

THERAPEUTIC HERALD OF UZBEKISTAN

Scientific-practical journal

2024. № 1

O'ZBEKISTON TERAPIYA AXBOROTNOMASI

Ilmiy-amaliy jurnal

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК УЗБЕКИСТАНА

Научно-практический журнал

| | |
|--|----|
| ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ <i>Маманазарова Д.К., Искадєрова С.Дж., Турсунбаєв Р.С., Садирова К.И.</i> | 83 |
| СОВЕРМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ <i>Аляви А.Л., Собирова Г.Н., Каримов М.М., Шадманова Д.А.</i> | 87 |
| ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА <i>Эшимбетов А.Э., Мамасалиев Н.С., Фозилов А.В., Абдуллаев Э.Р.</i> | 93 |
| СПЕЦИФИКА ПАТОГЕНЕЗА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ <i>Собирова Г.Н., Каримов М.М., Шадманова Д.А.</i> | 97 |

РЕВМАТОЛОГИЯ И НЕФРОЛОГИЯ

| | |
|--|-----|
| TIZZA VA SON BO'G'IMLARINING OSTEOARTRITI SHAKLLANISHIDA GEMODINAMIK OMILLARNING ANAMIYATI <i>Aliaxunova M.Yu.</i> | 105 |
| ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ <i>Абдуллаев А.Х., Аляви Б.А., Маткомиллов Ж.А., Алиахунова М.Ю., Каримов М.М.</i> | 109 |
| ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМАЯ ВАЗОДИЛАТАЦИЯ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОГРАММНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ <i>Даминов А.Б.</i> | 114 |
| СУРУНКАЛИ БУЙРАК КАСАЛЛИГИНИНГ II–III БОСҚИЧИДАГИ БЕМОРЛАРДА ДОБЕЗЕЛАТ КАЛЬЦИЙ ПРЕПАРАТИНИНГ БУЙРАК ФУНКЦИОНАЛ ҲОЛАТИ КЎРСАТКИЧЛАРИГА ТАЪСИРИ <i>Даминова Л.Т., Шукурова Л.Х.</i> | 120 |
| ВЛИЯНИЕ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК <i>Игамбердиева Р.Ш., Абдуллаев Ш.С.</i> | 125 |

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

| | |
|--|-----|
| СИСТЕМЫ ИСКУССТВЕННОГО ИНТЕЛЛЕКТА В ДИАГНОСТИКЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ <i>Аляви А.Л., Абдуллаев А.Х., Аляви Б.А., Узоков Ж.К., Аширбаев Ш.П., Вихров И.П., Муминов Ш.К., Исхаков Ш.А.</i> | 132 |
| ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО – ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ДИСПНОЭ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ТЕРАПЕВТА <i>Аляви Б.А., Даминов Б.Т., Абдуллаев А.Х., Расулев Ё.Э., Халмухамедов Ж.А., Юлдашова Ю.Х.</i> | 137 |
| TOSHKENT MINERAL SUVINING SHIFOBAXSH TA'SIRI <i>Aliaxunova M.Yu.</i> | 144 |
| РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ МИНЕРАЛЬНЫХ ВОД НЕОГЕНОВЫХ ОТЛОЖЕНИЙ НА УЧАСТКЕ БОСТОНБУВА ФЕРГАНСКОЙ ОБЛАСТИ <i>Халмирзаев Ш., Абдуллаев А.Х., Аляви Б.А., Алиахунова М.Ю., Шокиров А.Т.</i> | 151 |
| МЕТАБОЛИК СОҒЛОМ ВА АСОРАТЛАНГАН СЕМИЗЛИК АНИҚЛАНГАН ЎЗБЕК МИЛЛАТИГА МАНСУБ АЁЛЛАРДА КЛИНИК-МЕТАБОЛИК КЎРСАТКИЧЛАРНИНГ ҚИЁСИЙ ТАВСИФИ <i>Дадабаева Р.К.</i> | 155 |
| ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ ФАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 <i>Хашимов А.А., Талипова Ю.Ш., Тулабоева Г.М., Сагатова Х.М., Ахмадалиев Б.К.</i> | 162 |

РАЗНОЕ

| | |
|---|-----|
| СЛУЧАЙ ВТОРИЧНОГО АНТИФОСФОЛИПИДНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНОГО С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ <i>Скосырєва О.В., Сабиров М.А., Бобокулов М.Б.</i> | 171 |
|---|-----|

СПЕЦИФИКА ПАТОГЕНЕЗА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

СОБИРОВА Г.Н., КАРИМОВ М.М., ШАДМАНОВА Д.А.

*Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр
терапии и медицинской реабилитации;
Ташкентская медицинская академия*

РЕЗЮМЕ**СПЕЦИФИКА ПАТОГЕНЕЗА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

Собирова Г.Н., Каримов М.М., Шадманова Д.А.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации; Ташкентская медицинская академия**Цель исследования – проведение систематического анализа научных данных для оценки ключевых механизмов патогенеза неалкогольной жировой болезни печени.****Материалы и методы.** Поиск литературы проводили в электронных базах данных Google scholar.com, PubMed.gov, Elibrary.ru (РИНЦ). Метаанализ полученных данных осуществляли среди научных работ, опубликованных в период с 2013 по 2023 год (в единичных случаях, использовали данные из ранее опубликованных рукописей посвященных фундаментальных наукометрических данных).**Выводы.** Результаты популяционных исследований продемонстрировали, что НАЖБП имеет высокую распространенность, особенно среди лиц, страдающих ожирением, диабетом и метаболическим синдромом. Стоит отметить, что медицинские экономические расходы на лечение и диагностику пациентов с НАЖБП, являются серьезной проблемой и имеет тенденцию к ежегодному росту. Патогенез НАЖБП связан с инсулинрезистентностью и гиперлипидемией, эти факторы приводят к развитию поражения не только печени, но и других органов и систем. В частности, сосудов, сердца и поджелудочной железы, таким образом, усугубляя жизненный прогноз данной группы пациентов. Однако эволюция понимания механизмов патогенеза НАЖБП, в том числе генетических, которые дают медицинскому сообществу шанс на разработку оптимального пациент-ориентированного экономически эффективного алгоритма комплексной диагностики и терапии.**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП); неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).**SUMMARY****SPECIFICITY PATHOGENESIS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

Sobirova G.N., Karimov M.M., Shadmanova D.A.

Republican specialized scientific and practical medical center for therapy and medical rehabilitation; Tashkent medical academy**Purpose of the study is** to conduct a systematic analysis of scientific data to assess the key mechanisms of the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. **Materials and methods.** The literature search was carried out in electronic databases: Google scholar.com, PubMed.gov, Elibrary.ru (RSCI). A meta-analysis of the data obtained was carried out among scientific papers published between 2013 and 2023 (in isolated cases, data from previously published manuscripts on fundamental scientometric data was used).**Conclusions.** Population-based studies have demonstrated that NAFLD has a high prevalence, especially among individuals with obesity, diabetes, and metabolic syndrome. It is worth noting that medical economic costs for the treatment and diagnosis of patients with NAFLD are a serious problem and tend to increase annually. The pathogenesis of NAFLD is associated with insulin resistance and hyperlipidemia; these factors lead to the development of damage not only to the liver, but also to other organs and systems. In particular, blood vessels, heart and pancreas, thus exacerbating the life prognosis of this group of patients. However, the evolution of understanding of the mechanisms of pathogenesis of NAFLD, including genetic ones, gives the medical community a chance to develop an optimal patient-oriented, cost-effective algorithm for complex diagnostics and therapy.**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD); non-alcoholic steatohepatitis (NASH).

Введение. Неуклонно увеличивается численности пациентов, страдающих от неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), что подтверждается ежегодными медицинскими расходами на работу с данной нозологией [1]. По

некоторым оценкам, ежегодные финансовые расходы, непосредственно связанные с диагностикой и лечением НАЖБП, превышают 35 миллиардов евро в странах Евросоюза и около 100 миллиардов долларов в Соединенных Штатах Америки [2].

В связи с этим, в западной номенклатуре заболеваний произошла некоторая реорганизация. Не так давно НАЖБП признали независимым метаболическим заболеванием, и термин НАЖБП был переименован, в метаболически-ассоциированную жировую болезнь печени (МАЗБП). Судя из названия критерий чрезмерного употребления алкоголя был упразднен, а само заболевание стало независимой единицей [3]. Однако в большинстве стран Азии, СНГ и пр., новый термин не вступил в силу и в данном обзоре мы будем использовать термин НАЖБП. Непосредственно НАЖБП, как принято считать, включает в себя стеатоз печени, при котором более 5,0% массы печени замещено жировой тканью. НАЖБП может прогрессировать до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), более тяжелой формы НАЖБП со стеатозом, воспалением и повреждением гепатоцитов. НАЖБП является одной из ведущих этиологий гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) и трансплантации печени [4]. Заболевание связано с различными внепеченочными расстройствами, такими как сердечно-сосудистые осложнения. НАЖБП поражает ~ 25,0 – 30,0% населения в целом и этот показатель растет параллельно с числом пациентов, страдающих от ожирения. НАЖБП на прямую связана с ожирением и диабетом 2 типа (СД2), [5, 6]. Самым выраженным предиктором смертности у пациентов с прогрессирующей НАЖБП, является фиброз печени [7]. Особой проблемой является наличие НАЖБП и НАСГ среди населения стран Азии. Так, жители азиатских стран, имеют более выраженное дольковое воспаление и более выраженную картину стеатоза по сравнению с контингентом неазиатского происхождения. Кроме того, среди населения стран Азии преобладают лица, не имеющие признаков ожирения, однако среди данной категории стеатоз наступает и при более низкой массе тела [8, 9]. Принимая факт наличия таких особенностей, как этнические различия течения НАЖБП, многофакторность патогенетических механизмов, отсутствие эффективной терапии и диагностики, что отражено в значимом увеличении лиц с НАЖБП и ежегодном существенном увеличении экономических затрат на данную нозологию, является важным пересмотр ключевых патогенетических факторов

Цель исследования – с помощью метаанализа научных данных оценить возможности современных видов лечения неалкогольной жировой болезни печени.

Материалы и методы. Поиск научных публикаций, посвященных изучению диагностики пациентов с НАЖБП, проводили в электронных базах данных Google scholar.com, PubMed.gov, Elibrary.ru (РИНЦ). В исследование было включено 51 источник из 603 научных работ по заранее сформулированным ключевым словам поиска: патогенез неалкогольной жировой болезни печени, патогенез неалкогольного стеато-

гепатита. Анализ полученных данных проводили среди научных работ, опубликованных в период последних 10 лет.

Результаты. В течение длительного времени для объяснения патогенеза НАЖБП выдвигалась теория «two hit» (двух ударов). Эта теория предполагает, что при наличии только стеатоза (т.е. НАЖБП) для развития НАСГ требовался второй «удар» со стороны других факторов (например, окислительного стресса), однако сейчас эта точка зрения считается устаревшей [3]. Существует множество молекулярных путей, которые способствуют развитию НАСГ, и даже неясно, всегда ли НАСГ предшествует НАЖБП. Более того, патогенные факторы вряд ли будут одинаковыми у всех пациентов, как в зависимости от расовой принадлежности, так и конституциональных особенностей. Таким образом, как механизмы, приводящие к НАЖБП, так и их клинические проявления весьма неоднородны [10].

Печень играет уникальную роль в метаболизме липидов, поскольку она представляет собой место поглощения, синтеза, окисления и распределения жировых клеток в периферических тканях организма. Популяция клеток печени включает паренхиматозные клетки (гепатоциты ~ 75,0–80,0% от общей популяции клеток печени), [11]. При НАЖБП явления стеатоза печени присутствуют без признаков воспалительной реакции, тогда как при НАСГ стеатоз печени связан с дольковым воспалением и апоптозом, который может привести к фиброзу и циррозу печени [12, 13]. В.А. Neuschwander-Tetri и соавт. (2010) привели полученные патогенетические данные определения факторов возникновения НАЖБП и НАСГ. Было выявлено, что полезной концептуальной основой патогенеза НАЖБП является способность печени обрабатывать первичные метаболические энергетические субстраты. Именно подавление процесса метаболической обработки жиров и углеводов приводит к накоплению токсичных видов липидов [14]. Депонированные метаболиты вызывают гепатоцеллюлярный стресс, повреждение и апоптоз гепатоцитов, что приводит к фиброгенезу и стойкой геномной нестабильности. Все эти процессы увеличивают риск и способствуют развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциноме [15]. В подтверждение этих данных, P. Hirsowa и соавт. (2017), M. Mota и соавт. (2016), определили параметры основных патогенетических факторов возникновения НАЖБП. Эти исследования привели к рутинному анализу пути жирных кислот в гепатоцитах, что является наиболее важным звеном в понимании метаболической природы НАЖБП [16, 17]. Когда жирные кислоты поступают в организм в избытке, либо их утилизация нарушена, это служит субстратом для образования липотоксичных радикалов, которые и провоцируют развитие НАЖБП или же гепатоцеллюлярного повреждения.

Ключевой задачей изучения патогенеза НАЖБП, является определение точных критериев перехода НАЖБП в НАСГ. Это связано с более пагубным влиянием НАСГ на организм пациентов и высокой частотой неуместного назначенного фармакологического лечения. Поскольку жир может накапливаться в печени посредством нескольких механизмов, выделяют – избыточное количество свободных жирных кислот из жировой ткани, а также усиленный липолиз посредством избыточного потребления жиров с пищей [18]. В исследованиях M.M.Jacome-Sosa и соавт., и G.I.Smith и соавт. (2020), было выявлено, что меченный изотоп внутривнутрипеченочного липогенеза (hepatic de-novo lipogenesis – DNL) имеет значительно более высокую концентрацию при НАЖБП, по сравнению с условно здоровыми пациентами. В нормальных условиях концентрация свободных жирных кислот в плазме крови повышается в период голодания человека, обеспечивая субстрат для тканей организма. В свою очередь снижение концентрации свободных жирных кислот происходит в ответ на употребление пищи из-за индуцированного инсулином подавления процесса липолиза [19]. В соответствии с этой гипотезой, L.Wang и соавт. (2020) провели экспериментальное исследование, в котором было выявлено, что уровень свободных жирных кислот в плазме крови (экспериментальных мышей, получавших диету с высоким содержанием жиров, вплоть до хронического подавления липолиза), имеют избыточные значения. В свою очередь, уровни триглицеридов (ТГ) в печени мышей был значительно снижен [20]. Экспериментальное исследование R.J.Perry и соавт. (2015), также указали на важную связь между неспособностью инсулина подавлять липолиз в жировой ткани. Используя метаболомику *in-vivo* среди лабораторных крыс, было выявлено, что способность инсулина подавлять липолиз имеет решающее значение за счет снижения уровня ацетил-КоА в печени и активности пируваткарбоксилазы, которая регулирует первый этап глюконеогенеза в печени [21]. P.M.Titchenell и соавт. (2015), использовали экспериментальную модель нарушения процесса глюконеогенеза у мышей, чтобы продемонстрировать, что избыток циркулирующих свободных жирных кислот, а не прямые гепатоцитарные медиаторы передачи сигналов инсулина, являются основным фактором, способствующим развитию ожирения и резистентности к инсулину [22]. Данные, полученные в вышеописанных экспериментальных исследованиях, согласуются с тем фактом, что наиболее значимыми коморбидными состояниями, связанными с НАЖБП, являются выраженные признаки инсулинрезистентности, включая гипертриглицеридемию и ожирение. Таким образом стеатоз печени и инсулинрезистентность, являются основными предикторами патогенеза НАЖБП [23].

Судя по эпидемиологическим проблемам связанным с НАЖБП, которые демонстрируют убедительные данные в пользу того, что ожирение

является основным патогенетическим фактором риска развития НАЖБП [13]. Среди взрослых избыточный вес определяется, как индекс массы тела (ИМТ) от 25,0 до 29,9кг/м², а ожирение определяется как ИМТ $\geq 30,0$ кг/м². По данным K.M.Flegal и соавт. (2016) более 100 миллионов человек в США и более 1,5 миллиардов человек во всем мире имеют избыточный вес или страдают ожирением, причем эта тенденция продолжает неуклонно расти [24]. Учитывая широко распространенную глобальную эпидемию ожирения и связанную с ним метаболическую дисфункцию, бремя НАЖБП для системы здравоохранения продолжает расти и наносить серьезный финансовый ущерб [25].

В контексте проблем, связанных с НАЖБП, региональное ожирение приводит к метаболическим осложнениям. О чем было изложено еще в исследованиях S.Nielsen и соавт. (2004), которые проанализировали закономерность между метаболизмом свободных жирных кислот, полученных из висцерального жира. С помощью гематологических проб было выявлено, что концентрация свободных жирных кислот увеличивается синхронно с повышенной массой висцерального жира, наблюдаемой при ожирении [26]. Кроме того, важный момент отметили C.Li и соавт. (2020). В частности, авторы подтвердили утверждение об увеличении висцеральной жировой ткани при системном воспалительном процессе. Посредством непаренхиматозных клеток Купфера продуцируются различные провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли альфа – ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18 и различные хемокины. На сегодняшний день есть точные данные о возникновении висцерального ожирения, которое связано с увеличением продукции многих провоспалительных цитокинов, включая ИЛ-6, ФНО- α и С-реактивный белок, а также снижением количества защитных адипокинов, таких как адипонектин. Таким образом, авторы постулируют, о более токсичном профиле в контексте метаболической дисфункции при НАЖБП среди пациентов с висцеральным ожирением, по сравнению с пациентами страдающих от периферического (подкожного) ожирения [27]. Помимо того, что висцеральный жир имеет высокую метаболическую активность при секреции цитокинов, он более инсулинрезистентен и липолитичен, в отличие подкожного жира [28].

E.Fabbrini и соавт. (2009) предложили пересмотреть определение локализации индикаторов ожирения. Авторы отметили, что более специфичным является концентрация внутривнутрипеченочных триглицеридов, в отличие от ТГ жировой ткани. ТГ является преимущественным липидом, который накапливается в печени при НАЖБП. Это подтверждает гипотезу о наличии НАЖБП и НАСГ у пациентов без морфометрических признаков ожирения [29]. Однако нельзя забывать о том, что по-

вышение ТГ происходит в связи с синтезом свободных жирных кислот и не всегда является изолированным патогенным процессом, о чем может свидетельствовать ситуация, когда повышение ТГ является своего рода защитным механизмом [30]. Примечательно, что увеличение концентрации свободных жирных кислот действительно может быть причиной предотвращения липотоксичности. А жирные кислоты, поглощаемые гепатоцитами, служат субстратами для синтеза липидов или митохондриального бета-окисления. При этом некоторый классы липидов могут быть защитными в случае повреждения печени, включая n-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Уровни n-3 ПНЖК по сообщениям R.Papazyan и соавт. (2016), снижаются у пациентов с НАСГ, а повышенное соотношение n-6:n-3 ПНЖК связано с тяжестью НАЖБП [31]. Конкретные виды липидов, ответственных за повреждение гепатоцитов и патогенез НАЖБП, является предметом будущих серьезных научных дискуссий [32].

Окислительный стресс. Помимо ожирения, стеатоза и нарушений липидного обмена, еще одной важной особенностью и причиной прогрессирования НАЖБП является реакция окислительного стресса [33]. Избыточная доставка свободных жирных кислот может усиливать бета-окисление и приводить к повышению продукции митохондриальных свободных радикалов активных форм кислорода (reactive oxygen species – ROS). В особенности, ROS продуцируется в условиях нарушенной антиоксидантной функции при НАЖБП [34]. ROS действуют как стандартный сигнальный медиатор внутри клеток, а также как окислители, повреждающие ДНК, белки и липиды. Нарушение липидного обмена и явления окислительного стресса привели к изучению потенциальной роли окисленных липидов в развитии воспаления печени и ухудшении степени тяжести НАЖБП. Например, в экспериментальном исследовании окисленные ЛПНП (о-ЛПНП) являются хорошо известным фактором атерогенности, который также связан с воспалением при стеатозе печени у экспериментальных крыс [35]. Поглощение о-ЛПНП макрофагами обладает провоспалительным действием и способствует образованию «пенистых» клеток при атеросклерозе. Аналогичным образом была выдвинута гипотеза, что воспаление печени при НАСГ запускается распознаванием о-ЛПНП клетками Купфера. Недавнее исследование A.Derince и соавт. (2020) подчеркнули потенциальную значимость о-ЛПНП в стимулировании окислительного стресса и воспаления в контексте атеросклероза и НАСГ. Учитывая связь между нарушением липидного обмена, НАСГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями, особый интерес представляет повышение уровня окисленных липидов и липобелков, как возможного триггера прогрессирования НАЖБП и сердечно-сосудистых заболеваний у некоторых людей [36].

Механизмы патогенеза, связанные с нутрицевтическими факторами. Чрезмерное потребление подслащенных сахаром напитков, содержащих сахарозу (которая расщепляется на фруктозу и глюкозу) или кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы (смесь фруктозы и глюкозы), приводит к резкому увеличению висцерального ожирением, стеатозу и НЖБП [37]. Избыточное потребление калорий в виде пищевых сахаров, в особенности простых сахаров, способствует синтезу жирных кислот. Способность фруктозы вызывать метаболическую дисфункцию является предметом споров, однако некоторые исследования, либо не обнаружили связи с фруктозой и метаболической дисфункцией в перекрестных исследованиях, либо связывали любые вредные эффекты фруктозы просто с избыточным потреблением калорий [38, 39]. Существует также мнение о том, что напротив, фруктоза вредна и приводит к быстрому повышению уровня свободных жирных кислот, секреции ТГ, ЛПНП и стеатозу печени [40, 41, 42]. Изучение уникальных свойств метаболизма фруктозы, потенциально может помочь объяснить, почему она оказывает более пагубное воздействие на организм и как участвует в формировании НАЖБП, по сравнению с глюкозой [43].

Генетические факторы. Возможно, наиболее убедительным аргументом в разгадке молекулярных основ патогенеза НАЖБП кроется в генетике человека. Гены, идентифицированные на сегодняшний день в ходе экзомных и полногеномных ассоциативных исследований со значительными отношениями шансов восприимчивости к НАЖБП и НАСГ, представляют собой кодирующие белки с известной или предполагаемой ролью в печеночных и сердечно-сосудистых заболеваниях [44, 45]. Многие из этих генов кодируют белки с паттерном локализации в липидных каплях [46, 47]. Например, мутации в генах липидного обмена PNPLA-3, трансмембранного суперсемейства (TM6SF-2), мембрансвязанном белке, содержащем домен O-ацилтрансферазы (MBOAT-7), и регуляторном белке глюкокиназы (GCKR) повышают риск развития НАЖБП в несколько раз [48]. Наличие более чем одного аллеля PNPLA-3 и TM6SF-2 может увеличить риск увеличения тяжести заболевания печени. Это привело к созданию шкалы определения генетического риса возникновения НАЖБП [49]. Мутации в гене гидроксистероид-17-бета-дегидрогеназы 13 (HSD17b-13), который кодирует белок, связанный с липидными каплями печени, участвующий в метаболизме стероидов и жирных кислот, связан со снижением риска прогрессирования НАЖБП [50]. Аналогичным образом, недавно было показано, что распространенный миссенс-мутация гена митохондриального амидоксимредуцирующего компонента 1 (MARC-1) обеспечивает защиту от ожирения печени и цирроза печени всех причин [51]. MARC-1 представляет собой молибденсодержа-

щий фермент, связанный с внешней митохондриальной мембраной и способный восстанавливать N-гидроксигликозилированные соединения [52]. Физиологическая роль MARC-1 при заболеваниях печени неясна. В недавнем исследовании Р.К. Luukkonen и соавт. (2020) сообщалось, что носители варианта MARC1 имеют более высокие концентрации печеночных полиненасыщенных фосфатидилхолинов, чем пациенты, среди которых не фиксировали MARC-1. Однако значимость этого открытия в отношении защиты от развития и прогрессирования НАЖБП остается неопределенной [53]. Функции этих и других белков в печени активно изучаются, но в целом нам еще предстоит узнать о том, как они влияют на патогенез НАЖБП.

Выводы. Результаты систематического обзора научных данных продемонстрировали, что НАЖБП имеет высокую распространенность, осо-

бенно среди лиц, страдающих ожирением, диабетом и метаболическим синдромом. Стоит отметить, что медицинские экономические расходы на лечение и диагностику пациентов с НАЖБП, являются серьезной проблемой и имеет тенденцию к ежегодному росту. Патогенез НАЖБП связан с инсулинрезистентностью и гиперлипидемией, эти факторы приводят к развитию поражения не только печени, но и других органов и систем. В частности, сосудов, сердца и поджелудочной железы, таким образом, усугубляя жизненный прогноз данной группы пациентов. Эволюция понимания механизмов патогенеза НАЖБП, в том числе генетических, дают медицинскому сообществу возможность на разработку оптимального пациент-ориентированного экономически эффективного алгоритма комплексной диагностики и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Younossi Z.M., Stepanova M., Younossi Y., Golabi P., Mishra A., Rafiq N., Henry L. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut*. 2020 Mar; Vol. 69(3). P. 564–568. doi: 10.1136/gutjnl-2019-318813
2. Younossi Z.M., Blissett D., Blissett R., Henry L., Stepanova M., Younossi Y., Racila A., Hunt S., Beckerman R. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016 Nov; Vol. 64(5). P. 1577–1586. doi: 10.1002/hep.28785
3. Eslam M., Sanyal A.J., George J.; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020 May; Vol. 158(7). P. 1999–2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312. Epub 2020 Feb 8. PMID: 32044314.
4. Zhang C.H., Cheng Y., Zhang S., Fan J., Gao Q. Changing epidemiology of hepatocellular carcinoma in Asia. *Liver Int*. 2022 Aug;42(9):2029–2041. doi: 10.1111/liv.15251. Epub 2022 Apr 3. PMID: 35319165.
5. Asrani S.K., Devarbhavi H., Eaton J., Kamath P.S. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol*. 2019 Jan; Vol. 70(1). P. 151–171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
6. Devarbhavi H., Asrani S.K., Arab J.P., Nartey Y.A., Pose E., Kamath P.S. Global burden of liver disease: 2023 update. *J Hepatol*. 2023 Aug; Vol. 79(2). P. 516–537. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.017. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36990226.
7. Powell E.E., Wong V.W., Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021 Jun 5;397(10290):2212–2224. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32511-3. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33894145.
8. Tabibian J.H., Lazo M., Durazo F.A., Yeh H.C., Tong M.J., Clark J.M. Nonalcoholic fatty liver disease across ethno-racial groups: do Asian-American adults represent a new at-risk population? *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 Mar; Vol. 26(3). P. 501–509. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06443.x
9. Younes R., Bugianesi E. NASH in Lean Individuals. *Semin Liver Dis*. 2019 Feb; Vol. 39(1). P. 86–95. doi: 10.1055/s-0038-1677517
10. Alonso C., Fernández-Ramos D., Varela-Rey M., Martínez-Arranz I., Navasa N., Van Liempd S.M., Lavín Trueba J.L., Mayo R., Ilisso C.P., de Juan V.G., Iruarrizaga-Lejarreta M., delaCruz-Villar L., Mincholé I., Robinson A., Crespo J., Martín-Duce A., Romero-Gómez M., Sann H, Platon J., Van Eyk J., Aspichueta P., Nouredin M., Falcón-Pérez J.M., Anguita J., Aransay A.M., Martínez-Chantar M.L., Lu S.C., Mato J.M. Metabolomic Identification of Subtypes of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2017 May; Vol. 152(6). P. 1449–1461.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.015
11. Eslam M., El-Serag H.B., Francque S., Sarin S.K., Wei L., Bugianesi E., George J. Metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease in individuals of normal weight. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Oct; Vol. 19(10). P. 638–651. doi: 10.1038/s41575-022-00635-5
12. Nasr P., Ignatova S., Kechagias S., Ekstedt M. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A prospective follow-up study with serial biopsies. *Hepatol Commun*. 2017 Dec 27; Vol. 2(2). P. 199–210. doi: 10.1002/hep4.1134
13. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M., George J., Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan; Vol. 15(1). P. 11–20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109

14. Neuschwander-Tetri B.A. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology*. 2010 Aug;52(2):774–88. doi: 10.1002/hep.23719
15. Boursier J., Mueller O., Barret M., Machado M., Fizanne L., Araujo-Perez F., Guy C.D., Seed P.C., Rawls J.F., David L.A., Hunault G., Oberti F., Calès P., Diehl A.M. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016 Mar; Vol. 63(3). P. 764–775. doi: 10.1002/hep.28356
16. Hirsova P., Ibrabim S.H., Gores G.J., Malhi H. Lipotoxic lethal and sublethal stress signaling in hepatocytes: relevance to NASH pathogenesis. *J Lipid Res*. 2016 Oct; Vol. 57(10). P. 1758–1770. doi: 10.1194/jlr.R066357. Epub 2016 Apr 5. Erratum in: *J Lipid Res*. 2017 Jan; Vol. 58(1). P. 299. [corrected to Ibrahim SH]. PMID: 27049024; PMCID: PMC5036373.
17. Mota M., Banini B.A., Cazanave S.C., Sanyal A.J. Molecular mechanisms of lipotoxicity and glucotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. 2016 Aug; Vol. 65(8). 1049–1061. doi: 10.1016/j.metabol.2016.02.014. Epub 2016 Mar 3. PMID: 26997538; PMCID: PMC4931958.
18. Neuschwander-Tetri B.A. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2017 Feb 28; Vol. 15(1). P. 45. doi: 10.1186/s12916-017-0806-8
19. Jacome-Sosa M.M., Parks E.J. Fatty acid sources and their fluxes as they contribute to plasma triglyceride concentrations and fatty liver in humans. *Curr Opin Lipidol*. 2014 Jun; Vol. 25(3). 213–220. doi: 10.1097/MOL.0000000000000080
20. Wang L., Pydi S.P., Zhu L., Barella L.F., Cui Y., Gavrilova O., Bence K.K., Vernochet C., Wess J. Adipocyte Gi signaling is essential for maintaining whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity. *Nat Commun*. 2020 Jun 12; Vol. 11(1). P. 2995. doi: 10.1038/s41467-020-16756-x
21. Perry R.J., Camporez J.G., Kursawe R., Titchenell P.M., Zhang D., Perry C.J., Jurczak M.J., Abudukadier A, Han M.S., Zhang X.M., Ruan H.B., Yang X., Caprio S., Kaech S.M., Sul H.S., Birnbaum M.J., Davis R.J., Cline G.W., Petersen K.F., Shulman G.I. Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Cell*. 2015 Feb 12; Vol. 160(4). P. 745–758. doi: 10.1016/j.cell.2015.01.012
22. Titchenell P.M., Chu Q., Monks B.R., Birnbaum M.J. Hepatic insulin signalling is dispensable for suppression of glucose output by insulin in vivo. *Nat Commun*. 2015 May 12;6:7078. doi: 10.1038/ncomms8078
23. Sheka A.C., Adeyi O., Thompson J., Hameed B., Crawford P.A., Ikramuddin S. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review. *JAMA*. 2020 Mar 24; Vol. 323(12). P. 1175–1183. doi: 10.1001/jama.2020.2298
24. Flegal K.M., Kruszon-Moran D., Carroll M.D., Fryar C.D., Ogden C.L. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016 Jun 7. Vol. 315(21). 2284–2291. doi: 10.1001/jama.2016.6458
25. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul; Vol. 64(1). P. 73–84. doi: 10.1002/hep.28431
26. Nielsen S., Guo Z., Johnson C.M., Hensrud D.D., Jensen M.D. Splanchnic lipolysis in human obesity. *J Clin Invest*. 2004 Jun; Vol. 113(11). P. 1582–1588. doi: 10.1172/JCI21047
27. Li C., Spallanzani R.G., Mathis D. Visceral adipose tissue Tregs and the cells that nurture them. *Immunol Rev*. 2020 May; Vol. 295(1). C. 114–125. doi: 10.1111/imr.12850
28. Mirza M.S. Obesity, Visceral Fat, and NAFLD: Querying the Role of Adipokines in the Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *ISRN Gastroenterol*. 2011. Vol. 592404. doi: 10.5402/2011/592404
29. Fabbrini E., Magkos F., Mohammed B.S., Pietka T., Abumrad N.A., Patterson B.W., Okunade A., Klein S. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Sep 8; Vol. 106(36). P. 15430–15435. doi: 10.1073/pnas.0904944106
30. Alkhoury N., Dixon L.J., Feldstein A.E. Lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease: not all lipids are created equal. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009 Aug; Vol. 3(4). P. 445–451. doi: 10.1586/egh.09.32
31. Papazyan R., Sun Z., Kim Y.H., Titchenell P.M., Hill D.A., Lu W., Damle M., Wan M., Zhang Y., Briggs E.R., Rabinowitz J.D., Lazar M.A. Physiological Suppression of Lipotoxic Liver Damage by Complementary Actions of HDAC3 and SCAP/SREBP. *Cell Metab*. 2016 Dec 13; Vol. 24(6). P. 863–874. doi: 10.1016/j.cmet.2016.10.012
32. Farrell G.C., Haczeyni F., Chitturi S. Pathogenesis of NASH: How Metabolic Complications of Overnutrition Favour Lipotoxicity and Pro-Inflammatory Fatty Liver Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2018; Vol. 1061. P. 19–44. doi: 10.1007/978-981-10-8684-7-3
33. Albano E., Mottaran E., Vidali M., Reale E., Saksena S., Occhino G., Burt A.D., Day C.P. Immune response towards lipid peroxidation products as a predictor of progression of non-alcoholic fatty liver disease to advanced fibrosis. *Gut*. 2005 Jul; Vol. 54(7). P. 987–993. doi: 10.1136/gut.2004.057968
34. Yesilova Z., Yaman H., Oktenli C., Ozcan A., Uygun A., Cakir E., Sanisoglu S.Y., Erdil A., Ates Y., Aslan M., Musabak U., Erbil M.K., Karaeren N., Dagalp K. Systemic markers of lipid peroxidation and antioxidants in patients with nonalcoholic

- Fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2005 Apr; Vol. 100(4). P. 850–855. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.41500.x
35. Houben T., Brandsma E., Walenbergh SMA, Hofker M.H., Shiri-Sverdlov R. Oxidized LDL at the crossroads of immunity in non-alcoholic steatohepatitis. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2017 Apr; Vol. 1862(4). P. 416–429. doi: 10.1016/j.bbali.2016.07.008
 36. Deprince A., Haas J.T., Staels B. Dysregulated lipid metabolism links NAFLD to cardiovascular disease. *Mol Metab.* 2020 Dec; 42:101092. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101092
 37. Schwarz J.M., Noworolski S.M., Erkin-Cakmak A., Korn N.J., Wen M.J., Tai V.W., Jones G.M., Pali S.P., Velasco-Alin M., Pan K., Patterson B.W., Gugliucci A., Lustig R.H., Mulligan K. Effects of Dietary Fructose Restriction on Liver Fat, De Novo Lipogenesis, and Insulin Kinetics in Children With Obesity. *Gastroenterology.* 2017 Sep; Vol. 153(3). P. 743–752. doi: 10.1053/j.gastro.2017.05.043
 38. Sievenpiper J.L.; Toronto 3D (Diet, Digestive Tract, and Disease) Knowledge Synthesis and Clinical Trials Unit. Fructose: where does the truth lie? *J Am Coll Nutr.* 2012 Jun; 31(3):149–51. doi: 10.1080/07315724.2012.10720021
 39. Chiu S., Sievenpiper J.L., de Souza RJ., Cozma A.I., Mirrahimi A., Carleton A.J., Ha V., Di Buono M., Jenkins A.L., Leiter L.A., Wolever T.M., Don-Wauchope A.C., Beyene J., Kendall C.W., Jenkins D.J. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr.* 2014 Apr; Vol. 68(4). P. 416–423. doi: 10.1038/ejcn.2014.8
 40. Hudgins L.C., Parker T.S., Levine D.M., Hellerstein M.K. A dual sugar challenge test for lipogenic sensitivity to dietary fructose. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar; Vol. 96(3). P. 861–868. doi: 10.1210/jc.2010–2007
 41. Sobrecases H., Lê K.A., Bortolotti M., Schneiter P., Ith M., Kreis R., Boesch C., Tappy L. Effects of short-term overfeeding with fructose, fat and fructose plus fat on plasma and hepatic lipids in healthy men. *Diabetes Metab.* 2010 Jun; Vol. 36(3). P. 244–246. doi: 10.1016/j.diabet.2010.03.003
 42. Merino B., Fernández-Díaz C.M., Cózar-Castellano I., Perdomo G. Intestinal Fructose and Glucose Metabolism in Health and Disease. *Nutrients.* 2019 Dec 29; Vol. 12(1). P. 94. doi: 10.3390/nu12010094
 43. Hannou S.A., Haslam D.E., McKeown N.M., Herman M.A. Fructose metabolism and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2018. Feb 1; 128(2). Vol. 545–555. doi: 10.1172/JCI96702
 44. Romeo S, Sanyal A, Valenti L. Leveraging Human Genetics to Identify Potential New Treatments for Fatty Liver Disease. *Cell Metab.* 2020. Jan 7; Vol. 31(1). P. 35–45. doi: 10.1016/j.cmet.2019.12.002
 45. Mann J.P., Pietzner M., Wittemans L.B., Rolfe E.L., Kerrison N.D., Imamura F., Forouhi N.G., Fauman E., Allison M.E., Griffin J.L., Koulman A., Wareham N.J., Langenberg C. Insights into genetic variants associated with NASH-fibrosis from metabolite profiling. *Hum Mol Genet.* 2020. Dec. 18. Vol. 29(20). P. 3451–3463. doi: 10.1093/hmg/ddaa162
 46. Tavaglione F., Targher G., Valenti L., Romeo S. Human and molecular genetics shed lights on fatty liver disease and diabetes conundrum. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2020 Sep 4; Vol. 3(4). e00179. doi: 10.1002/edm2.179. PMID: 33102799; PMCID: PMC7576307.
 47. Jonas W., Schürmann A. Genetic and epigenetic factors determining NAFLD risk. *Mol Metab.* 2021 Aug; 50:101111. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101111. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33160101; PMCID: PMC8324682.
 48. Mancina R.M., Dongiovanni P., Petta S., Pingitore P., Meroni M., Rametta R., Borén J., Montalcini T., Pujia A., Wiklund O., Hindy G., Spagnuolo R., Motta BM, Pipitone R.M., Craxi A., Fargion S., Nobili V., Käkelä P, Kärjä V., Männistö V., Pihlajamäki J., Reilly D.F., Castro-Perez J., Kozlitina J., Valenti L., Romeo S. The MBOAT7-TMC4 Variant rs641738 Increases Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Individuals of European Descent. *Gastroenterology.* 2016 May; Vol. 150(5). P. 1219–1230. e6. doi:10.1053/j.gastro.2016.01.032. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26850495; PMCID: PMC4844071.
 49. Kawaguchi T., Shima T., Mizuno M., Mitsumoto Y., Umemura A., Kanbara Y., Tanaka S., Sumida Y., Yasui K., Takahashi M., Matsuo K., Itoh Y., Tokushige K., Hashimoto E., Kiyosawa K., Kawaguchi M., Itoh H., Uto H., Komorizono Y., Shirabe K., Takami S., Takamura T., Kawanaka M., Yamada R., Matsuda F., Okanoue T. Risk estimation model for nonalcoholic fatty liver disease in the Japanese using multiple genetic markers. *PLoS One.* 2018 Jan 31;13(1):e0185490. doi: 10.1371/journal.pone.0185490. PMID: 29385134; PMCID: PMC5791941.
 50. Kozlitina J., Stender S., Hobbs H.H., Cohen J.C. HSD17B13 and Chronic Liver Disease in Blacks and Hispanics. *N Engl J Med.* 2018 Nov 8; Vol. 379(19). P. 1876–1877. doi: 10.1056/NEJMc1804027. PMID: 30403941.
 51. Emdin C.A., Haas M.E., Khera A.V., Aragam K., Chaffin M., Klarin D., Hindy G., Jiang L., Wei W.Q., Feng Q., Karjalainen J., Havulinna A., Kiiskinen T., Bick A, Ardissino D., Wilson J.G., Schunkert H., McPherson R., Watkins H., Elosua R., Bown M.J., Samani N.J., Baber U., Erdmann J., Gupta N., Danesh J., Saleheen D., Chang K.M., Vujkovic M., Voight B., Damrauer S., Lynch J., Kaplan D., Serper M., Tsao P.; Million Veteran

-
- Program; Mercader J., Hanis C., Daly M., Denny J., Gabriel S., Kathiresan S. A missense variant in Mitochondrial Amidoxime Reducing Component 1 gene and protection against liver disease. *PLoS Genet.* 2020 Apr 13;16(4):e1008629. doi: 10.1371/journal.pgen.1008629. Erratum in: *PLoS Genet.* 2021 Apr 6; Vol. 17(4). e1009503. PMID: 32282858; PMCID: PMC7200007.
52. Klein J.M., Busch J.D., Potting C., Baker M.J., Langer T., Schwarz G. The mitochondrial amidoxime-reducing component (mARC1) is a novel signal-anchored protein of the outer mitochondrial membrane. *J Biol Chem.* 2012 Dec 14; Vol. 287(51). P. 42795–42803. doi: 10.1074/jbc.M112.419424. Epub 2012 Oct 19. PMID: 23086957; PMCID: PMC3525010.
53. Luukkonen P.K., Juuti A., Sammalkorpi H., Penttilä A.K., Orešič M., Hyötyläinen T., Arola J., Orho-Melander M., Yki-Järvinen H. MARC1 variant rs2642438 increases hepatic phosphatidylcholines and decreases severity of non-alcoholic fatty liver disease in humans. *J Hepatol.* 2020 Sep; Vol. 73(3). P. 725–726. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.021. Epub 2020 May 26. PMID: 32471727.