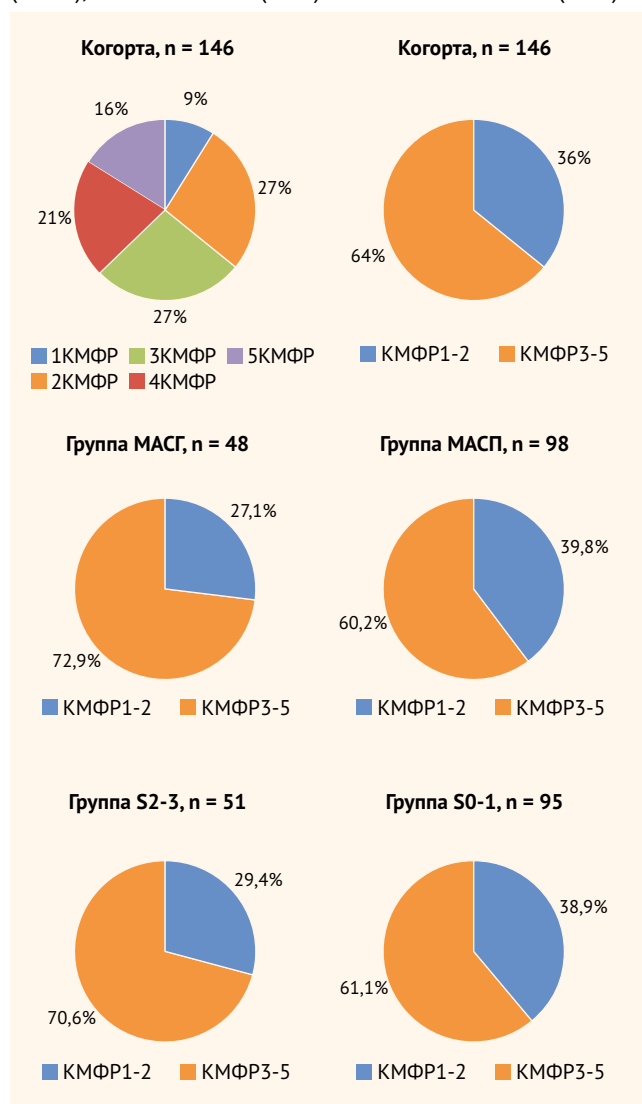
круга: сочетание МАСГ и олиго-КМФР (n = 13); «перехлест» желтого и синего кругов: сочетание выраженного стеатоза и олиго-КМФР (n = 15); «перехлест» красного, желтого и синего кругов: сочетание МАСГ, выраженного стеатоза и олиго-КМФР (n = 7) (рис. 5С).

При анализе объединенных групп МАСГ и выраженного стеатоза (n = 99) доля поли-КМФР достоверно выше, чем олиго-КМФР ($\phi = 2,95$, $p < 0,05$).

Ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) было выявлено у 70 пациентов (47,9%), Больше половины когорты не имели ожирения и преимущественно (67 человек, 45,9%) были представлены пациентами с избытком массы тела

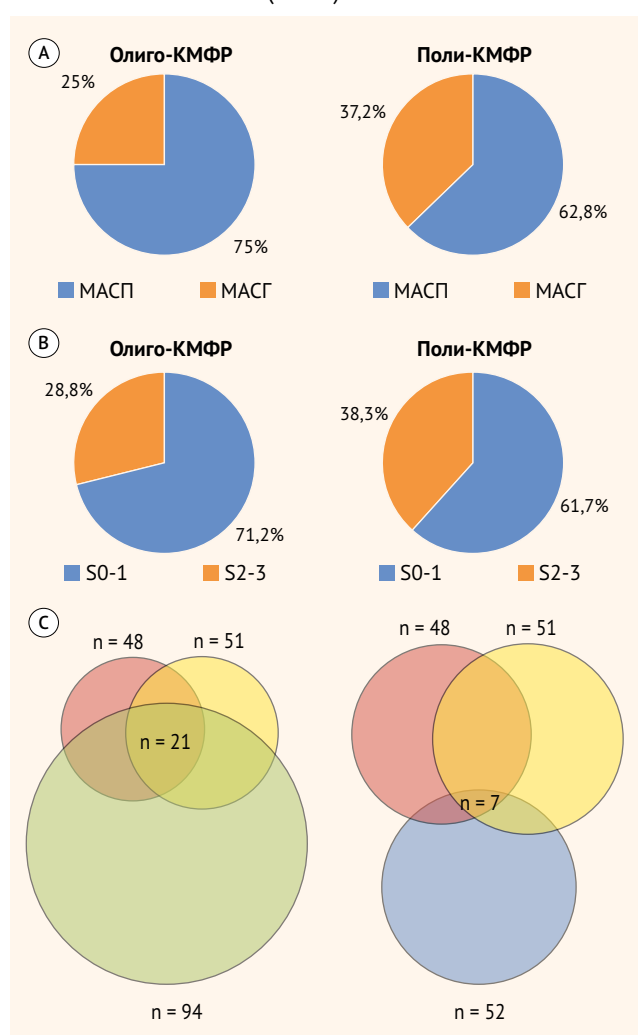
● **Рисунок 4.** Распределение пациентов в зависимости от количества кардиометаболических факторов риска (КМФР) в когорте, в группах метаболически ассоциированного стеатогепатита (МАСГ) и метаболически ассоциированного стеатоза печени (МАСП), выраженного стеатоза (S2-3) и минимального стеатоза (S0-1)

● **Figure 4.** Distribution of patients according to the number of cardiometabolic risk factors (CMRF) in the cohort, in the groups of metabolic-dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) and metabolic-dysfunction-associated liver steatosis (MALS), severe steatosis (S2-3) and minimal steatosis (S0-1)



● **Рисунок 5.** Распределение пациентов с метаболически ассоциированным стеатогепатитом (МАСГ) и метаболически ассоциированным стеатозом печени (МАСП), а также с выраженным (S2-3) и минимальным стеатозом (S0-1) в группах с кардиометаболическими факторами риска (КМФР)

● **Figure 5.** Distribution of patients with metabolic-dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) and metabolic-dysfunction-associated liver steatosis (MALS), as well as with severe (S2-3) and minimal steatosis (S0-1) in groups with cardiometabolic risk factors (CMRF)

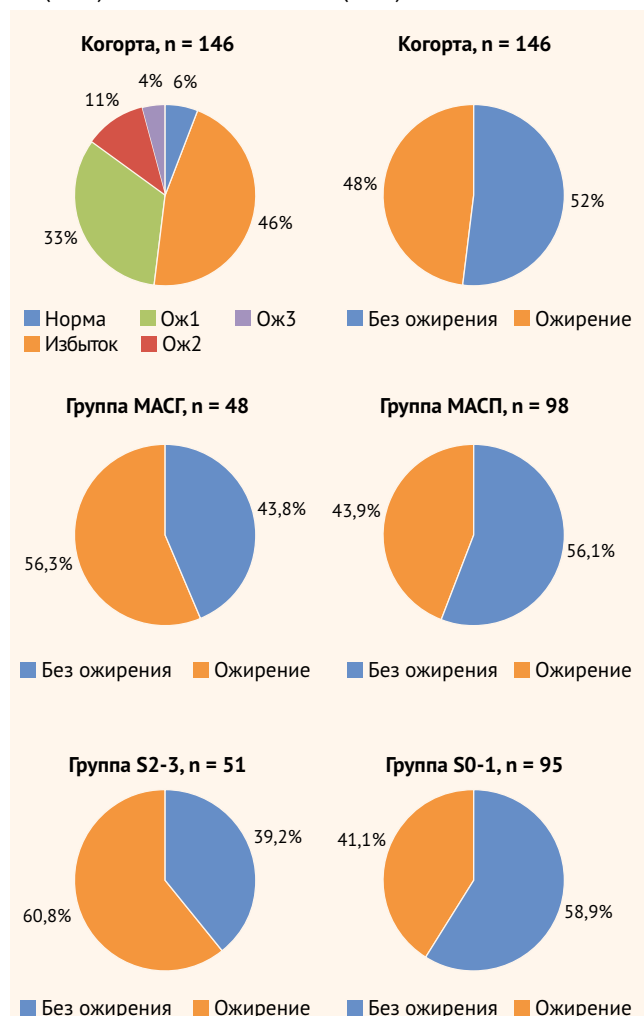


А – доли пациентов с МАСП и МАСГ в подгруппах олиго-КМФР и поли-КМФР. Б – доли пациентов с минимальным (S0-1) и выраженным (S2-3) стеатозом печени в подгруппах олиго-КМФР и поли-КМФР. С – распределение пациентов в зависимости от наличия МАСГ, выраженного стеатоза и поли-КМФР. Красный круг – МАСГ (n = 48); желтый круг – выраженный стеатоз (n = 51); зеленый круг – поли-КМФР (n = 94); синий круг – олиго-КМФР (n = 52).

(ИМТ = 25–29,9 кг/м²). Распределение пациентов по ИМТ представлено на рис. 6. Доля пациентов с ожирением в группах МАСГ и выраженного стеатоза выше, чем в группах МАСП и минимального стеатоза (для групп выраженного и минимального стеатоза $\phi = 2,29$, $p < 0,05$; для групп МАСГ и МАСП $\phi = 1,41$, $p > 0,05$). По эпидемиологическим данным, в Российской Федерации прогрессивно растет число людей с избыточной массой тела: с 32,8% – в 2020 г. до 35,9% – в 2022 г; тренды по распространенности ожирения аналогичные – в 2020 г. ожирение диагностировали у 17,7% населения, в 2022 г. – у 20,6% [17]. Рост распространенности одного из ведущих факторов риска определяет и прогнозируемый рост МАЖБП, часть которой будет протекать в агрессивной форме (МАСГ).

● **Рисунок 6.** Распределение пациентов в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) в когорте, в группах метаболически ассоциированного стеатогепатита (МАСГ) и метаболически ассоциированного стеатоза печени (МАСП), выраженного стеатоза (S2-3) и минимального стеатоза (S0-1)

● **Figure 6.** Distribution of patients according to the body mass index (BMI) in the cohort, in groups of metabolic-dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) and metabolic-dysfunction-associated liver steatosis (MALS), severe steatosis (S2-3) and minimal steatosis (S0-1)



Норма – ИМТ < 25,0 кг/м², избыток – ИМТ = 25,0–29,9 кг/м², Ож1 – ожирение 1-й степени (ИМТ = 30,0–34,9 кг/м²), Ож2 – ожирение 2-й степени (ИМТ = 35,0–39,9 кг/м²), Ож3 – ожирение 3-й степени (ИМТ ≥ 40,0 кг/м²)

Абдоминальное ожирение (АО), определяемое как увеличенная окружность живота в соответствии с гендерными критериями, в когорте зафиксировано у 131 (89,7%) из 146 пациентов. В целом в популяции РФ распространенность АО составляет 55% (61,8% среди женщин и 44% среди мужчин) [18]. Распространенность абдоминального ожирения выше, чем ожирения, классифицированного по ИМТ, что может в какой-то степени снижать «скрининговую настороженность». В изученной когорте из 9 пациентов с ИМТ < 25 кг/м² АО выявлено у 5 пациентов (55,6%), из 67 человек с избытком массы тела (ИМТ = 25–30 кг/м²) АО выявлено у 56 пациентов (83,6%). Важно, что АО является самостоятельным КМФР, ассоциированным с повышенным риском смерти от любой причины и при любом ИМТ [19], в связи с чем лица с АО подлежат активному выявлению как для коррекции массы тела, так и для предупреждения прогрессирования ассоциированных с ним состояний, включая МАЖБП.

Между группами МАСГ и МАСП, а также выраженно-го и минимального стеатоза не выявлено статистически значимых отличий по среднему возрасту (46,8; 50,6; 49,1; 49,5 лет соответственно, $p > 0,05$ для t-критерия Стьюдента для всех пар).

Средний возраст мужчин когорты составил 45,2 года, женщин – 54,9 года, различия статистически значимы (t-критерий Стьюдента 5,11, $p < 0,0001$). При этом 47 из 62 женщин когорты (75,8%) находились в постменопаузальном периоде (средний возраст – 59,5 года), 14 (22,6%) – в репродуктивном периоде (средний возраст – 40,1 года), 1 пациентка – в пременопаузальном периоде (1,6%). Этот феномен связан с манифестацией МАЖБП у женщин преимущественно в менопаузальном периоде в связи с изменением гормонального статуса и многократно доказанным более ранним развитием метаболических нарушений у мужчин. В проведенных ранее исследованиях выявлено, что у мужчин МАЖБП встречается чаще, чем у женщин в репродуктивном периоде (20,2–42,0% и 7,1–24,0% соответственно), и частота встречаемости среди женщин возрастает по достижении менопаузы (19,0–31,0%) [20].

Средний возраст в группе олиго-КМФР составил 45,2 года, в группе поли-КМФР – 51,7 года, различия статистически значимы (t-критерий Стьюдента – 3,26, $p = 0,001$). Этот факт отражает общую популяционную тенденцию к увеличению количества метаболических факторов с возрастом и подчеркивает необходимость активного скрининга на МАЖБП, в т. ч. среди пациентов без выраженной коморбидности, сравнительно молодого возраста и с наличием 1–2 КМФР во избежание агрессивного течения в старшем возрасте.

Артериальная гипертензия

В когорте у 91 пациента из 146 (62,3%) подтверждено наличие КМФР «АГ» (АД ≥ 130/85 мм рт. ст. и/или прием антигипертензивных препаратов). Из них только 44 (48,4%) получали гипотензивную терапию. Среди пациентов с АГ МАСГ встречался достоверно чаще, чем среди пациентов без АГ (38,5% и 23,6% соответственно, критерий Фишера – $\phi = 1,89$, $p < 0,05$). В целом наличие

артериальной гипертензии (как некорректируемой, так и медикаментозно корректируемой) тесно взаимосвязано с наличием МАСГ ($\chi^2 = 3,41$, $p < 0,05$; ОШ 2,02, 95% ДИ 0,95–4,28; ОР 1,63, 95% ДИ 0,95–2,80). Достоверной разницы в частоте МАСГ и выраженного стеатоза у пациентов, получающих и не получающих антигипертензивную терапию, выявлено не было.

По результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-2, распространенность АГ в РФ составляет 44,2%, при этом доля получающих терапию – 65,5% женщин и 41,8% мужчин [21]. Доля пациентов с АГ в изученной когорте выше, чем в популяции, что соответствует ранее проведенным исследованиям, а доля принимающих терапию соотносима с общепопуляционным уровнем. В исследовании выявлена четкая взаимосвязь МАСГ и АГ, что с учетом высокой распространенности АГ в популяции, составляющей около половины взрослого населения РФ, требует более активной профилактики и раннего выявления АГ, в т. ч. в целях снижения риска развития МАСГ.

Нарушения углеводного обмена

У 88 (60,3%) пациентов когорты выявлены нарушения углеводного обмена в той или иной форме. Наличие МАСГ достоверно связано с повышением индекса НОМА $> 2,5$ ($\chi^2 = 4,54$, $p < 0,05$; ОШ 2,17, 95% ДИ 1,06–4,45; ОР 1,70, 95% ДИ 1,02–2,18), гипергликемией (уровень гликемии натощак $\geq 5,7$ ммоль/л) ($\chi^2 = 9,07$, $p < 0,05$; ОШ 3,31, 95% ДИ 1,49–7,41; ОР 2,05, 95% ДИ 1,33–3,18), концентрацией А1С ≥ 7 ммоль/л ($\chi^2 = 4,72$, $p < 0,05$; ОШ 2,19, 95% ДИ 1,07–4,47; ОР 1,66, 95% ДИ 1,06–2,62). Среди пациентов с нарушением обмена углеводов МАСГ выявлен у 38 из 88 (43,2%), среди пациентов без нарушения обмена углеводов – у 10 из 58 (17,2%), разница статистически достоверна (критерий Фишера – $\phi = 3,415$, $p < 0,01$). Аналогичный результат получен в отношении выраженного стеатоза – выявлен у 39 (44,3%) пациентов с нарушениями углеводного обмена и у 12 (20,7%) пациентов без них, разница статистически достоверна (критерий Фишера – $\phi = 3,03$, $p < 0,01$). Наиболее сильная взаимосвязь обнаружена между выраженным стеатозом и инсулинорезистентностью ($\chi^2 = 4,98$, $p < 0,05$; ОШ 2,22, 95% ДИ 1,09–4,51; ОР 1,70, 95% ДИ 1,05–2,75). По результатам исследования NATION, включавшего 26,6 тыс. взрослых россиян, распространенность преддиабета в популяции РФ составляет 19,3%, сахарного диабета 2-го типа – 5,4%, при этом у 54% больных диагноз "СД2" был впервые установлен в ходе исследования [22]. Этот феномен указывает на необходимость более строгого контроля факторов риска, приводящих к нарушениям углеводного обмена и МАСГ, а также просветительской работы и активного скрининга. Недиагностированные формы СД2 создают угрозу агрессивного течения как сердечно-сосудистых заболеваний, так и МАЖБП, что приводит к развитию осложнений.

Дислипидемия

У 99 (67,8%) пациентов была выявлена гипертриглицеридемия и/или снижение ЛПВП (в соответствии с гендерными критериями), из них 25 (25,3%) получали

необходимую терапию. Достоверной разницы в частоте встречаемости МАСГ и выраженного стеатоза в подгруппах пациентов с дислипидемией и без нее выявлено не было. Проведен сравнительный анализ внутри подгруппы пациентов с дислипидемией ($n = 99$) среди получавших ($n = 25$, 25,3%) и не получавших липид-корректирующую терапию ($n = 74$, 74,7%). Обнаружена достоверная разница по частоте выраженного стеатоза среди пациентов, получавших и не получавших терапию, – 20,0% и 43,2% соответственно (критерий Фишера – $\phi = 2,196$, $p < 0,01$), а также увеличение риска выраженного стеатоза печени при отсутствии терапии (ОШ 3,05, 95% ДИ 1,03–9,00; ОР 2,16, 95% ДИ 0,95–4,94).

Наличие выраженного стеатоза было ассоциировано с концентрацией общего холестерина ≥ 5 ммоль/л ($\chi^2 = 3,59$, $p < 0,05$; ОШ 2,12, 95% ДИ 0,97–4,66; ОР 1,67, 95% ДИ 0,95–2,95), концентрацией ЛПНП $\geq 3,0$ ммоль/л ($\chi^2 = 3,59$, $p < 0,05$; ОШ 2,12, 95% ДИ 0,97–4,66; ОР 1,97, 95% ДИ 0,95–2,95), концентрацией ЛПВП $\geq 3,4$ ммоль/л ($\chi^2 = 3,07$, $p < 0,05$; ОШ 2,24, 95% ДИ 0,90–5,63; ОР 1,76, 95% ДИ 0,88–3,53).

Известно, что в целом распространенность гиперхолестеринемии среди населения РФ составляет 58,8%, гипертриглицеридемии – 32,2%, при этом гиполипидемическую терапию получают лишь 7,6%, по результатам исследования ЭССЕ-3 [23]. Среди пациентов с МАЖБП в нашем исследовании распространенность нарушения обмена холестерина и ТГ несколько выше, чем в популяции, что подтверждает тесную взаимосвязь МАЖБП и дислипидемии. Следует указать, что доля лиц, получающих терапию по поводу дислипидемии, критически мала – всего четверть от всех нуждающихся в ней пациентов.

В клинических рекомендациях НАЖБП-2022 сообщается, что около 40–50% пациентов с НАЖБП имеют нарушения липидного профиля по типу атерогенной дислипидемии, которая подлежит коррекции для снижения рисков сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них [11]. Полученные в настоящем исследовании результаты демонстрируют больший процент нарушений обмена холестерина и ТГ у пациентов с МАЖБП, достоверную связь между дислипидемией и стеатозом, а также увеличение риска выраженного стеатоза при отсутствии необходимой терапии дислипидемии. Таким образом, липид-корректирующая терапия может рассматриваться как метод снижения риска прогрессирования МАЖБП.

Гиперурикемия

У 54 человек (37,0%) выявлена гиперурикемия (ГУ) и/или имелось указание на прием уратснижающих препаратов. В общей сложности терапию получали 11 человек (20,4%). Частота МАСГ среди пациентов с гиперурикемией достоверно выше – 42,6% против 27,2% среди пациентов без гиперурикемии (критерий Фишера – $\phi = 1,898$, $p < 0,05$). С гиперурикемией также связано наличие выраженного стеатоза ($\chi^2 = 3,74$, $p < 0,05$; ОШ 2,01, 95% ДИ 0,99–4,11; ОР 1,55, 95% ДИ 1,00–2,39).

Распространенность гиперурикемии в популяции РФ в среднем составляет 18,2%, больше среди мужчин

(22,6%), чем среди женщин (15,7%). Обнаружена большая частота гиперурикемии при наличии АГ (в 1,5 раза чаще среди мужчин, в 3 раза среди женщин), а также негативное влияние гиперурикемии на прогноз АГ, определяемое как достоверное увеличение смертности как от всех причин, так и от сердечно-сосудистых осложнений [24].

В исследовании с участием 3 919 человек из базы NHANES была показана достоверная ассоциация между концентрацией мочевой кислоты и выраженностью стеатоза печени при МАЖБП (ОР 1,94, 95% ДИ 1,64–2,30) [8]. В российском исследовании пациентов с АГ, с наличием и без МАЖБП получены результаты, свидетельствующие о высоком риске развития стеатоза печени при концентрации МК, равной 369,5 мкмоль/л [9]. Исследование с участием 175 пациентов показало, что увеличение концентрации мочевой кислоты на 1 мкмоль/л ассоциировалось с увеличением отношения шансов наличия стеатоза печени в 1,049 (95% ДИ 1,002–1,099) раза ($p < 0,05$), по результатам ROC-анализа, увеличение концентрации мочевой кислоты $> 292,5$ мкмоль/л позволяет диагностировать наличие стеатоза печени с чувствительностью 54,3% и специфичностью 87,1% [10].

В КР МАЖБП не упоминается мочевая кислота как рекомендованный к оценке показатель [11, 25], однако имеющиеся на сегодняшний день результаты настоящего и других исследований позволяют рассматривать ГУ как один из КМФР, требующий активного выявления и своевременной коррекции для снижения риска прогрессии МАЖБП.

Сочетания КМФР

В изучаемой когорте была проанализирована частота различных сочетаний ведущих КМФР и их связь с наличием МАСГ. Сочетание «нарушения углеводного обмена, АГ» встречалось у 65 пациентов (44,5%) и было достоверно ассоциировано с риском МАСГ ($\chi^2 = 5,52$, $p < 0,05$; ОШ 2,31, 95% ДИ 1,14–4,67; ОР 1,74, 95% ДИ 1,09–2,80). Сочетание «нарушения углеводного обмена, ГУ» (32 пациента, 21,9%) также ассоциировано с высоким риском МАСГ ($\chi^2 = 5,45$, $p < 0,05$; ОШ 2,56, 95% ДИ 1,15–5,73; ОР 1,78, 95% ДИ 1,13–2,81). Обращает на себя внимание сочетание «АГ, ГУ», обнаруженное у 36 пациентов (24,7%), при этом не имеющих никаких нарушений обмена углеводов, тем не менее увеличивающее риск развития МАСГ ($\chi^2 = 4,46$, $p < 0,05$; ОШ 2,28, 95% ДИ 1,05–4,95; ОР 1,68, 95% ДИ 1,06–2,64). Для всех трех сочетаний риск выше, чем для каждого из отдельно взятых КМФР, и, несмотря на ведущую роль инсулинорезистентности в развитии и тяжести МАЖБП, сочетание АГ с ГУ также имеет серьезное негативное прогностическое значение для течения МАЖБП.

Индекс содержания жира в печени

Среди доступных методов выявления МАЖБП для врачей первичного звена рекомендован индекс содержания жира в печени (Fatty Liver Index – FLI) [26]. В настоящее время в большом количестве публикаций показано, что формула с использованием индекса массы

тела, окружности живота, концентрации триглицеридов и ГГТП позволяет предположить наличие стеатоза печени при получении значения 60 и выше с чувствительностью 87% и специфичностью 86%. Следует отметить, что валидация этого индекса проводилась на когорте, состоявшей из 216 пациентов со стеатозом и 280 пациентов без стеатоза печени, наличие или отсутствие которого устанавливалось по результатам ультразвукового исследования [27].

На изученной когорте выявлены статистически значимые различия по величине индекса FLI среди мужчин ($n = 84$) и женщин ($n = 62$) – средние значения составили 71 и 62 соответственно (t -критерий Стьюдента – 3,33, $p < 0,05$). В различных возрастных группах статистически значимых отличий выявлено не было.

Одной из задач настоящего исследования была оценка потенциала FLI как предиктора вероятного МАСГ и выраженного стеатоза печени при использовании результата стеатометрии в качестве референсного метода. Изучались различные пороговые значения для индекса FLI. По результатам ROC-анализа на изучаемой когорте из 146 пациентов с МАЖБП выявлено, что значение индекса FLI > 95 и выше позволяет подтвердить наличие выраженного стеатоза (S2-3) со специфичностью 91,6% (95,1% – для женщин, 88,9% – для мужчин), наличие вероятного МАСГ со специфичностью 92,9% (95,1% – для женщин, 91,2% – для мужчин), в связи с чем может использоваться в качестве предиктора агрессивного течения МАЖБП.

Стеатометрия

Стеатометрия, проводимая с помощью аппарата Фиброскан, рекомендована как дополнительный метод для уточнения степени выраженности стеатоза, обладает хорошей чувствительностью и специфичностью [11]. Полученные нами результаты демонстрируют высокую клиническую и прогностическую ценность стеатометрии: результаты более 310 дБ/м², соответствующие выраженному стеатозу (S2-3), имеют достоверную ассоциацию с МАСГ ($\chi^2 = 17,23$, $p < 0,05$), многократно увеличивая вероятность более агрессивной формы МАЖБП (ОШ 4,57, 95% ДИ 2,18–9,57; ОР 2,61, 95% ДИ 1,64–4,14), в связи с чем проведение стеатометрии может быть рекомендовано в качестве одного из скрининговых методов, позволяющих проводить более точную оценку риска агрессивных форм МАЖБП. Возможным ограничением к широкому применению метода может являться его невысокая, по сравнению с УЗИ, доступность, обусловленная наличием специфической аппаратуры и обученного персонала. По результатам опроса 18 региональных экспертов РФ, только 6 экспертов сообщили о рутинном применении стеатометрии в целях диагностики стеатоза печени в их регионе [28]. Для определения группы пациентов, нуждающихся в проведении стеатометрии, может применяться расчетный показатель ROST, для получения которого используются данные об уровне АЛТ, ГГТП, инсулина, окружности живота и наличии/отсутствии артериальной гипертензии. Получение результата 2 и выше позволяет заподозрить наличие выраженного стеатоза со специфичностью 97,9% [29, 30].

ВЫВОДЫ

Современные представления о МАЖБП требуют от практикующего врача знаний и владения информацией о возможных вариантах течения заболевания, факторах риска, диагностических подходах с использованием онлайн-калькуляторов, принципах и основных направлениях лечения. В настоящее время внимание врачей первичного звена направлено преимущественно на выявление осложненных циррозом и/или ГЦК форм МАЖБП. С учетом эпидемиологии МАЖБП в настоящее время требуются подходы, позволяющие на значительно более ранних этапах болезни выявить среди пациентов с МАЖБП тех, кто имеет высокий риск ее прогрессирования, с целью профилактики, а не позднего лечения жизнеугрожающих осложнений. Так, факторами риска, достоверно определяющими более агрессивное течение МАЖБП (выраженный стеатоз и/или МАСГ), являются артериальная гипертензия; различные виды нарушения углеводного обмена, среди которых особенно значима инсулинорезистентность; дислипидемии, особенно при отсутствии ее медикаментозной коррекции; также доказано значение гиперурикемии на выраженность стеатоза печени. Наличие у пациента трех и более

КМФР ассоциировано с повышенным риском развития как стеатогепатита, так и выраженного стеатоза печени. Сочетание АГ и ГУ даже при отсутствии нарушения обмена углеводов имеет достоверно более высокий риск развития стеатогепатита. Выраженный стеатоз печени ($S2-3 \geq 310$ дБ/м² по результатам стеатометрии) имеет тесную достоверную связь с наличием и риском развития МАСГ, что позволяет рассматривать выраженный стеатоз как «престеатогепатит».

В настоящее время в клинической практике врачу независимо от специальности следует использовать доступные калькуляторы, например FLI или ROST. Результат индекса FLI ≥ 95 или ROST ≥ 2 подразумевает наличие выраженного стеатоза печени и риск агрессивного течения МАЖБП. Выявление у пациента с МАЖБП любого из вышеперечисленных факторов (как изолированных, так и в комбинации) требует прицельного внимания к состоянию печени и комплексной работы мультидисциплинарной команды врачей с обязательным участием специалиста, имеющего опыт в диагностике и лечении прогрессирующих заболеваний печени.



Поступила / Received 26.08.2024

Поступила после рецензирования / Revised 10.09.2024

Принята в печать / Accepted 12.09.2024

Список литературы / References

1. Райхельсон КЛ, Маевская МВ, Жаркова МС, Гречишников ВР, Оковитый СВ, Деева ТА и др. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):35–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-961>.
Raikhelson KL, Maevskaya MV, Zharkova MS, Grechishnikov VR, Okovityi SV, Deeva TA et al. Steatotic Liver Disease: New Nomenclature and Its Localization in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):35–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-961>.
2. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(1):124–31.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.019>.
3. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol*. 2018;69(4):896–904. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.036>.
4. Battistella S, D'Arcangelo F, Grasso M, Zanetto A, Gambato M, Germani G et al. Liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease: indications and post-transplant management. *Clin Mol Hepatol*. 2023;29(Suppl):S286–S301. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0392>.
5. Terrault NA, Francoz C, Berenguer M, Charlton M, Heimbach J. Liver Transplantation 2023: Status Report, Current and Future Challenges. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(8):2150–2166. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2023.04.005>.
6. Нелидова АВ, Ливзан МА, Николаев НА, Кролевец ТС. Сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольная жировая болезнь печени: связь и патогенетические аспекты фармакотерапии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2021;17(6):880–888. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-12-14>.
Nelidova AV, Livzan MA, Nikolaev NA, Krolevets TS. Cardiovascular diseases and non-alcoholic fatty liver disease: relationship and pathogenetic aspects of pharmacotherapy. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(6):880–888. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2021-12-14>.
7. Ye J, Zhuang X, Li X, Gong X, Sun Y, Wang W et al. Novel metabolic classification for extrahepatic complication of metabolic associated fatty liver disease: A data-driven cluster analysis with international validation. *Metabolism*. 2022;136:155294. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155294>.
8. Feng Y, Zheng S, Liu L, Yang Y. Association of serum uric acid with hepatic steatosis detected by controlled attenuation parameter in the United States population. *Lipids Health Dis*. 2023;22(1):76. <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01846-8>.
9. Стаценко МЕ, Стрельцова АМ. Мочевая кислота как предиктор развития неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с артериальной гипертензией. *Медицинский совет*. 2023;17(16):101–107. <https://doi.org/10.21518/ms2023-310>.
Statsenko ME, Streltsova AM. Uric acid as a predictor of the development of non-alcoholic fatty liver disease in patients with arterial hypertension. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(16):101–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-310>.
10. Кузнецова АС, Долгушина АИ, Савочкина АЮ, Сумеркина ВА, Пыхова ЛР, Куприянов СВ и др. Мочевая кислота сыворотки крови – метаболический маркер неалкогольной жировой болезни печени. *Доказательная гастроэнтерология*. 2024;13(2):36–42.
Kuznetsova AS, Dolgushina AI, Savochkina AYU, Sumerkina VA, Pykhova LR, Kupriyanov SV et al. Serum uric acid – a metabolic marker of non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2024;13(2):36–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/dokgastro20241302136>.
11. Голованова ЕВ, Туркина СВ, Райхельсон КЛ, Оковитый СВ, Драпкина ОМ, Маев ИВ и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клинические рекомендации. М.; 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/748_1.
12. Драпкина ОМ, Мартынов АИ, Арутюнов ГП, Бакулин ИГ, Ливзан МА, Маев ИВ и др. Резолюция Форума экспертов «Новые терапевтические горизонты НАЖБП». *Терапевтический архив*. 2024;96(2):186–193. <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.02.202648>.
Drapkina OM, Martynov AI, Arutyunov GP, Bakulin IG, Livzan MA, Maev IV et al. Resolution of the Expert Forum "New therapeutic horizons of NAFLD". *Terapevticheskii Arkhiv*. 2024;96(2):186–193. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2024.02.202648>.
13. Лазебник ЛБ, Туркина СВ. НАЖБП-ассоциированная коморбидность. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;10(5):5–13. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-5-13>.
Lazebnik LB, Turkina SV. NAFLD Associated Comorbidity. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;10(5):5–13. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-5-13>.
14. Wiegand J, Petroff D, Karlas T. Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease—Clinicians should not underestimate the role of steatosis.

- United European Gastroenterol J. 2024;12(3):277–278. <https://doi.org/10.1002/ueg2.12520>.
15. Галушко МЮ, Ищенко АЮ, Поздняков СА, Бакулин ИГ. Способы оценки эффективности неинвазивных методов диагностики фиброза печени в подходе без «золотого» стандарта: прощание с биопсией печени? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;1(10):4–11. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-4-11>. Galushko MYu, Ishchenko AYU, Pozdnyakov SA, Bakulin IG. Performance Assessment Techniques of Liver Fibrosis Non-invasive Diagnostic Methods in an Approach without a “Gold” Standard: Saying Goodbye to Liver Biopsy? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;1(10):4–11. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-170-10-4-11>.
16. Подзолков ВИ, Тарзимова АИ, Абрамова АА, Ветлужская МВ, Медведев ИД, Лория ИЖ. Нарушения липидного обмена у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом: механизмы развития и современные возможности лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8):3656. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3656>. Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Abramova AA, Vetluzhskaya MV, Medvedev ID, Loria IZh. Lipid metabolism disorders in patients with hypertension and diabetes mellitus: development and current treatment options. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2023;22(8):3656. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3656>.
17. Тарасова ИВ. Эпидемия ожирения в России и мире: обзор текущей ситуации и перспективы регулирования. *Государственное управление. Электронный вестник*. 2024;(102):222–233. Режим доступа: <https://spajournal.ru/index.php/spa/article/view/936>. Tarasova IV. The obesity epidemic in Russia and the world: an overview of the current situation and prospects for regulation. *Public Administration. E-journal (Russia)*. 2024;(102):222–233. (In Russ.) Available at: <https://spajournal.ru/index.php/spa/article/view/936>.
18. Жернакова ЮВ, Железнова ЕА, Чазова ИЕ, Ощепкова ЕВ, Долгушева ЮА, Яровая ЕБ и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Терапевтический архив*. 2018;90(10):14–22. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-22>. Zhernakova YUV, Zheleznova EA, Chazova IE, Oshchepkova EV, Dolgusheva YuA, Yarovaia EB et al. The prevalence of abdominal obesity and the association with socioeconomic status in Regions of the Russian Federation, the results of the epidemiological study – ESSE-RF. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2018;90(10):14–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/terarkh201890104-22>.
19. Демидова ТЮ, Кишкович ЮС. Предиабет: современное состояние проблемы и возможности коррекции. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;3(10(II)):60–67. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Prediabet_sovremennoe_sostoyanie_problemy_i_vozmoghnosti_korrekcii/?utm_source=yandex.ru&utm_medium=organic&utm_campaign=yandex.ru&utm_referrer=yandex.ru. Demidova TYu, Kishkovich YuS. Prediabetes: the current state of the problem and the adjustment possibility. *RMJ. Medical Review*. 2019;3(10(II)):60–67. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Prediabet_sovremennoe_sostoyanie_problemy_i_vozmoghnosti_korrekcii/?utm_source=yandex.ru&utm_medium=organic&utm_campaign=yandex.ru&utm_referrer=yandex.ru.
20. Теллюк ДА, Семенистая МЧ, Сороколетов СМ, Лазебник ЛБ, Павлов ЧС. Факторы риска прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;192(8):167–174. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-167-174>. Teplyuk DA, Semenistaya MCh, Sorokoletov SM, Lazebnik LB, Pavlov ChS. Nonalcoholic liver disease: review with a focus on risks of progression. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;192(8):167–174. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-192-8-167-174>.
21. Баланова ЮА, Шальнова СА, Имаева АЭ, Капустина АВ, Муромцева ГА, Евстифеева СЕ и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(4):450–466. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SV et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450–466. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466>.
22. Dedov I, Shestakova M, Benedetti MM, Simon D, Pakhomov I, Galstyan G. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian 213 population (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;115:90–95. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.02.010>.
23. Драпкина ОМ, Имаева АЭ, Куценко ВА, Капустина АВ, Баланова ЮА, Максимов СА и др. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(8S):3791. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3791>. Drapkina OM, Imaeva AE, Kutsenko VA, Kapustina AV, Balanova YuA, Maksimov SA et al. Dyslipidemia in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2023;22(8S):3791. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3791>.
24. Шальнова СА, Имаева АЭ, Куценко ВА, Баланова ЮА, Капустина АВ, Шепель РН и др. Гиперурикемия и артериальная гипертензия у лиц трудоспособного возраста: результаты популяционного исследования. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(9S):3783. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3783>. Shalnova SA, Imaeva AE, Kutsenko VA, Balanova YuA, Kapustina AV, Shepel RN et al. Hyperuricemia and hypertension in working-age people: results of a population study. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2023;22(9S):3783. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2023-3783>.
25. Ивашкин ВТ, Маевская МВ, Жаркова МС, Котовская ЮВ, Ткачева ОН, Трошина ЕА и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104–140. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>. Ivashkin VT, Maevskaya MV, Zharkova MS, Kotovskaya YUV, Tkacheva ON, Troshina EA et al. Clinical Practice Guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140>.
26. Евстифеева СЕ, Шальнова СА, Куценко ВА, Яровая ЕБ, Баланова ЮА, Имаева АЭ и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3356. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>. Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, Yarovaia EV, Balanova YuA, Imaeva AE et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;21(9):3356. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3356>.
27. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-6-33>.
28. Ивашкин ВТ, Жаркова МС, Корочанская НВ, Хлынов ИБ, Успенский ЮП. Фенотипы неалкогольной жировой болезни печени в различных регионах Российской Федерации, диагностические и лечебные подходы в клинической практике. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):7–18. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18>. Ivashkin VT, Zharkova MS, Korochanskaya NV, Khlynov IB, Uspensky YuP. Phenotypes of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Different Regions of the Russian Federation, Diagnostic and Therapeutic Approach in Clinical Practice. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):7–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18>.
29. Галушко МЮ, Бакулин ИГ, Ищенко АЮ, Остапенко АВ. *Способ определения риска выраженного стеатоза печени*. Патент RU 2806496, 01.11.2023.
30. Галушко МЮ, Ищенко АЮ, Бакулин ИГ. От неалкогольной к метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Стеатометрия и кардиометаболические факторы как предикторы развития стеатогепатита. *Эффективная фармакотерапия*. 2024;20(2):12–18. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-2-12-18>. Galushko MYu, Ishchenko AYU, Bakulin IG. From non-alcoholic to metabolically associated fatty liver disease. Steatometry and cardiometabolic factors as predictors of the development of steatohepatitis. *Effective Pharmacotherapy*. 2024;20(2):12–18. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2024-20-2-12-18>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Ю. Ищенко, М.Ю. Галушко, И.Г. Бакулин

Концепция и дизайн исследования – А.Ю. Ищенко, М.Ю. Галушко

Написание текста – А.Ю. Ищенко, М.Ю. Галушко

Сбор и обработка материала – А.Ю. Ищенко

Обзор литературы – А.Ю. Ищенко

Анализ материала – А.Ю. Ищенко

Статистическая обработка – А.Ю. Ищенко

Редактирование – А.Ю. Ищенко, М.Ю. Галушко, И.Г. Бакулин

Утверждение окончательного варианта статьи – А.Ю. Ищенко, М.Ю. Галушко, И.Г. Бакулин

Contribution of authors:

Concept of the article – Alina Yu. Ishchenko, Mikhail Yu. Galushko, Igor G. Bakulin

Study concept and design – Alina Yu. Ishchenko, Mikhail Yu. Galushko

Text development – Alina Yu. Ishchenko, Mikhail Yu. Galushko

Collection and processing of material – Alina Yu. Ishchenko

Literature review – Alina Yu. Ishchenko

Material analysis – Alina Yu. Ishchenko

Statistical processing – Alina Yu. Ishchenko

Editing – Alina Yu. Ishchenko, Mikhail Yu. Galushko, Igor G. Bakulin

Approval of the final version of the article – Alina Yu. Ishchenko, Mikhail Yu. Galushko, Igor G. Bakulin

Информация об авторах:

Ищенко Алина Юрьевна, врач-гастроэнтеролог, терапевт, Медицинский центр «МедЭлит»; 121467, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 83, корп. 1; SPIN-код: 1624-2182; iecurmed@yandex.ru

Галушко Михаил Юрьевич, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, Медицинский центр «МедЭлит»; 121467, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 83, корп. 1; SPIN-код: 8559-5882; medelite@mail.ru

Бакулин Игорь Геннадьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; igbakulin@yandex.ru

Information about the authors:

Alina Yu. Ishchenko, Gastroenterologist, Therapist, MedElit Medical Center; 83, Bldg. 1, Rublevskoe Shosse, Moscow, 121467, Russia; iecurmed@yandex.ru

Mikhail Yu. Galushko, Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist, MedElit Medical Center; 83, Bldg. 1, Rublevskoe Shosse, Moscow, 121467, Russia; medelite@mail.ru

Igor G. Bakulin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; igbakulin@yandex.ru