doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-09
ISSN 2713-0177 (Print)
ISSN 2713-0185 (Online)

CC BY 4.0

FOCUS ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор литературы / Literature review

Неалкогольная жировая болезнь печени как звено кардиометаболического континуума: фокус на гипертриглицеридемию

Демидова Т.Ю., Багилова А.Р., Ушанова Ф.О.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое заболевание метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени, обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах. НАЖБП представляет собой стремительно растущую глобальную проблему здравоохранения, ассоциированную с увеличением заболеваемости и смертности. В последние годы подчеркивается тесная связь НАЖБП и кардиометаболических заболеваний, что связано с общим патогенетическими механизмами их развития. Снижение массы тела и изменение образа жизни являются основой лечения НАЖБП, но в большинстве случаев имеется потребность во внедрении фармакологических стратегий терапии. В данном обзоре представлены актуальные данные об эпидемиологии, патофизиологических аспектах развития и возможностях терапии НАЖБП, рассмотрена роль гипертриглицеридемии в развитии НАЖБП и потенциале комплексной гиполипидемической терапии в улучшении течения печеночной дисфункции.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет, ожирение, метаболический синдром, инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты.

Для цитирования: Демидова Т.Ю., Багилова А.Р., Ушанова Ф.О. Неалкогольная жировая болезнь печени как звено кардиометаболического континуума: фокус на гипертриглицеридемию. FOCUS Эндокринология. 2025; 6(2): 68–75. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-09

Non-alcoholic fatty liver disease as a link in the cardiometabolic continuum: Focus on hypertriglyceridemia

Demidova T.Yu., Bagilova A.R., Ushanova F.O.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic metabolic disease in individuals with no exogenous factors of toxic liver damage caused by the accumulation of lipids in the cellular elements that make up the liver lobule. NAFLD is a rapidly growing global health problem associated with increased morbidity and mortality. In recent years, the close relationship between NAFLD and cardiometabolic diseases has been emphasized, which is related to the common pathogenetic mechanisms of their development. Weight loss and lifestyle changes are the mainstay of treatment, but in most cases there is a need to introduce pharmacological therapy strategies. This review presents current data on epidemiology, pathophysiological aspects of the development and treatment of NAFLD, examines the relationship of hypertriglyceridemia in the development of NAFLD and the possibility of complex lipid-lowering therapy in improving the course of liver dysfunction.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome, insulin resistance, hypertriglyceridemia, omega-3 polyunsaturated fatty acids.

For citation: Demidova T.Yu., Bagilova A.R., Ushanova F.O. Non-alcoholic fatty liver disease as a link in the cardiometabolic continuum: Focus on hypertriglyceridemia. FOCUS Endocrinology. 2025; 6(2): 68–75. doi: 10.62751/2713-0177-2025-6-2-09

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из самых распространенных печеночных патологий, поражая, по последним данным, около четверти населения во всем мире. Из-за бессимптомного течения этого заболевания точных сведений о частоте его встречаемости на сегодняшний день нет, однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что в ближайшие десятилетия ожидается прогрессирующий рост заболеваемости НАЖБП на фоне глобальной эпидемии ожирения и метаболических расстройств. По прогнозам, НАЖБП займет лидирующие позиции среди причин цирроза печени, обойдя вирусные гепатиты [1].

Изначально рассматривавшаяся как преимущественно печеночная патология, в настоящее время НАЖБП признана важным компонентом кардиометаболического синдрома и тесно связана с широким спектром сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарным диабетом 2 типа (СД2), дислипидемией и артериальной гипертензией. Эта взаимосвязь обусловлена сложными патофизиологическими механизмами, включающими инсулинорезистентность (ИР), хроническое системное воспаление, нарушение метаболизма

липидов и выработку адипокинов, которые оказывают прямое и косвенное воздействие как на печень, так и на сердечно-сосудистую систему. НАЖБП и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) значительно чаще встречаются у лиц с ожирением, СД2, артериальной гипертензией и метаболическим синдромом [2], что свидетельствует о центральной роли ИР и дисметаболического фона в развитии и прогрессировании данного заболевания.

НАЖБП включает широкий спектр заболеваний – от стеатоза печени до НАСГ, фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Распространенность этой патологии в мире составляет примерно 25%. В России, по данным исследований, индекс стеатоза печени FLI ⩾60 выявлен у 31,8% населения [3], причем среди пациентов с различными нарушениями обмена веществ эти показатели значительно выше. Так, у пациентов с СД2 частота НАЖБП достигает 80%, а у пациентов с ожирением – 90% [4]. Кроме того, все больше исследований указывают на наличие связи между НАЖБП и ишемической болезнью сердца (ИБС). В одной из опубликованных работ НАЖБП была обнаружена у 47% пациентов с документально подтвержденной ИБС [5].

В целом в нескольких когортных исследованиях показано, что НАЖБП, особенно на запущенных стадиях, ассоциирована с более высоким риском смертности от всех причин, а основными причинами смерти среди пациентов с НАЖБП являются как раз ССЗ, за которыми следуют внепеченочные злокачественные новообразования и осложнения, связанные с печенью. Несмотря на то что повышенный кардиоваскулярный риск в этой когорте больных обусловлен негативным метаболическим фоном и ассоциированными заболеваниями, НАЖБП сама по себе сопряжена с 1,5-кратным повышением риска возникновения впервые выявленной сердечной недостаточности, независимо от наличия диабета, гипертонии и других распространенных факторов риска ССЗ [6].

При НАЖБП ИР обусловлена нарушениями в действии инсулина и увеличением липогенеза *de novo*, способствующими накоплению триглицеридов (ТГ). Однако ключевой этап в развитии терминальной стадии заболевания печени не накопление ТГ, а повреждение гепатоцитов. В целом частота нарушений липидного обмена среди пациентов с НАЖБП, включающих гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию (ГТГ) либо комбинированную дислипидемию, очень вариабельна. По данным метаанализа Younossi et al., включившего 86 исследований из 22 стран с информацией о 8,5 млн пациентах с НАЖБП, общая распространенность комбинированной дислипидемии у больных с НАЖБП и НАСГ была оценена в 69 и 72% соответственно [7]. Частота конкретно ГТГ среди них составила 41 и 83% соответственно. Также было показано, что ГТГ чаще страдают пациенты с НАЖБП с сопутствующим СД2 [8]. Учитывая то, что атерогенная дислипидемия и НАЖБП имеют двунаправленную связь и являются основными движущими силами развития атеросклеротических ССЗ, раннее выявление и адекватное лечение этих состояний оправданы, так как способны помочь в предотвращении серьезных осложнений.

Строгая ассоциация НАЖБП с сопутствующими заболеваниями, являющимися частыми причинами смертности, может быть обусловлена различными механизмами, включая постоянное воспаление низкой интенсивности, поэтому использование концепции комплексного управления факторами метаболического риска может быть эффективно в замедлении прогрессирования печеночной дисфункции.

Метаболически ассоциированная болезнь печени

Термин «неалкогольный стеатогепатит» был впервые предложен Юргеном Людвигом еще в 1980 г. В дальнейшем заболевание приобрело название «неалкогольная жировая болезнь печени», а НАСГ стал рассматриваться как ее прогрессирующий вариант. При постановке этого диагноза необходимо исключить вторичные причины стеатоза печени, такие как злоупотребление алкоголем (>30 г чистого этанола для мужчин и >20 г чистого этанола для женщин). Несмотря широкое использование термина «неалкогольный» применительно к НАЖБП, считалось, что он недостаточно точно и полно отражает этиологию заболевания. Кроме того, существуют люди с факторами риска развития НАЖБП, употребляющие алкоголь в дозах, превышающих те пороговые значения, которые используют для определения неалкогольной природы заболевания. Следовательно, такие лица могут искажать классическое представление о характеристике пациентов с данным диагнозом. Более того, эта когорта пациентов в большинстве случаев исключается из исследований, рассматривающих различные варианты лечения НАЖБП. Вместе с тем в настоящее время признано, что существуют перекрывающиеся биологические процессы, которые могут как способствовать НАЖБП, так и быть связанными с алкогольной этиологией заболеваний печени. Все эти обстоятельства обусловили критическое отношение специалистов к существующей номенклатуре заболеваний печени. В 2020 г. группой экспертов, возглавляемой Eslam M., было предложено интегрировать текущее понимание гетерогенности состояния пациента, обозначаемого аббревиатурой НАЖБП, и изменить терминологию на более точно отражающую патогенез с целью улучшения стратификации больных. Для постановки диагноза НАЖБП требовалось исключение таких состояний, как вирусные гепатиты В и С, аутоиммунные болезни или потребление алкоголя выше определенного порога. Эксперты предложили рассматривать НАЖБП, ассоциированную с метаболическим синдромом, как

состояние, когда жировая болезнь печени может сосуществовать с другими состояниями (заболеваниями печени вирусной, аутоиммунной, алкогольной и другой этиологии), которые будут оказывать синергетическое воздействие на прогрессирование болезни. В итоге они пришли к заключению, что термин metabolic dysfunction associated fatty liver disease (MAFLD) – «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЖБП) – более адекватно отражает сущность рассматриваемого заболевания, чем НАЖБП. Предложение изменить название болезни связано с тем, что она сопровождается мультисистемными расстройствами и представляет собой гетерогенную патологию с различными причинами, проявлениями и течением [9].

Однако у экспертов все еще оставались сомнения по поводу использования термина «жировая» применительно к МАЖБП, поскольку он является стигматизирующим. В связи с этим в июне 2023 г. в рамках международного Дельфийского процесса был предложен термин Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD) – метаболически ассоциированная стеатотическая болезнь печени [10]. Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) и Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASO) 2024 года, данные о НАЖБП (неинвазивные тесты, пороговые значения) перенесены на популяцию MASLD, и термин MASLD используется как взаимозаменяемый [11].

Таким образом, в последние годы произошло изменение общей концепции понимания НАЖБП как патологии, тесно связанной с особенностями метаболического фона и развитием заболеваний с общими патофизиологическими механизмами развития.

Гипертриглицеридемия как независимый фактор развития и прогрессирования НАЖБП

ГТГ занимает центральное место в развитии НАЖБП [12]. Накопление жира в печени становится результатом дисбаланса между различными путями, а именно следствием неадекватного поглощения циркулирующих липидов, увеличения липогенеза *de novo* в печени, недостаточного усиления окисления жирных кислот и изменения экспорта липидов как компонентов липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) [13]. Повышенное поглощение липидов печенью в сочетании с усиленным липогенезом *de novo* приводит к увеличению синтеза ТГ и повышенной секреции ЛПОНП. Гиперпродукция ЛПОНП, в свою очередь, инициирует формирование атерогенной дислипидемической среды (ГТГ плазмы, накопление богатых ТГ липопротеидов, увеличение количества липопротеидов низкой плотности и снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности) [13]. Ключевым патофизиологическим событием в прогрессировании НАЖБП является не накопление ТГ, а опосредованное ими повреждение гепатоцитов. ТГ оказывают прямое токсическое воздействие на клетки печени, а также косвенно способствуют их повреждению, стимулируя выработку липотоксинов, таких как свободные жирные кислоты, лизофосфатидидная кислота, лизофосфатидилхолин, лизофосфатидилинозитол, диглицериды (диацилглицерины или DAG) и церамиды [14]. Также существуют данные о том, что ТГ накапливаются параллельно с «истинными» токсинами, повреждающими гепатоциты. К примеру, пациенты с ИР подвергаются большему воздействию эндотоксинов, таких как липополисахариды, вследствие дефектов эпителиального барьера кишечника. В этом случае липополисахариды, которые вызывают воспаление и гибель клеток, могут быть истинными факторами повреждения гепатоцитов, а ТГ – просто маркером воздействия липополисахаридов. И, наконец, самое важное: накопление ТГ выступает неспецифической реакцией гепатоцита на ряд повреждений. Склонность поврежденного гепатоцита к накоплению ТГ, возможно, объясняется тем, что клетки печени метаболизируют большое количество жирных кислот, и любое нарушение функции гепатоцитов потенциально может привести к вторичному увеличению ТГ [15]. Таким образом, ТГ могут быть как причиной, так и следствием или же просто маркером повреждения гепатоцитов. В настоящее время при описании этих процессов предпочтение отдается модели липотоксичности.

Современные подходы к диагностике НАЖБП

«Золотым стандартом» диагностики НАЖБП длительное время является биопсия печени с целью гистологического подтверждения диагноза. Однако инвазивность, дороговизна и сложность проведения процедуры делают этот метод малодоступным и редко применяемым в рутинной практике. В связи с этим в настоящее время, помимо биопсии печени, для определения ее состояния используются различные неинвазивные тесты оценки фиброза печени, транзиторная эластография, магнитно-резонансная эластография, а также некоторые лабораторные показатели печеночной функции.

Неинвазивные тесты включают простые и недорогие компоненты, такие как оценка соотношения аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), индекс отношения АСТ к тромбоцитам (APRI), индекс FIB-4 и оценка по шкале фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score; NFS). В недавнем метаанализе Xiao G. et al. было установлено, что среди некоторых неинвазивных простых индексов использование NFS и FIB-4, вероятно, обеспечивают получение наилучших диагностических характеристик для выявления фиброза печени [16]. Индекс FIB-4 включает такие простые и доступные показатели, как возраст, АСТ, АЛТ и уровень тромбоцитов, в связи с чем может быть широко применяться в качестве ориентира для определения

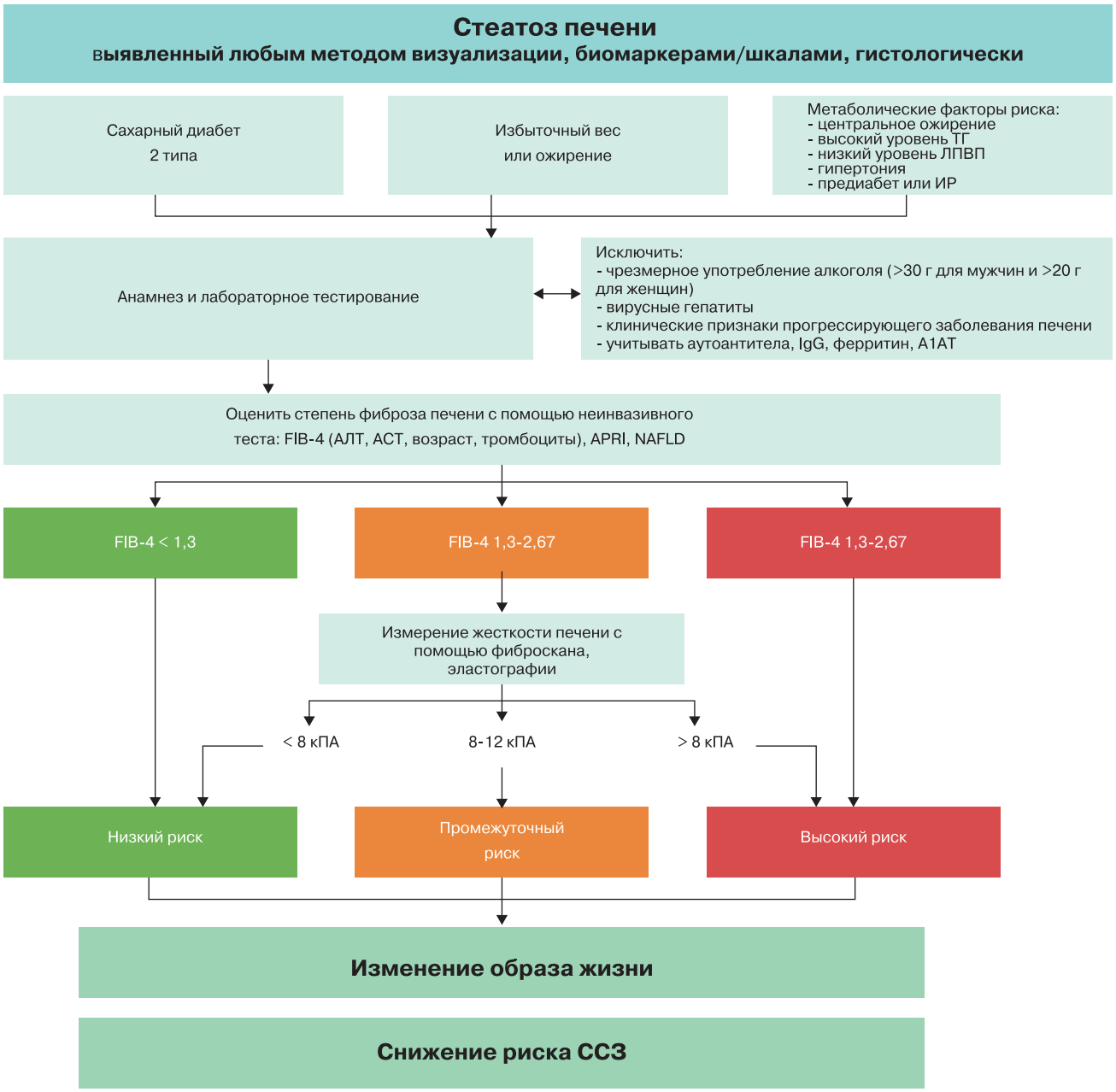

Рисунок 1. Диагностический алгоритм при неалкогольной жировой болезни печени. ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ИР – инсулинорезистентность; A1AT – альфа-1-антитрипсин; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания. Адаптировано из [17]

пациентов, нуждающихся в дальнейшем обследовании печени (*рис. 1*).

Транзиентная эластография служит неинвазивным методом оценки жесткости печени. Исследование достаточно просто в исполнении и дает результаты в режиме реального времени. Повышенные значения жесткости печени связаны с фиброзом, но могут возникать и при других состояниях. Данный метод позволяет установить фиброз печени в более широкой популяции и, таким образом, является ценным инструментом диагностики в условиях современной эпидемии НАЖБП [18].

Магнитно-резонансная эластография по сравнению с биопсией печени и транзиентной эластографией исследует всю печень, информативна при наличии асцита и ожирения, что делает ее результаты более надежными. Вместе с тем выполнение этого исследования является дорогостоящим и трудоемким процессом, что ограничивает возможность его широкого использования.

Наиболее простым методом выявления косвенных признаков стеатоза и фиброза печени на сегодняшний день служит ультразвуковое исследование (УЗИ). К УЗ-признакам НАЖБП можно отнести диффузную гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала [18].

Биопсия печени, как было указано ранее, рассматривается как «золотой стандарт» диагностики заболева-

ний печени и определения стадии фиброза. Однако этот метод имеет несколько ограничений, таких как инвазивность, риски развития осложнений, ошибки выборочного исследования, высокая стоимость процедуры, а также невозможность проведения частых повторных биопсий. В связи с этим биопсия не может быть использована для оценки прогрессирования хронических заболеваний печени и эффективности проводимой терапии. Ее проведение показано в случае, если результаты неинвазивных тестов дискордантны, чтобы исключить другие смешанные заболевания печени, определить стадию фиброза печени, или же с исследовательскими целями.

Актуальные возможности терапии НАЖБП

Несмотря на широкую распространенность НАЖБП и ожидаемый рост заболеваемости, эффективных лекарственных методов лечения этого состояния все еще нет. Поскольку основными причинами смерти у пациентов с НАЖБП выступают ССЗ и злокачественные новообразования, основной целью терапии является снижение влияния факторов риска их развития, а также уменьшение выраженности стеатоза и воспаления печени. В настоящее время рассматривается большое количество терапевтических методов лечения НАЖБП, основанных в том числе на многофакторном воздействии на дисметаболический фон в целом; вместе с тем важно отметить, что ряд препаратов, изучаемых с этой целью, пока еще не одобрены для лечения заболеваний печени.

Изменение образа жизни – ключевой компонент терапии пациентов с НАЖБП. Пациентам рекомендуются снижения веса, отказ от употребления алкоголя, избегание высокого потребления фруктозы. Сидячий образ жизни служит независимым предиктором НАЖБП и связан с повышенным риском его прогрессирования. Согласно последним рекомендациям EASL–EASD–EASO, при НАЖБП предпочтительны физические нагрузки умеренной интенсивность >150 мин. в неделю или высокой интенсивности >75 мин. в неделю [11].

Статины. Поскольку НАЖБП/МАЖБП индуцирует атерогенную дислипидемию, терапия статинами показана пациентам с этим заболеванием для предотвращения сердечно-сосудистых событий. Прием препаратов этого класса достаточно безопасен при наличии НАЖБП и не ассоциирован с повышенным риском гепатотоксичности. В различных клинических исследованиях применение статинов было связано с более низкой распространенностью НАСГ и фиброза печени и способствовало предотвращению развития НАЖБП [19]. Отчасти это можно объяснить антилипидными и противовоспалительными свойствами статинов. Учитывая описанные механизмы влияния, можно предположить, что адекватное назначение этих гиполипидемических средств может ограничить бремя болезни НАЖБП. Тем не менее эффективность статинов, особенно для лечения НАСГ, пока не может быть установлена, поскольку соответствующие крупные рандомизированные клинические исследования с гистологическими конечными точками не проводились.

Фенофибрат. У пациентов с комбинированной дислипидемией, уже принимающих статины, но имеющих ГТГ (уровень ТГ >200 мг/дл, или 2,3 ммоль/л), может быть рассмотрено дополнительное лечение фенофибратом. Фибраты демонстрируют благотворное влияние как на липидный обмен, так и на функцию печени [20]. Терапия фенофибратом у пациентов с НАСГ приводила к снижению повышенной активности аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), а также к гепатоцеллюлярному баллонированию по данным биопсии, однако существенных изменений в степени стеатоза и фиброза не наблюдалось. Стоит отметить, что терапия фенофибратом в целом хорошо переносится пациентами [21].

Несмотря на то что влияние фенофибрата при рассматриваемом заболевании следует считать незначительным, результаты исследований, посвященных клиническим эффектам нового пан-PPAR-агониста ланифибринора в отношении тяжести НАЖБП и сопутствующей дислипидемии, можно считать многообещающими. Недавно опубликованные данные исследования фазы 2b уже свидетельствуют об улучшении как НАЖБП, так и дислипидемии на фоне применения этого лекарственного средства [22].

Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и уровнем ТГ >1,5 ммоль/л (>135 мг/дл), несмотря на лечение статинами и коррекцию образа жизни, может быть рассмотрен прием длинноцепочечных омега-3-ПНЖК. В зависимости от исходной концентрации ТГ терапевтическое введение омега-3-ПНЖК может вызывать снижение уровня ТГ сыворотки крови на 30–50% [23]. Соответствующие препараты также оказывают благотворное влияние на ферменты печени, снижая активность АЛТ и АСТ [23]. В то же время следует учитывать, что существуют противоречивые данные о влиянии пищевых добавок с омега-3 ПНЖК на исходы ССЗ, однако, несмотря на необходимость дальнейших исследований, такие добавки могут быть предложены пациентам с НАЖБП в качестве адъювантной терапии, улучшающей метаболические профили и функцию печени. При этом, согласно действующим клиническим рекомендациям, применять при НАЖБП следует только лекарственный препарат, содержащий омега-3-кислоты, так как биологически активные добавки с ПНЖК не имеют утвержденных клинических показаний, доказанной терапевтической эффективности, фармацевтической и биологической эквивалентности лекарственным средствам и не могут быть использованы как замена рецептурных препаратам [18].

Витамин Е. Принимая во внимание роль оксидативного стресса в развитии системного воспаления и прогрессировании печеночного фиброза, ряд про-

фессиональных сообществ предлагает прием витамина Е в качестве антиоксидантного агента. Однако ввиду недостаточной доказательной базы о его эффективности в предотвращении развития и прогрессирования патологии печени некоторые эксперты в настоящее время воздерживаются от рекомендаций альфа-токоферола пациентам с НАЖБП.

внимание в вопросе ведения коморбидных пациентов уделяется изучению потенциальных гепатопротекторных свойств сахароснижающей терапии. Применение лекарственных средств ориентировано на контроль таких общих факторов риска этих заболеваний, как ожирение, ИР, гипергликемия, дислипидемия, воспаление (*рис. 2*). Наиболее успешные

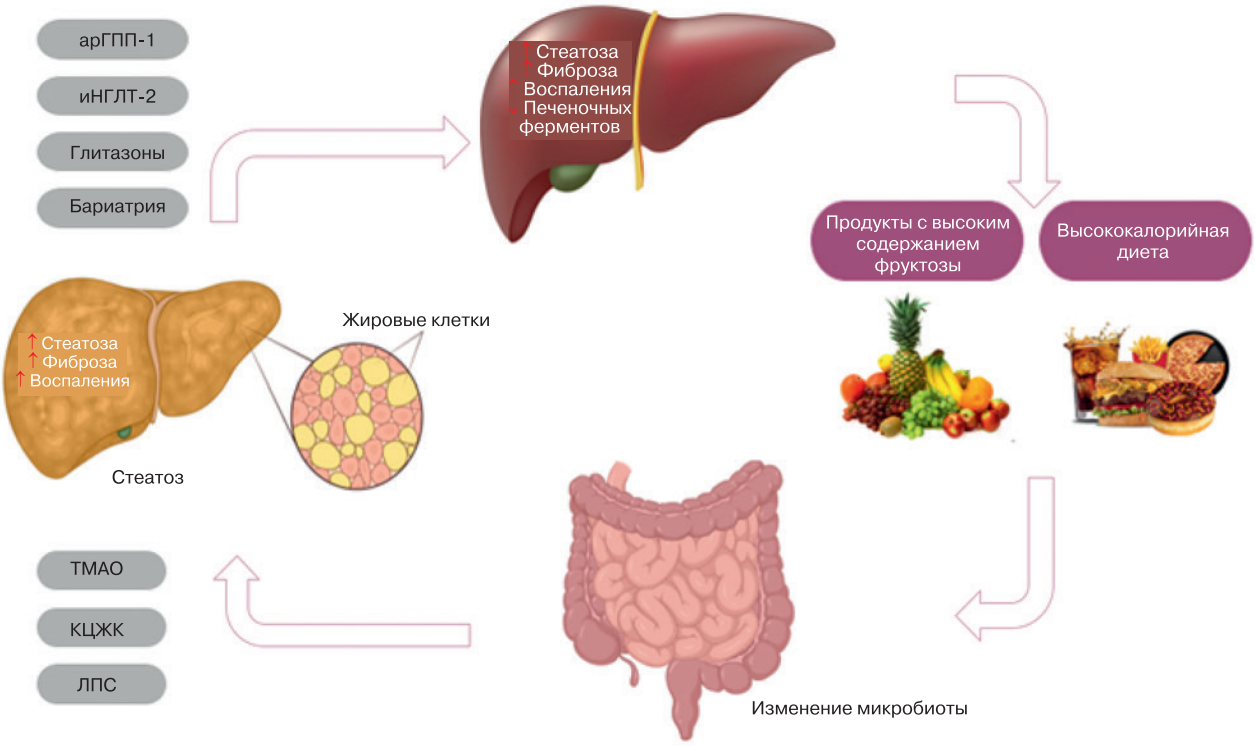

Рисунок 2. Патогенетические эффекты сахароснижающих препаратов в снижении факторов прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени. арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ЛПС – липополисахариды; КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2; ТМАО – триметиламиноксид. Адаптировано из [25]

Адеметионин. S-аденозилметионин (адеметионин) – кофермент, принимающий участие в реакциях переноса метильных групп при синтезе аминокислот, фосфолипидов, гистонов, биогенных аминов и белков. Адеметионин рекомендован пациентам с НАЖБП при выявлении внутрипеченочного холестаза [18]. На сегодняшний день данные о клинически значимом долгосрочном положительном влиянии адеметионина на гистологическую картину при НАСГ все еще остаются предметом обсуждений и требуют дополнительных исследований.

Плейотропными эффектами в отношении НАЖБП, по данным ряда работ, обладают препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Согласно отечественным рекомендациям, УДХК может назначаться пациентам как на стадии стеатоза, так и стеатогепатита. В экспериментальной модели было показано, что УДХК выводит избыток свободных жирных кислот из гепатоцитов через регуляцию аутофагии, воздействуя на AMP-активируемую протеинкиназу, и ингибирует апоптоз [24].

Ввиду тесной связи НАЖБП и СД2, обусловленной общими механизмами развития, большое

результаты в исследованиях, посвященных терапии НАЖБП, показали препараты классов агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2), тиазолидиндионов (ТЗД), в то время как лечение метформином не уменьшало содержание жира или экспрессию воспалительных маркеров при этом заболевании.

АрГПП-1. В исследованиях, проведенных среди пациентов с СД2 или ожирением, было зафиксировано снижение печеночных ферментов и содержания липидов в печени на фоне использования арГПП-1, что стало основанием для тестирования этим препаратов при НАЖБП [26]. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании 2-й фазы с участием пациентов с ожирением и подтвержденным НАСГ по данным биопсии введение лираглутида в дозе 1,8 мг в сутки в течение 48 нед. было эффективным в плане индуцирования гистологического разрешения НАСГ и значительно улучшило гистологические показатели НАСГ по сравнению с плацебо [26].

Также в 72-недельном двойном слепом исследовании 2-й фазы у пациентов с подтвержденным биопсией

НАСГ и фиброзом печени стадий F1–F3 был протестирован семаглутид в дозах 0,1, 0,2 или 0,4 мг. Разрешение НАСГ без ухудшения фиброза было достигнуто у 40% участников в группе 0,1 мг, у 36% в группе 0,2 мг, у 59% в группе 0,4 мг и у 17% в группе плацебо [26].

Тирзепатид в субанализе исследования SURPASS-3 с участием пациентов с СД2 продемонстрировал достоверно большее снижение содержания жира в печени (относительное уменьшение на 47%), а также объема висцеральной жировой ткани и подкожной жировой клетчатки брюшной полости по сравнению с инсулином деглудек [27]. И, наконец, ретатрутид (инъекционный тройной агонист гормонов, нацеленный на рецепторы ГПП-1, ГИП и глюкагона и вводимый один раз в неделю) показал многообещающие результаты в лечении ожирения. Субанализ в рамках исследования препарата, которое было сосредоточено на участниках с НАЖБП, показал, что все дозы ретатрутида приводили к значительно большему снижению содержания жира в печени по сравнению с плацебо. В частности, дозы ретатрутида 8 и 12 мг вызывали разрешение стеатоза печени у >85% участников на 48-й неделе наблюдения [28]. Таким образом, накопленные за последние годы результаты исследований позволяют рассматривать арГПП-1 в качестве преферентного класса препаратов с гепатопротективной активностью.

ИНГЛТ-2. Установлено, что иНГЛТ-2 способствуют значительному улучшению гликемического профиля, уменьшению висцеральной жировой ткани и снижению уровня мочевой кислоты. Контролируемые клинические исследования этого класса лекарственных средств с гистологическими конечными точками печени в настоящее время недоступны. Однако, Kuchay et al. изучили влияние эмпаглифлозина на содержание жира в печени у пациентов с СД2 и НАЖБП. Согласно полученным данным, этот представитель иНГЛТ-2 значительно уменьшал количество жира в печени по сравнению с контрольной группой и улучшал показатели АЛТ [29].

Пиоглитазон. Агонист PPAR-γ пиоглитазон является мощным сенсибилизатором инсулина и используется в лечении СД2, уменьшая ИР, модулируя метаболизм липидов (снижение уровня ТГ и холестерина липопротеидов низкой плотности, увеличение содержания холестерина липопротеидов высокой плотности) и глюкозы, а также снижая воспаление печени и желудочно-кишечного тракта. В недавнем метаанализе было доказано, что препарат эффективен в уменьшении фиброза печени и НАСГ [30]. Однако применение пиоглитазона в клинической практике ограничено такими его побочными эффектами, как увеличение веса, задержка жидкости (потенциально приводящая к более высокому уровню госпитализаций по поводу сердечной недостаточности), а также переломы костей, преимущественно у женщин в постменопаузе.

Заключение

НАЖБП представляет собой актуальную проблему здравоохранения, которая характеризуется высокой распространенностью, особенно среди лиц с избыточной массой тела и метаболическими расстройствами. Накопленные к настоящему времени данные убедительно свидетельствуют о том, что НАЖБП является неотъемлемой частью кардиометаболического континуума, а не просто изолированным заболеванием печени. Результаты исследований указывают на сложную патофизиологическую взаимосвязь между ГТГ и НАЖБП. ГТГ, вероятно, служит не только маркером метаболической дисфункции, но и активным участником патогенеза НАЖБП, способствуя накоплению липидов в печени, развитию ИР и воспалительных процессов. Несмотря на значительный прогресс в понимании НАЖБП, эффективные стратегии лечения, направленные на одновременное воздействие на печеночные и кардиометаболические аспекты заболевания, все еще ограничены. Изменение образа жизни, включающее диету и физические упражнения, остается краеугольным камнем терапии НАЖБП, однако часто оказывается недостаточным для достижения оптимального контроля над заболеванием. Установлено также, что данная когорта больных зачастую не получает оптимальной гиполипидемической терапии, которая в целом (в том числе терапия ГТГ фенофибратом и омега-3 ПНЖК) у пациентов с НАЖБП безопасна. Требуется продолжение исследовательских работ для оценки эффективности различных терапевтических подходов, направленных на снижение уровня ТГ в профилактике и лечении НАЖБП.

Литература/References

1. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; 5(3): 245–66. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
2. Ciardullo S, Pizzi M, Pizzi P et al. Prevalence of elevated liver stiffness among potential candidates for bariatric surgery in the United States. Obes Surg. 2022; 32(3): 712–19. doi: 10.1007/s11695-021-05885-x.
3. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А. с соавт. 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. doi: 10.15829/1728-8800-2022-33564.
4. Lallukka S, Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of type 2 diabetes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2016; 30(3): 385–95. doi: 10.1016/j.beem.2016.06.006.
5. Baharvand-Ahmadi B, Sharifi K, Namdari M. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with coronary artery disease. ARYA Atheroscler. 2016; 12(4): 201–5.
6. Mantovani A, Petracca G, Csermely A et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset heart failure: An updated meta-analysis of about 11 million individuals. Gut. 2022: gutjnl-2022-327672. doi: 10.1136/gutjnl-2022-327672.
7. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology. 2016; 64(1): 73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
8. Martin A, Lang S, Goeser T et al. Management of dyslipidemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Curr Atheroscler Rep. 2022; 24(7): 533–46. doi: 10.1007/s11883-022-01028-4.
9. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol. 2020; 73(1): 202–9. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.

10. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V et al.; NAFLD Nomenclature consensus group. A Multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol. 2023; 79(6): 1542–56. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.003.
11. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol. 2024; 81(3): 492–542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031.
12. Gagnon E, Gobeil E, Bourgault J, Arsenault B. Abstract 15687: Triglyceride levels and non-alcoholic fatty liver disease: A multivariable Mendelian randomization study. Circulation. 2022; 146 (Suppl_1). doi: 10.1161/circ.146.suppl_1.15687.
13. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2020; 41(24): 2313–30. doi: 10.1093/eurheartj/ehz962.
14. Musso G, Cassader M, Paschetta E, Gambino R. Bioactive lipid species and metabolic pathways in progression and resolution of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2018; 155(2): 282–302.e8. doi: 10.1053/j.gastro.2018.06.031.
15. Semova I, Biddinger SB. Triglycerides in nonalcoholic fatty liver disease: Guilty until proven innocent. Trends Pharmacol Sci. 2021; 42(3): 183–90. doi: 10.1016/j.tips.2020.12.001.
16. Xiao G, Zhu S, Xiao X et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. Hepatology. 2017; 66(5): 1486–501. doi: 10.1002/hep.29302.
17. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA et al. Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2021; 161(5): 1657–69. doi: 10.1053/j.gastro.2021.07.049.
18. Клинические рекомендации. Неалкогольная жировая болезнь печени. Российская ассоциация эндокринологов, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов», общероссийская общественная организация «Российская ассоциация геронтологов и гериатров», Российское общество по изучению печени, Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний, Национальное общество профилактической кардиологии. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2024. ID: 748_2. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/748_2 (дата обращения – 02.04.2025).
19. Ayada I, van Kleef LA, Zhang H et al. Dissecting the multifaceted impact of statin use on fatty liver disease: A multidimensional study. EBioMedicine. 2023; 87: 104392. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104392.
20. Choi JH, Kim SK, Lim DL, Song KH. 8697 effects of fibrate combination therapy on the prevention and progression of non-alcoholic fatty liver disease in patients with dyslipidemia undergoing statin treatment: A retrospective cohort study using Dada from the Korean National Health Insurance Service. J Endocr Soc. 2024; 8(Suppl_1): bvae163.577. doi: 10.1210/jendso/bvae163.577.
21. Younis IR, Weber EJ, Nelson C et al. Pharmacokinetics and safety of fenofibrate in participants with mild hepatic impairment or with advanced fibrosis due to metabolic-associated fatty liver disease. J Clin Pharmacol. 2025. Online ahead of print. doi: 10.1002/jcph.70005.
22. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V et al.; NATIVE Study Group. A randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH. N Engl J Med. 2021; 385(17): 1547–58. doi: 10.1056/NEJMoa2036205.
23. Aziz T, Niraj MK, Kumar S et al. Effectiveness of omega-3 polyunsaturated fatty acids in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Cureus. 2024; 16(8): e68002. doi: 10.7759/cureus.68002.
24. Wu P, Zhao J, Guo Y et al. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. Biochem Biophys Res Commun. 2020; 529(3): 834–38. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.05.128.
25. Grander C, Grabherr F, Tilg H. Non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiological concepts and treatment options. Cardiovasc Res. 2023; 119(9): 1787–98. doi: 10.1093/cvr/cvad095.
26. Newsome PN, Ambery P. Incretins (GLP-1 receptor agonists and dual/triple agonists) and the liver. J Hepatol. 2023; 79(6): 1557–65. doi: 10.1016/j.jhep.2023.07.033.
27. Gastaldelli A, Cusi K, Fernández Landó L, Bray R, Brouwers B, Rodríguez Á. Effect of tirzepatide versus insulin degludec on liver fat content and abdominal adipose tissue in people with type 2 diabetes (SURPASS-3 MRI): a substudy of the randomised, open-label, parallel-group, phase 3 SURPASS-3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Jun;10(6):393-406. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00070-5.
28. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frías JP et al.; Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity – A phase 2 trial. N Engl J Med. 2023; 389(6): 514–26. doi: 10.1056/NEJMoa2301972.
29. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK et al. Effect of empagliflozin on liver fat in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial (E-LIFT trial). Diabetes Care. 2018; 41(8): 1801–8. doi: 10.2337/dc18-0165.
30. Cusi K, Orsak B, Bril F et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: A randomized trial. Ann Intern Med. 2016; 165(5): 305–15. doi: 10.7326/M15-1774.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Демидова Татьяна Юльевна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Багилова Амина Расуловна – клинический ординатор кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0009-0004-5022-5790; e-mail: amina.190199@mail.ru

***Ушанова Фатима Омариевна** – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский университет). ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru

*Автор, ответственный за контакт с редакцией

Рукопись получена 19.02.2025. **Рецензия получена** 20.03.2025. **Принята к публикации** 08.04.2025.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Tatiana Yu. Demidova – D. Sci. (Med.), Professor of the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-6385-540X; e-mail: t.y.demidova@gmail.com

Amina R. Bagilova – clinical resident of the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0009-0004-5022-5790; e-mail: amina.190199@mail.ru

***Fatima O. Ushanova** – C. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of endocrinology, Institute of Clinical Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. ORCID: 0000-0001-5512-6899; e-mail: fati_2526@mail.ru

*Corresponding author

Received: 19.02.2025. **Revision Received:** 20.03.2025**. Accepted:** 08.04.2025.