



<sup>1</sup> Московский  
клинический научно-  
практический центр  
им. А.С. Логинова

<sup>2</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

<sup>3</sup> Тверской  
государственный  
медицинский  
университет

# Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени

Е.В. Винницкая, д.м.н.<sup>1</sup>, Ю.Г. Сандлер, к.м.н.<sup>1</sup>, Д.С. Бордин, д.м.н., проф.<sup>1,2,3</sup>

Адрес для переписки: Елена Владимировна Винницкая, e.vinnitskaya@mknc.ru

Для цитирования: Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 24. С. 54–63.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-24-54-63

*Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает первое место по распространенности среди заболеваний печени в мире. По сути НАЖБП, ассоциированная с метаболическим синдромом, относится к определенному фенотипу, сформировавшемуся в результате сочетанного воздействия сложных и разнородных этиологических факторов. Это заболевание отличается чрезвычайной гетерогенностью, в связи с чем возникает вопрос о необходимости классификации, которая позволила бы выделять метаболически благоприятные и неблагоприятные подтипы.*

*Задачей международного консорциума группы экспертов была интеграция современных представлений о гетерогенности состояния пациентов, обозначаемого аббревиатурой НАЖБП, и создание новой дефиниции, которая будет более точно отражать патогенез и поможет в стратификации пациентов для дальнейшего ведения.*

*Эксперты пришли к единому мнению, что аббревиатура НАЖБП уже не отражает сущности данного заболевания. В качестве более подходящего всеобъемлющего термина, интегрирующего метаболические изменения, ассоциированные с жировой болезнью печени, предложен термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени».*

*Такой подход открывает возможности для работы научного и врачебного сообщества по обновлению номенклатуры, выделению субфенотипов для разработки новой таргетной терапии.*

**Ключевые слова:** метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени

**К**настоящему времени неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одним из лидирующих заболеваний печени на планете. Считается, что глобальная распространенность НАЖБП составляет 24%, при этом самые высокие показатели зарегистрированы в Южной Америке, на Ближнем Востоке,

в Азии, Соединенных Штатах и Европе. Это обусловлено прежде всего эпидемией ожирения, особенно в детском и подростковом возрасте [1, 2]. В России наиболее масштабные исследования [3–5] показали прогрессивный рост распространенности НАЖБП – 27% в 2007 г., 37,1% в 2014 г., в результате чего НАЖБП заняла

первое место среди прочих заболеваний печени (71,6%) [3]. Драматический рост заболеваемости НАЖБП у молодых людей в возрасте 18–39 лет продемонстрировало популяционное 20-летнее наблюдение, выявившее пятикратный рост с 1997 г. [6].

В ряде исследований отмечалась достаточно высокая частота про-



грессирующих вариантов течения НАЖБП (80,3% случаев – стеатоз печени, 16,8% – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), 2,9% – цирроз печени (ЦП)) [4]. Согласно данным о распространенности НАЖБП в различных возрастных группах, частота заболевания увеличивается к 50 годам и достигает пика в период 50–59 лет. Наиболее распространенными факторами риска НАЖБП являются дислипидемия – 75,9% пациентов, артериальная гипертензия – 69,9% и гиперхолестеринемия – 68,8% ( $p < 0,001$ ) [4].

### История вопроса

Впервые гипотеза о том, что ожирение может привести к циррозу печени, была выдвинута в 1849 г. австрийским патологом Карлом фон Рокитанским. На протяжении 100 лет описывались лишь единичные клинические наблюдения, указывавшие на взаимосвязь между жирной печенью и приемом калорийной пищи, а также сахарным диабетом [7, 8]. Спустя 100 лет, в 1962 г., Талером впервые был описан стеатогепатит у пациентов, не употреблявших алкоголь [9]. Однако термин «неалкогольный стеатогепатит» был предложен только в 1980 г. Юргеном Людвигом [10]. Многие годы считалось, что НАЖБП вполне доброкачественное состояние, и только в 1990-е гг. взгляд на НАЖБП кардинально изменился: болезнь стали рассматривать как самостоятельное патологическое состояние. С 2002 г. в практику широко вошел термин «неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)».

### Дефиниция НАЖБП

Неалкогольная жировая болезнь печени – спектр состояний, имеющих ряд морфологических особенностей – начиная от простого стеатоза и заканчивая стеатогепатитом (НАСГ), фиброзом с исходом в ЦП. Стеатоз при НАЖБП гистологически характеризуется наличием липидных микро- или макроvesикул более чем 5% гепатоцитов [11], а также отложением триглицеридов в количестве выше 55 мг/г ткани печени [12].

### Вопросы патогенеза: ожирение, метаболический синдром, НАЖБП

За последние почти 20 лет изучению НАЖБП в мире уделяется особое внимание, проводятся клинические и экспериментальные исследования подходов к лечению НАЖБП. Тем не менее к настоящему времени ощутимых результатов не получено. Это связано с тем, что по своей биологической сущности НАЖБП синтропична и характеризуется закономерно частым сочетанием с рядом определенных болезней, имеющих общие этиологические факторы и патогенетические механизмы. Гипотеза избыточного накопления жира в тканях наиболее широко используется при попытках раскрыть механизмы прогрессирования НАЖБП. Однако НАЖБП невозможно рассматривать как болезнь накопления жира, не принимая во внимание суммы влияний всех изменений в организме при метаболическом синдроме (МС) [13–18]. Основным фактором, определяющим прогрессирование НАЖБП и долгосрочную смертность, является фиброз печени [19–21]. Триггерами фибротических процессов служат тонкие механизмы, обеспечивающие трансформацию звездчатых клеток в фибробласты [22]. Рассматривается ключевое патогенетическое значение ряда факторов активации звездчатых клеток при НАЖБП. Вместе с тем работа в этой области далека от завершения и не позволяет с уверенностью перейти к определенным стратегиям лечения с применением этих данных [20, 21, 23]. НАЖБП, ассоциированная с МС, относится к заболеваниям, генез которых носит мультифакториальный характер. Синтропичность НАЖБП определяется взаимосвязанными нарушениями: артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией, инсулинорезистентностью, ожирением. К ним нередко присоединяются холелитиаз, мочекаменный диатез. Все это определяет сложности диагностики, лечения, реабилитации, профилактики и прогноза.

Нейроэндокринные взаимодействия обуславливают множественные сложные реакции, которые взаимосвязаны с потреблением калорий, мышечной массой, физической активностью и направлены на поддержание гомеостаза. Влияние микробиоты, энтерогепатической циркуляции желчных кислот и их метаболитов недостаточно изучено, но оно несомненно. Все эти патогенетические механизмы в свою очередь взаимосвязаны на различных уровнях.

### Многообразие фенотипов

Неоднородность клинических проявлений, течения и исходов НАЖБП, ассоциированной с МС, обусловлена взаимодействием множества факторов. К ним относятся генетические и эпигенетические факторы, возраст, пол, этническая принадлежность, употребление алкоголя, пищевые привычки, состояние гормонального статуса, особенности микробиоты и метаболического статуса.

По сути НАЖБП, ассоциированная с МС, является определенным фенотипом, сформировавшимся в результате сочетанного воздействия сложных и разнородных этиологических факторов. При этом НАЖБП представляет собой обобщающую дефиницию для нескольких основных подтипов [24, 25], различающихся тяжестью клинических проявлений, скоростью прогрессирования фиброза при естественном течении (варианты с быстрым и медленным прогрессированием), модифицированными экзогенными вмешательствами, отличающимися влиянием образа жизни, характером питания [26], сочетанием с другими коморбидными состояниями, наследственной предрасположенностью [27].

### НАЖБП у лиц пожилого и молодого возраста

В формировании различных субфенотипов НАЖБП имеют значение возрастные особенности [26, 28, 29]. Это объясняется прежде всего тем, что с возрастом в печени происходят существенные изменения, в том числе снижение



печеночного кровотока. При этом клетки печени подвергаются изменениям, которые включают укорочение теломеров, повреждение геномной и митохондриальной ДНК, что приводит к необратимому нарушению клеточного цикла и секреции провоспалительных цитокинов [30]. Старение также связано с прогрессирующими изменениями как в общем, так и в региональном распределении жира, что имеет негативные последствия для здоровья (преимущественное увеличение висцерального жира в брюшной полости в сочетании с уменьшением подкожного жира в нижней части тела). Такие возрастные изменения в составе тела могут происходить независимо от общего ожирения, массы тела или окружности талии и представляют собой фенотип, тесно связанный с повышенным риском заболеваемости и смертности. Отложение жира у пожилых людей происходит также в сердце, печени и скелетных мышцах, что увеличивает риск инсулинорезистентности и сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты ряда исследований на животных, а также с участием людей, проведенных в последнее время, показали участие процесса старения в патогенезе и развитии стеатоза печени, включая прогрессирование до НАСГ, которое характеризуется появлением воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и фиброза печени [31, 32]. Накопленные данные свидетельствуют о том, что сложный процесс старения связан с развитием множества хронических заболеваний, включая метаболические и воспалительные нарушения, онкогенез, оказывающие синтропическое влияние. С возрастом у пожилых пациентов наблюдаются более серьезные биохимические, гематологические и гистологические изменения.

Свои особенности имеет НАЖБП, которая ассоциирована с МС у детей и подростков и распространенность которой быстро растет. Наиболее важными факторами риска развития НАЖБП у детей являются резистентность

к инсулину и центральное ожирение [6].

## **Гендерные различия НАЖБП, ассоциированной с МС**

Выявлены значительные гендерные различия во многих аспектах клинических проявлений НАЖБП. Как правило, у женщин, не получающих заместительную гормональную терапию в период постменопаузы, распространенность НАЖБП имеет тенденцию к возрастанию [33, 34]. Женщины в перименопаузе имеют менее выраженный фиброз печени и лучший жизненный прогноз по сравнению с мужчинами и женщинами в период постменопаузы [35]. Это говорит о том, что более длительная продолжительность дефицита эстрогена ассоциирована с более высокой вероятностью фиброза у женщин в менопаузе [36]. Механизмы таких эффектов полностью не изучены. Скорее всего, значение имеют половые различия в ожирении, метаболические факторы риска и распределение жира в организме (который имеет тенденцию сдвигаться к абдоминальному ожирению после менопаузы). Исследования также продемонстрировали гендерные различия в экспрессии генов, регулирующих множество метаболических путей. Некоторые факторы, такие как рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, альфа (PPAR-альфа), фарнезоидный X-рецептор (FXR), X-рецептор печени (LXR), зависящие от пола, в настоящее время проходят клинические исследования в качестве терапевтических мишеней при НАСГ [37].

Очевидно, что пол и менопаузальный статус влияют на исходы заболевания и требуют стратификации, что может способствовать эффективному поиску подходов к терапии.

## **Этническая принадлежность**

Эпидемиологические данные указывают на этнические различия как в распространенности НАЖБП, так и в риске прогрессирования НАСГ, который наиболее высок у латиноамериканцев. Про-

межуточное положение занимают белые, самый низкий риск имеют чернокожие [38]. В настоящее время отмечается прогрессирующее увеличение распространенности НАЖБП среди азиатского населения. Исследования показали, что этнические выходцы из Азии имеют тенденцию накапливать жир печени при более низком индексе массы тела (ИМТ) по сравнению с другими расами [39]. В этой категории пациентов также отмечается более тяжелое течение болезни, как правило, в большей степени выражены воспаление и баллонная дистрофия [40].

Доказаны существенные генетические различия между этническими группами – варибельность гена PNPLA3, которая чаще встречается у латиноамериканцев (49%). За ними следуют неиспаноязычные белые (23%) и афроамериканцы (17%) [41–43]. Предполагается, что этот генетический вариант может определять повышенную восприимчивость к повреждению печени. Кроме того, полиморфизм PNPLA3 (rs738409) среди населения Восточной Азии встречается чаще, чем у европеоидов.

Причины расового неравенства в рисках развития НАЖБП печени недостаточно изучены. Правдоподобные объяснения включают отличия в генетической предрасположенности, особенности культурного и социально-экономического характера, привычки питания и физической активности, а также доступ к медицинской помощи и экологические факторы.

## **Легкое и умеренное употребление алкоголя**

В отличие от алкогольной болезни печени с момента первого описания НАЖБП диагностировалась на основании отсутствия или ограниченного суточного употребления алкоголя (до 30 г для мужчин и 20 г для женщин). Особый интерес вызывает вопрос о влиянии легкого и умеренного употребления алкоголя на прогноз НАЖБП, ассоциированной с МС. Были получены данные как в пользу, так и против безопасных доз алкоголя при НАЖБП [44].



Некоторые исследователи подчеркивают, что даже низкое потребление алкоголя ассоциируется не только с повышенным риском стеатоза, но и с прогрессированием в ЦП и рак, а также влияет на снижение темпов регресса при НАЖБП и НАСГ [45–48].

### Характер питания и микробиота кишечника

Патогенез НАЖБП тесно связан с особенностями метаболического гомеостаза, нейроэндокринными факторами, характером питания, мышечной массой, физической активностью, а также особенностями энтерогепатической циркуляции, кишечной микробиоты, состава желчных кислот и связанных с ними метаболитов. Западная диета характеризуется в том числе повышенным содержанием жира и потреблением фруктозы, которые стимулируют ожирение и развитие НАЖБП, ассоциированной с широким спектром метаболических нарушений, включающих инсулинорезистентность и нарушение липидного профиля [49]. Напротив, использование средиземноморской диеты сопровождается снижением ожирения печени у пациентов с НАЖБП и рисков со стороны сердечно-сосудистой системы [50, 51]. Как экспериментально, так и на практике показано влияние характера питания на состав микробиоты, который может быстро и кардинально меняться, а также влиять на прогрессирование стеатоза и НАСГ [52, 53]. Новые данные свидетельствуют о том, что микробиом и производные от микробиома кишечника метаболиты могут быть предикторами прогрессирования фиброза и ЦП при НАЖБП [53–55]. Изменения микрофлоры кишечника и кишечной проницаемости приводят к увеличению уровня циркуляции липополисахаридов и других биологически активных соединений, которые способны индуцировать внутриспеченочную активацию провоспалительных клеток, звездчатых клеток, активируя соответствующие толл-подобные рецепторы [56, 57]. Дифференцировать

влияние диеты и измененного микробиома на развитие НАЖБП при одних и тех же условиях достаточно сложно. Рассматривается влияние генетической изменчивости и этнической принадлежности на основные различия в микробиомах [58, 59].

### Ожирение и метаболический синдром

Несмотря на то что ожирение тесно ассоциировано со стеатозом печени, далеко не у всех пациентов с ожирением развивается МС. Единого мнения относительно определения метаболического здоровья не существует, тем не менее условно выделяют метаболически здоровое и нездоровое ожирение, причем первое затрагивает примерно 45% тучных людей. Определения МС включают комбинацию различных метаболических компонентов [60]. Общеизвестно, что инсулинорезистентность играет ключевую роль и является патофизиологической особенностью стеатоза печени, однако не была включена в целый ряд определений МС [61]. Примечательно, что некоторые крупномасштабные когортные исследования явно не подтверждают идею о том, что метаболически здоровые подгруппы пациентов, страдающие ожирением, более защищены от кардиометаболических осложнений по сравнению с теми, кто считается здоровым и имеет стабильный нормальный вес [62–64]. В то же время примерно 30% людей с нормальным весом демонстрируют повышенный кардиометаболический риск.

В связи с этим возникает вопрос о необходимости классификации на основе молекулярного или генетического профилирования, которая поможет выделить предположительно метаболически благоприятные и неблагоприятные подтипы, с отчетливым метаболизмом, антропометрией и паттернами отложения жира и вероятными дифференцированными реакциями на медикаментозное лечение [65]. Предполагается, что распределение и общее состояние качества жира, а не его количество

определяют риск заболевания. Например, более высокое содержание висцерального жира по отношению к периферической и подкожной жировой ткани ассоциировано с большим метаболическим риском [66] и непосредственно связано с воспалением печени и фиброзом независимо от резистентности к инсулину и стеатоза печени.

Недавние исследования показали, что липидный состав печени может существенно отличаться при различных подтипах НАЖБП. Так, Р.К. Luukkonen и соавт. (2016 г.) выделили два субфенотипа. В первом подтипе (I), выделенном на основании резистентности к инсулину, пациенты, как правило, имеют обогащенные мононенасыщенные триглицериды и свободные жирные кислоты с кетонамидами в печени. Вторым подтипом (II), имеющим аллель rs738409 PNPLA3, содержит полиненасыщенные триглицериды [67].

В других исследованиях сделано предположение о существовании трех подтипов НАЖБП с различными метаболическими фенотипами. Предложены классификации, основанные на РНК-секвенировании. Идентифицированы молекулярные подтипы с отчетливыми кластерами паттернов экспрессии генов, вовлеченных в липидный обмен, интерфероновую сигнализацию и иммунную систему, согласно различным, в том числе гистологическим, данным [68]. Новые данные подчеркивают вероятность существования множественных подтипов НАЖБП, характеризующихся уникальными наборами низкомолекулярных метаболитов, таких как промежуточные продукты обмена веществ, гормоны, другие сигнальные молекулы и вторичные метаболиты.

Вполне вероятно, что ответы на лечение разных подтипов НАЖБП могут отличаться, поэтому определение метаболического ландшафта индивидуума, вероятно, имеет значение в клинической практике.

### НАЖБП у худых

В настоящее время НАЖБП у худых людей определяется как печеночный стеатоз с ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>



(или < 23 кг/м<sup>2</sup> у азиатских индивидуумов) в отсутствие «значительного» потребления алкоголя. Впервые этот фенотип НАЖБП описан в азиатских популяциях. Установлено, что от 5 до 45% больных НАЖБП худощавы. Даже среди европейских индивидуумов примерно 20% считаются худыми [69].

Несмотря на то что худые пациенты с НАЖБП имеют лучший метаболизм и гистологический профиль по сравнению с тучными, темпы прогрессирования и исходы болезни печени у них различаются и мало изучены. Одни авторы предполагают, что худые пациенты могут иметь худший исход и ускоренное прогрессирование болезни [70, 71], другие указывают на отсутствие разницы или даже лучшие результаты [72, 73]. В соответствии с более поздними данными, природа НАЖБП у худых ассоциируется с особым патофизиологическим механизмом, отличным от такового у лиц с ожирением. В исследованиях у худых пациентов с НАЖБП были выявлены особенности метаболизма и кишечной микробиоты по сравнению с тучными больными или худощавыми здоровыми людьми. В частности, у худых пациентов с НАЖБП наблюдались здоровая метаболическая адаптация и реакция на факторы внешней среды, провоцировавшие ожирение благодаря повышению уровня желчных кислот, а также активности фарнезоидных X-рецепторов, которые, вероятно, способствовали поддержанию устойчивого к ожирению фенотипа. Предполагается, что либо подобная адаптация утрачивается с развитием болезни, либо неспособность к адаптации приводит к прогрессированию заболевания.

Другие интригующие аспекты обследования данной категории пациентов позволяют предположить, что они могут иметь профиль микробиоты кишечника, обогащенный микроорганизмами, вовлеченными в генерацию печеночного жира, и генетический профиль с повышенной распространенностью TM6SF2 (2-й член

6-го трансмембранного суперсемейства) [74]. Вероятно, дальнейшие исследования позволят выяснить, существует ли метаболическая адаптация, наблюдаемая при НАЖБП у пациентов с низким ИМТ, при других фенотипах НАЖБП.

## Генетические и эпигенетические факторы

Стеатоз и фиброз печени являются наследуемыми признаками. Подтверждение тому – результаты когортного исследования, включавшего 60 пар близнецов (42 монозиготных и 18 дизиготных) с определением стеатоза по плотности жировой фракции (MPT-PDFF) при МРТ и фиброза печени по данным магнитно-резонансной эластографии [75]. Ретроспективные исследования семей указывают на существование семейной ассоциации НАЖБП и ЦП [76]. Результаты проспективного исследования, включавшего пробанды с НАЖБП – ЦП и их родственников первой степени, продемонстрировали, что риск прогрессирования фиброза среди родственников первой степени у больных ЦП составляет 18% [77]. Это существенно выше, чем риск ЦП в общей популяции. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования населения по семейному анамнезу ЦП в исходе НАЖБП.

Полногеномный поиск ассоциаций позволил идентифицировать множественные локусы, ассоциированные с НАЖБП и НАСГ. Исследования предполагаемых генов расширили понимание генетической основы НАЖБП. Доказано, что мутация P148M в гене PNPLA3, кодирующем фермент адипонутрин (белок, содержащий пататиноподобный домен фосфолипазы 3), вызывает нарушение метаболизма триглицеридов [78]. Носители аллели P148M гена PNPLA3 имеют более высокое содержание жира в печени и повышенный риск развития стеатогепатита, фиброза и ЦП. Аллель P148M PNPLA3 идентифицирована как основная общая генетическая детерминанта НАЖБП.

Исследования показали, что олигонуклеотидные полиморфизмы в генах, регулирующих ремоделирование липидов печени, помимо PNPLA3 тесно связаны с повышенной восприимчивостью к развитию всего спектра НАЖБП, ассоциированной с МС, от стеатоза до НАСГ и фиброза:

- ✓ TM6SF2 – 2-й член 6-го трансмембранного суперсемейства (E167K) влияет на тяжесть поражения печени и концентрацию триглицеридов в сыворотке при НАЖБП [78];
- ✓ GSKR – регуляторный белок глюкокиназы кодирует белок, участвующий в регулировании распределения глюкокиназы между цитозолем и ядром в гепатоцитах; его аллели (rs780094 и rs1260326) связаны с триглицеридами сыворотки и уровнем глюкозы в плазме [79];
- ✓ MBOAT7 – мембрано-связывающий домен 7 О-ацилтрансфераза, кодирующий фермент лизофосфолипид ацилтрансферазу 7, который участвует в реакцировании фосфолипидов [80];
- ✓ HSD17B13 – 17-бета гидроксистероид дегидрогеназа 13 – экспрессия этого гена заметно повышается в печени пациентов и мышцей с НАЖБП [79, 81].

Показано, что эти гены в рамках МС участвуют в перекрестных фенотипических ассоциациях с рядом заболеваний, включая сахарный диабет 2-го типа, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания. Ассоциированные с иммунитетом локусы, связанные с НАЖБП и НАСГ, демонстрируют некоторый уровень плейотропии, влияющий на различные фенотипы [82].

Обратимые эпигенетические изменения определяют взаимодействие между генами и окружающей средой, которые могут оказывать патогенетическое влияние на развитие НАЖБП [81]. Доказана ассоциация многочисленных микроРНК (miRNA) с НАЖБП. Недавно опубликованный метаанализ продемонстрировал, что miRNA-122, miRNA-34a и miRNA-192 могут являться биомаркерами



НАЖБП [83]. При этом активность miRNA-122 и miRNA-192 существенно повышается при НАЖБП по сравнению со здоровыми лицами, тогда как miRNA-34a активируется при НАЖБП и коррелирует с тяжестью заболевания [83].

Метилирование приводит к модификации молекулы ДНК без изменения нуклеотидной последовательности, что можно рассматривать как часть эпигенетической составляющей генома. В ряде исследований показаны значительные изменения в метилировании ДНК печени, в том числе в регуляторных локусах для ключевых метаболических, воспалительных и фиброзирующих механизмов у пациентов с НАЖБП [84]. Кроме того, метилирование ДНК может быть биомаркером для стратификации фиброза при НАЖБП и регулирует экспрессию PNPLA3. Например, гиперметилирование промотора PPAR-гамма (рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом, гамма) может быть использовано для выявления пациентов с прогрессирующим фиброзом [85].

Необходимо отметить, что эпигенетические механизмы играют решающую роль в фетальном программировании жировой ткани печени [86]. В исследованиях показано, что диета с высоким содержанием жиров во время беременности вызывает широкомасштабные эпигенетические изменения в ДНК печени плода, сопровождаемые метаболической дезадаптацией, которая способствует увеличению риска развития НАЖБП у потомства [87]. Предиабет у матери повышает риск развития диабета у потомства. Примечательно, что эти изменения могут не только передаваться из поколения в поколение, но и корректироваться с помощью упражнений и образа жизни [88]. Тем не менее эти данные пока ограничены. Значение материнского ожирения и особенности питания детей как факторы развития НАЖБП в подростковом возрасте требуют глубокого изучения.

### Новая парадигма НАЖБП

Многообразие фенотипов НАЖБП, ассоциированной с МС, привело к пониманию необходимости более глубокого изучения и поиску подходов к стратификации этой нозологической формы. Международная группа экспертов, возглавляемая М. Eslam, A.J. Sanyal и J. George [89], выступила с предложением интегрировать текущее понимание гетерогенности состояния пациента, обозначаемого аббревиатурой НАЖБП, и изменить терминологию на более точно отражающую патогенез с целью улучшения стратификации пациентов.

Экспертами обсуждалось несколько основных вопросов, в частности целесообразность рассмотрения НАЖБП в качестве диагноза исключения, как было принято до настоящего времени. Состояние «исключения» означает, что болезнь существует только тогда, когда другие состояния, такие как вирусные гепатиты В и С, аутоиммунные болезни или потребление алкоголя выше определенного порога, отсутствуют. Эксперты предложили рассматривать НАЖБП, ассоциированную с МС, как состояние, когда жировая болезнь печени может сосуществовать с другими состояниями (заболевания печени вирусной, аутоиммунной, алкогольной и другой этиологии), которые будут оказывать синергетическое воздействие на прогрессирование болезни [90, 91], и создать новую номенклатуру жировой болезни печени, разработав критерии для ее определения.

Обсуждался вопрос о безопасных дозах алкоголя при НАЖБП. По мнению экспертов, применение в качестве основного диагностического критерия НАЖБП отсутствия значительного употребления алкоголя в анамнезе на практике крайне затруднительно. Это связано с методологическими проблемами в вопросниках, используемых для оценки употребления алкоголя, склонностью пациентов его занижать. Включение в название акронима «неалкогольный» часто вызывает

недопонимание у пациентов, не употребляющих алкоголь и расценивающих этот диагноз в инверсии. В связи с этим термин должен быть заменен более точным, отражающим сущность болезни [91].

Эксперты предложили выделять фенотипы на основании сосуществования метаболических и алкогольных заболеваний печени. С учетом современного понимания ведущей роли фиброза, который служит основной детерминантой неблагоприятных исходов при метаболических заболеваниях печени и представляет единый патологический процесс независимо от этиологии, эксперты призвали отказаться от дихотомического разделения на стеатоз и стеатогепатит и оценивать стадию фиброза, как принято при других заболеваниях печени.

Подробно обсуждалась гетерогенная природа жировой болезни печени. Неоднородность НАЖБП, ассоциированной с МС, не позволяет рассматривать ее как единое состояние с универсальным подходом к терапии. Без учета гетерогенности снижается возможность точной оценки естественного течения фенотипов жировой болезни печени. Надлежащая характеристика и выбор фенотипа необходимы для оценки результатов клинических испытаний. Это поможет определить новые методы лечения, которые могут быть эффективны у конкретных подтипов пациентов. Участники консенсуса согласились с необходимостью пересмотра и обновления терминологии. Основная масса респондентов в первом раунде опроса предложила включить в название слова «метаболизм», «жир» и «печень» в той или иной форме. По итогам голосования, предпочтение отдано дефиниции «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП/MAFLD)». Ее поддержали 72,4% участников. Второй вариант «метаболическая жировая болезнь печени (МЕЖБП/MEFLD)» поддержан 17,2% респондентов [89]. Эксперты достигли кон-



сенсуса в том, что аббревиатура НАЖБП не отражает современные представления о связанной с метаболическими нарушениями жировой болезни печени. Была предложена новая, в большей степени соответствующая представлениям о жировой болезни печени, аббревиатура МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени. Предполагается, что новая номенклатура станет шагом к дальнейшей характеристике гетерогенности заболевания. Международная группа экспертов выдвинула следующие положения [89]:

- обновить номенклатуру с заменой НАЖБП на МАЖБП;
- диагноз МАЖБП должен основываться на наличии метаболической дисфункции, а не отсутствии других состояний;
- МАЖБП может сосуществовать с другими заболеваниями печени;

- ссылка на алкоголь не должна быть включена в акроним МАЖБП;
- пациенты как с МАЖБП, так и с «вкладом» алкоголя в заболевания печени представляют собой большую и важную группу, которая требует дальнейшего исследования и характеристики;
- МАЖБП представляет собой гетерогенное заболевание;
- соответствующая стратификация пациентов должна учитываться при балльной оценке фиброза неинвазивными методами, а также при составлении дизайна клинических исследований.

### Заключение

Предложенная аббревиатура МАЖБП/MAFLD наиболее точно отражает текущие представления о жировой болезни печени, ассоциированной с дисфункцией обмена веществ. Новый подход к про-

блеме является важным шагом на пути к персонализированной или прецизионной (точной) медицине, относительно новой перспективной концепции, которая набирает обороты во всех отраслях медицины, включая гепатологию. Сопутствующие заболевания при МАЖБП являются скорее правилом, чем исключением, что требует изменения тактики лечения. Эпигенетическая модуляция и стиль жизни – ключевые детерминанты здоровья, помогающие понять терапевтические механизмы. Применение новой номенклатуры, объединение пациентов в группы на основании общего генотипа со сходными клиническими фенотипами может быть использовано в ближайшем будущем для клинических испытаний лекарственной терапии с таргетной направленностью и с вероятностью хорошего ответа на лечение путем выбора соответствующего препарата. ☺

### Литература

1. Younossi Z.M. Non-alcoholic fatty liver disease – a global public health perspective // *J. Hepatol.* 2019. Vol. 70. № 3. P. 531–544.
2. Mitra S., De A., Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver diseases // *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 5. ID 16.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016. Т. 26. № 2. С. 24–42.
4. Дранкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2014. Т. 24. № 4. С. 32–38.
5. Ивашкин В.Т., Дранкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015. № 6. С. 31–41.
6. Allen A.M., Therneau T.M., Larson J.J. et al. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study // *Hepatology.* 2018. Vol. 67. № 5. P. 1726–1736.
7. Best C.H., Hartroft W.S. Liver damage produced by feeding alcohol or sugar and its prevention by choline // *Br. Med. J.* 1949. Vol. 2. № 4635. P. 1002–1006.
8. Hanssen P. Enlargement of the liver in diabetes mellitus // *JAMA.* 1936. Vol. 106. P. 914–916.
9. Thaler H. The fatty liver and its pathogenetic relation to liver cirrhosis // *Virchows Arch. Pathol. Anat. Physiol. Klin. Med.* 1962. Vol. 335. P. 180–210.
10. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Ohet B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin. Proc.* 1980. Vol. 55. № 7. P. 434–438.
11. Brunt E.M., Janney C.G., Di Bisceglie A.M. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions // *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. № 9. P. 2467–2474.
12. Kwiterovich P.O.Jr., Sloan H.R., Fredrickson D.S. Glycolipids and other lipid constituents of normal human liver // *J. Lipid Res.* 1970. Vol. 11. № 4. P. 322–330.
13. Scherer P.E. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ // *Diabetes.* 2006. Vol. 55. № 6. P. 1537–1545.
14. Rui L. Energy metabolism in the liver // *Compr. Physiol.* 2014. Vol. 4. № 1. P. 177–197.
15. Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 15. № 1. P. 11–20.



16. Parhofer K.G. Interaction between glucose and lipid metabolism: more than diabetic dyslipidemia // *Diabetes Metab. J.* 2015. Vol. 39. № 5. P. 353–362.
17. Flegal K.M., Kit B.K., Orpana H., Graubard B.I. Association of all cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis // *JAMA.* 2013. Vol. 309. № 1. P. 71–82.
18. Tinetti M.E., Fried T.R., Boyd C.M. Designing health care for the most common chronic condition – multimorbidity // *JAMA.* 2012. Vol. 307. № 23. P. 2493–2494.
19. Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S. et al. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology.* 2015. Vol. 149. № 2. P. 389–397.e10.
20. Angulo P., Machado M.V., Diehl A.M. Fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms and clinical implications // *Semin. Liver Dis.* 2015. Vol. 35. № 2. P. 132–145.
21. Puche J.E., Saiman Y., Friedman S.L. Hepatic stellate cells and liver fibrosis // *Compr. Physiol.* 2013. Vol. 3. № 4. P. 1473–1492.
22. Mederacke I., Hsu C.C., Troeger J.S. et al. Fate tracing reveals hepatic stellate cells as dominant contributors to liver fibrosis independent of its aetiology // *Nat. Commun.* 2013. Vol. 4. ID 2823.
23. Wang X., Zheng Z., Caviglia J.M. et al. Hepatocyte TAZ/ WWTR1 promotes inflammation and fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis // *Cell Metab.* 2016. Vol. 24. № 6. P. 848–862.
24. Yki-Jarvinen H., Luukkonen P.K. Heterogeneity of nonalcoholic fatty liver disease // *Liver Int.* 2015. Vol. 35. № 12. P. 2498–2500.
25. Lonardo A., Ballestri S., Targher G. 'Not all forms of NAFLD were created equal'. Do metabolic syndrome related NAFLD and PNPLA3-related NAFLD exert a variable impact on the risk of early carotid atherosclerosis? // *Atherosclerosis.* 2017. Vol. 257. P. 253–255.
26. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L. et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology.* 2015. Vol. 149. № 2. P. 367–378.
27. Pelusi S., Cespiati A., Rametta R. et al. Prevalence and risk factors of significant fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver without steatohepatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 17. № 11. P. 2310–2319.
28. Vilar-Gomez E., Calzadilla-Bertot L., Wong V.W.S. et al. Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: a multi-national cohort study // *Gastroenterology.* 2018. Vol. 155. № 11. P. 443–457.e17.
29. Frith J., Day C.P., Henderson E. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in older people // *Gerontology.* 2009. Vol. 55. № 6. P. 607–613.
30. Papatheodoridi A.M., Chrysavgis L., Koutsilieris M., Chatzigeorgiou A. The role of senescence in the development of nonalcoholic fatty liver disease and progression to nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* 2020. Vol. 71. № 1. P. 363–374.
31. Kuk J.L., Saunders T.J., Davidson L.E., Rosset R. Age-related changes in total and regional fat distribution // *Ageing Res. Rev.* 2009. Vol. 8. № 4. P. 339–348.38.
32. Churilla J.R., Fitzhugh E.C., Thompson D.L. The metabolic syndrome: how definition impacts the prevalence and risk in US adults: 1999–2004 NHANES // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2007. Vol. 5. № 4. P. 331–342.
33. Lonardo A., Nascimbeni F., Ballestri S. et al. Sex differences in NAFLD: state of the art and identification of research gaps // *Hepatology.* 2019. Vol. 70. № 4. P. 1457–1469.
34. Clark J.M., Brancati F.L., Diehl A.M. Nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology.* 2002. Vol. 122. № 6. P. 1649–1657.
35. Yang J.D., Abdelmalek M.F., Pang H. et al. Gender and menopause impact severity of fibrosis among patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* 2014. Vol. 59. № 4. P. 1406–1414.
36. Klair J.S., Yang J.D., Abdelmalek M.F. et al. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* 2016. Vol. 64. № 1. P. 85–91.
37. Tomas T.C., Urlep Z., Moskon M. et al. LiverSex computational model: sexual aspects in hepatic metabolism and abnormalities // *Front. Physiol.* 2018. Vol. 9. ID 360.
38. Rich N.E., Oji S., Mufti A.R. et al. Racial and ethnic disparities in nonalcoholic fatty liver disease prevalence, severity, and outcomes in the United States: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 16. № 2. P. 198–210.
39. Weston S.R., Leyden W., Murphy R. et al. Racial and ethnic distribution of nonalcoholic fatty liver in persons with newly diagnosed chronic liver disease // *Hepatology.* 2005. Vol. 41. № 2. P. 372–379.
40. Mohanty S.R., Troy T.N., Huo D. et al. Influence of ethnicity on histological differences in non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* 2009. Vol. 50. № 4. P. 797–804.
41. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // *Hepatology.* 2004. Vol. 40. № 6. P. 1387–1395.
42. Guerrero R., Vega G.L., Grundy S.M., Browning J.D. Ethnic differences in hepatic steatosis: an insulin resistance paradox? // *Hepatology.* 2009. Vol. 49. № 3. P. 791–801.
43. Romeo S., Kozlitina J., Xing C. et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease // *Nat. Genet.* 2008. Vol. 40. № 12. P. 1461–1465.
44. Boyle M., Masson S., Anstee Q.M. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: cofactors for progressive fatty liver disease // *J. Hepatol.* 2018. Vol. 68. № 2. P. 251–267.



45. *Aberg F, Helenius-Hietala J, Puukka P. et al.* Interaction between alcohol consumption and metabolic syndrome in predicting severe liver disease in the general population // *Hepatology*. 2018. Vol. 67. № 6. P. 2141–2149.
46. *Chang Y, Cho Y.K., Kim Y. et al.* Nonheavy drinking and worsening of noninvasive fibrosis markers in nonalcoholic fatty liver disease: a cohort study // *Hepatology*. 2019. Vol. 69. № 1. P. 64–75.
47. *Younossi Z.M., Stepanova M., Ong J. et al.* Effects of alcohol consumption and metabolic syndrome on mortality in patients with non-alcoholic and alcohol-related fatty liver disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 17. № 8. P. 1625–1633.e1.
48. *Åberg F, Puukka P, Salomaa V. et al.* Risks of light and moderate alcohol use in fatty liver disease: follow-up of population cohorts // *Hepatology*. 2020. Vol. 71. № 3. P. 835–848.
49. *Romero-Gomez M., Zelber-Sagi S., Trenell M.* Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise // *J. Hepatol.* 2017. Vol. 67. № 4. P. 829–846.
50. *Trovato F.M., Catalano D., Martines G.F. et al.* Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: the need of extended and comprehensive interventions // *Clin. Nutr.* 2015. Vol. 34. № 1. P. 86–88.
51. *Estruch R., Ros E., Salas-Salvado J. et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378. № 25. P. e34.
52. *Leung C., Rivera L., Furness J.B., Angus P.W.* The role of the gut microbiota in NAFLD // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 13. № 7. P. 412–425.
53. *Caussy C., Hsu C., Lo M.T. et al.* Link between gut microbiome derived metabolite and shared gene effects with hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD // *Hepatology*. 2018. Vol. 68. № 3. P. 918–932.
54. *Loomba R., Seguritan V., Li W. et al.* Gut microbiome based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease // *Cell Metab.* 2017. Vol. 25. № 5. P. 1054–1062.e5.
55. *Caussy C., Tripathi A., Humphrey G. et al.* A gut microbiome signature for cirrhosis due to nonalcoholic fatty liver disease // *Nat. Commun.* 2019. Vol. 10. ID 1406.
56. *Miura K., Yang L., van Rooijen N. et al.* Toll-like receptor 2 and palmitic acid cooperatively contribute to the development of nonalcoholic steatohepatitis through inflammasome activation in mice // *Hepatology*. 2013. Vol. 57. № 2. P. 577–589.
57. *Jialal I., Kaur H., Devaraj S.* Toll-like receptor status in obesity and metabolic syndrome: a translational perspective // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. № 1. P. 39–48.
58. *Hall A.B., Tolonen A.C., Xavier R.J.* Human genetic variation and the gut microbiome in disease // *Nat. Rev. Genet.* 2017. Vol. 18. № 11. P. 690–699.
59. *Brooks A.W., Priya S., Blekhman R. et al.* Gut microbiota diversity across ethnicities in the United States // *PLoS Biology*. 2018. Vol. 16. ID 2006842.
60. *Despres J.P.* Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update // *Circulation*. 2012. Vol. 126. № 10. P. 1301–1313.
61. *Chitturi S., George J.* Interaction of iron, insulin resistance, and nonalcoholic steatohepatitis // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2003. Vol. 5. № 1. P. 18–25.
62. *Eckel N., Li Y., Kuxhaus O. et al.* Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. Vol. 6. № 9. P. 714–724.
63. *Caleyachetty R., Thomas G.N., Toulis K.A. et al.* Metabolically healthy obese and incident cardiovascular disease events among 3.5 million men and women // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. Vol. 70. № 12. P. 1429–1437.
64. *Lassale C., Tzoulaki I., Moons K.G.M. et al.* Separate and combined associations of obesity and metabolic health with coronary heart disease: a pan-European case-cohort analysis // *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39. № 5. P. 397–406.
65. *Winkler T.W., Gunther F., Hollerer S. et al.* A joint view on genetic variants for adiposity differentiates subtypes with distinct metabolic implications // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9. № 1. P. 1946.
66. *Van der Poorten D., Milner K.L., Hui J. et al.* Visceral fat: a key mediator of steatohepatitis in metabolic liver disease // *Hepatology*. 2008. Vol. 48. № 2. P. 449–457.
67. *Luuukkonen P.K., Zhou Y., Sädevirta S. et al.* Hepatic ceramides dissociate steatosis and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 64. № 5. P. 1167–1175.
68. *Castera L., Friedrich-Rust M., Loomba R.* Noninvasive assessment of liver disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology*. 2019. Vol. 156. № 5. P. 1264–1281.e4.
69. *Das K., Chowdhury A.* Lean NASH: distinctiveness and clinical implication // *Hepatol. Int.* 2013. Vol. 7. Suppl. 2. P. 806–813.
70. *Cruz A.C.D., Bugianesi E., George J. et al.* Characteristics and long-term prognosis of lean patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology*. 2014. Vol. 146. P. S909.
71. *Hagström H., Nasr P., Ekstedt M. et al.* Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: a long-term follow-up study // *Hepatol. Commun.* 2018. Vol. 2. № 1. P. 48–57.
72. *Leung J.C.F., Loong T.C.W., Wei J.L. et al.* Histological severity and clinical outcomes of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese patients // *Hepatology*. 2017. Vol. 65. № 1. P. 54–64.
73. *Wei J.L., Leung J.C.F., Loong T.C.W. et al.* Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese patients: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy // *Am. J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 110. № 9. P. 1306–1314.
74. *Chen F., Esmaili S., Rogers G.B. et al.* Lean NAFLD: a distinct entity shaped by differential metabolic adaptation // *Hepatology*. 2020. Vol. 71. № 4. P. 1213–1227.



75. Loomba R., Schork N., Chen C.H. et al. Heritability of hepatic fibrosis and steatosis based on a prospective twin study // Gastroenterology. 2015. Vol. 149. № 7. P. 1784–1793.
76. Struben V.M., Hespeneide E.E., Caldwell S.H. Nonalcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis within kindreds // Am. J. Med. 2000. Vol. 108. № 1. P. 9–13.
77. Caussy C., Soni M., Cui J. et al. Nonalcoholic fatty liver disease with cirrhosis increases familial risk for advanced fibrosis // J. Clin. Invest. 2017. Vol. 127. № 7. P. 2697–2704.
78. Scorletti E., West A.L., Bhatia L. et al. Treating liver fat and serum triglyceride levels in NAFLD, effects of PNPLA3 and TM6SF2 genotypes: results from the WELCOME trial // J. Hepatology. 2015. Vol. 63. № 6. P. 476–1483.
79. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact // J. Hepatol. 2018. Vol. 68. № 2. P. 268–279.
80. Meroni M., Longo M., Fracanzani A.L., Dongiovanni P. MBOAT7 down-regulation by genetic and environmental factors predisposes to MAFLD // EBioMedicine. 2020. Vol. 57. ID 102866.
81. Sookoian S., Pirola C.I. Genetics of nonalcoholic fatty liver disease: from pathogenesis to therapeutics // Semin. Liver Dis. 2019. Vol. 39. № 2. P. 124–140.
82. Sookoian S., Pirola C.J., Valenti L., Davidson N.O. Genetic pathways in nonalcoholic fatty liver disease: insights from systems biology // Hepatology. 2020. Vol. 72. № 1. P. 330–346.
83. Liu C.H., Ampuero J., Gil-Gomez A. et al. miRNAs in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // J. Hepatol. 2018. Vol. 69. № 6. P. 1335–1348.
84. Ahrens M., Ammerpohl O., von Schonfels W. et al. DNA methylation analysis in nonalcoholic fatty liver disease suggests distinct disease-specific and remodeling signatures after bariatric surgery // Cell Metab. 2013. Vol. 18. № 2. P. 296–302.
85. Hardy T., Zeybel M., Day C.P. et al. Plasma DNA methylation: a potential biomarker for stratification of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease // Gut. 2017. Vol. 66. № 7. P. 1321–1328.
86. De Chiara F., Heeboll S., Marrone G. et al. Urea cycle dysregulation in non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. 2018. Vol. 69. № 4. P. 905–915.
87. Suter M.A., Ma J., Vuguin P.M. et al. In utero exposure to a maternal high-fat diet alters the epigenetic histone code in a murine model // Am. J. Obstet. Gynecol. 2014. Vol. 210. № 5. P. 463.e1–463.e11.
88. Barres R., Zierath J.R. The role of diet and exercise in the transgenerational epigenetic landscape of T2DM // Nat. Rev. Endocrinol. 2016. Vol. 12. № 8. P. 441–451.
89. Eslam M., Sanyal A.J., George J., International Consensus Panel on. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease // Gastroenterology. 2020. Vol. 158. № 7. P. 1999–2014.e11.
90. Choi H.S., Brouwer W.P., Zanjir W.M. et al. Non-alcoholic steatohepatitis is associated with liver-related outcomes and all-cause mortality in chronic hepatitis B // Hepatology. 2020. Vol. 71. № 2. P. 539–548.
91. Chiang D.J., McCullough A.J. The impact of obesity and metabolic syndrome on alcoholic liver disease // Clin. Liver Dis. 2014. Vol. 18. № 1. P. 157–163.

## The New Paradigm of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Phenotypic Diversity of Metabolically Associated Fatty Liver Disease

Ye.V. Vinnitskaya, PhD<sup>1</sup>, Yu.G. Sandler, PhD<sup>1</sup>, D.S. Bordin, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> A.S. Loginov Moscow Clinical Research and Practical Center

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

<sup>3</sup> Tver State Medical University

Contact person: Yelena V. Vinnitskaya, e.vinnitskaya@mknc.ru

*Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the first most common liver disease worldwide. In fact, NAFLD is associated with metabolic syndrome (MS) and is a certain phenotype that has developed as a result of the combined action of complex heterogeneous etiological factors. A feature of this disease is its extreme heterogeneity, which raises the demand for classification, which would help to distinguish between the supposedly metabolically favorable and the unfavorable subtypes.*

*The task of the international consortium of the expert group was to integrate modern ideas about the heterogeneity of patients denoted by the abbreviation NAFLD, and to create a new definition that will more accurately account for the pathogenesis and can help in patients' stratification for their further treatment.*

*Experts reached consensus that the abbreviation NAFLD no longer reflects the essence of this disease and as a more appropriate and comprehensive concept which also integrates metabolic changes associated with fatty liver disease, the term 'metabolically associated fatty liver disease' (MAFLD) was proposed.*

*This approach opens up opportunities for the scientific and medical community to update the nomenclature, highlight individual sub-phenotypes for the development of a new targeted therapy.*

**Key words:** metabolically associated fatty liver disease, non-alcoholic fatty liver disease