



Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени как эндокринологическая проблема

В настоящее время метаболически ассоциированная жировая болезнь печени считается наиболее распространенной причиной развития хронических заболеваний печени. Особенности патогенеза метаболически ассоциированной жировой болезни печени, актуальным диагностическим критериям и методам ее терапии было посвящено выступление Ирины Владимировны ГУРЬЕВОЙ, д.м.н., профессора кафедры эндокринологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заведующей научно-практическим сектором реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринной патологии Федерального центра реабилитации инвалидов Федерального бюро медико-социальной экспертизы Минтруда России. Выступление эксперта при поддержке компании «АкадемМедТех» состоялось в рамках межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии» (Саратов, 28 февраля 2025 г.).



Термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЗБП) пришел на смену термину «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП), поскольку отражает тесную связь состояния с метаболическим синдромом и сахарным диабетом (СД) 2 типа. Согласно систематическому обзору и метаанализу, проведенному Z. Younossi и соавт. (2019 г.), у больных СД 2 типа распространенность НАЖБП в среднем составляет 55,5%¹. В российской популяции частота встречаемости НАЖБП достигает 37,0%².

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени/неалкогольная жировая болезнь печени повышает риск развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы и является одной из основных причин развития состояний, требующих пересадки печени³.

В 2020 г. был принят алгоритм диагностики МАЗБП, включающий оценку окружности талии, артериального давления (> 135/85 мм рт. ст.), уровней триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности (обычно снижен), наличия предиабета, значений индекса

гомеостатической модели (НОМА) (> 2,5 Ед), уровня С-реактивного белка (> 2 мг/л). Два и более метаболических фактора риска считаются достаточным условием для постановки диагноза. Уже в 2023 г. Европейская ассоциация по изучению печени и Европейская ассоциация по изучению ожирения представили рекомендации по ведению пациентов со стеатотической болезнью печени⁴. Документом также предусмотрена оценка уровня потребления алкоголя. Так, еженедельная норма алкоголя для женщин составляет не более 140 г, для

¹ Younossi Z., Tacke F., Arrese M., et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2019; 69 (6): 2672–2682.

² Ивашкин В.Т., Драпкина 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; 25 (6): 31–41.

³ Pais R., Barritt A.S., Calmus Y., et al. NAFLD and liver transplantation: current burden and expected challenges. *J. Hepatol*. 2016; 65 (6): 1245–1257.

⁴ Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratzliff V., et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023; 78 (6): 1966–1986.



Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии»

мужчин – не более 210 г. Сочетание метаболически ассоциированной стеатотической болезни печени и повышенного потребления алкоголя дает основание поставить диагноз «поражение печени вследствие метаболического и алкогольного повреждения» или «алкогольная болезнь печени».

Далее эксперт напомнила о механизме накопления жира в печени. Порядка 14–25% триглицеридов поступает с пищей, 60% – из адипоцитов, 25% – секретируются печенью *de novo* из углеводов. Печеночные триглицериды могут попадать в кровь в виде липопротеинов очень низкой плотности или подвергаться гидролизу, а жирные кислоты – направляться по пути β -окисления.

В недавних исследованиях выявлена связь между функцией печени, адипоцитов, мышц, поджелудочной железой и другими органами, опосредованная гепатокинами – белками, секретируемыми печенью в кровоток и осуществляющими взаимодействие между органами. Наиболее изученными и работающими разнонаправленно являются такие гепатокины, как фетуин А и фактор роста фибробластов 21⁵. Считается, что фетуин А способствует формированию резистентности к инсулину посредством нарушения сигнализации рецепторов инсулина, ингибирования транслокации глюкозного транспортера 4, снижения содержания рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором γ , адипонектина и т.д. Фактор роста фибробластов 21 оказывает противоположное воздействие, усиливая

Установлено также влияние гормонов щитовидной железы на отложение внутрипеченочного жира. Воздействие на сигнальный путь тиреоидных гормонов открыло новые возможности в лечении стеатоза и стеатогепатита. Таковое обеспечивает ресметиром – оральный β -селективный агонист тиреоидного гормонального рецептора. Ресметиром снижает количество жира в печени за счет воздействия на сигнальный путь тиреоидных гормонов, контролирующих метаболизм липидов

чувствительность тканей к инсулину. В настоящее время проводятся исследования фазы II по оценке применения фактора роста фибробластов 21 для лечения МАЖБП/НАЖБП.

Установлено также влияние гормонов щитовидной железы на отложение внутрипеченочного жира. Полагают, что гипотиреоз может выступать одним из триггеров возникновения стеатоза печени.

Липотоксичность, возникающая при стеатозе печени, вызывает «внутрипеченочный гипотиреоз», заключающийся в снижении превращения прогормона тироксина (T_4) в активный гормон T_3 , при этом увеличивается его превращение в реверсивный T_3 . Нарушение продукции T_3 , вероятно, обусловлено торможением активности печеночных 5 α -дейодиназ, катализирующих образование T_3 из T_4 . Концентрация реверсивного T_3 в сыворотке крови также может увеличиваться из-за снижения его клиренса из плазмы⁶.

Воздействие на сигнальный путь тиреоидных гормонов открыло новые возможности в лечении стеатоза и стеатогепатита. Таковое обеспечивает ресметиром – оральный β -селективный

агонист тиреоидного гормонального рецептора. Ресметиром снижает количество жира в печени за счет воздействия на сигнальный путь тиреоидных гормонов, контролирующих метаболизм липидов.

В исследовании MAESTRO-NAFLD-1 показано, что после 52 недель терапии ресметиромом ультразвуковой параметр затухания (UAP) при транзитной эластографии печени улучшился на 45,2%, показатель насыщения печени жиром, оцениваемый с помощью магнитно-резонансной томографии, снизился на 53,4%, жесткости печени – на 11,9%⁷. Кроме того, отмечено уменьшение уровней печеночных ферментов у пациентов с легким и умеренным изначальным их повышением, а также маркеров сердечно-сосудистого риска, в частности уровней липопротеинов низкой плотности, аполипопротеина В, триглицеридов и артериального давления. Препарат также продемонстрировал приемлемый профиль безопасности – только один пациент отказался от терапии по причине развития побочных эффектов.

Как ожидалось, лечение ресметиромом значительно снизило

⁵ Milani L., Codini M., Guarisco G., et al. Hepatokines and MASLD: the GLP1-ras-FGF21-fetuin-A crosstalk as a therapeutic target. Int. J. Mol. Sci. 2024; 25 (19): 10795.

⁶ Kuchay M.S., Isaacs S., Misra A., et al. Intrahepatic hypothyroidism in MASLD: role of liver-specific thyromimetics including resmetirom. Diabetes Metab. Syndr. 2024; 18 (5): 103034.

⁷ Harrison S.A., Taub R., Neff G.W., et al. Resmetirom for nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Nat. Med. 2023; 29 (11): 2919–2928.



Согласно алгоритму наблюдения за пациентами с неалкогольной жировой болезнью печени, прописанному в клинических рекомендациях Минздрава России 2024 г., пациенты с FIB-4 менее 1,3, отсутствием фиброза и LSM менее 8 кПа должны находиться под наблюдением специалиста общего профиля, а пациенты с FIB-4 более 1,3 и LSM более 8 кПа по данным транзientной эластографии должны быть консультированы гастроэнтерологом/гепатологом

уровень реверсивного T₃ как у пациентов, получавших тироксин, так и у лиц с эутиреозом, получавших плацебо. Кроме того, улучшилось соотношение свободного и реверсивного T₃, что свидетельствует о нормализации метаболизма гормонов щитовидной железы в печени. По словам профессора И.В. Гурьевой, печень является органом, регулируемым симпатическими и парасимпатическими нервными волокнами. Впервые данные о возможном влиянии центральной нервной системы на метаболизм печени получены в эксперименте, проведенном С. Bernard в 1849 г. В ходе дальнейших многочисленных исследований показано, что изменение локальных нейронных сетей является неотъемлемой частью патогенеза разных заболеваний печени, в частности НАЖБП⁸. Не случайно в клиническую классификацию диабетической автономной нейропатии венгерским профессором Р. Kempler включена гастроинтестинальная форма, характеризующаяся атонией желчного пузыря, дискинезией желчевыводящих путей со склонностью к холелитиазу, с реактивным панкреатитом

и абдоминальной болью. Нарушение вегетативной иннервации печени, связанное с ожирением, диабетом, изменениями в центральной нервной системе, может способствовать развитию холестаза.

Далее эксперт представила результаты собственного исследования, проведенного в рамках научно-исследовательской диссертационной работы. В нем оценивалась связь нарушений функции вегетативной нервной системы с развитием НАЖБП (стеатоза и фиброза печени) у 137 пациентов старше 18 лет, наблюдавшихся в клинике Федерального бюро медико-социальной экспертизы Минтруда России. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия СД 2 типа в анамнезе⁹.

Обследование участников исследования соответствовало отечественным алгоритмам и международным рекомендациям и включало транзientную эластографию, биоимпедансный анализ состава тела, пятиминутную электрокардиографию для оценки вариабельности сердечного ритма и кардиоваскулярное тестирование. Для выявления/исключения

продвинутого фиброза (третьей и четвертой степени по транзientной эластографии) рассчитывали индекс фиброза (FIB-4). Данный индекс учитывает возраст больного, уровень аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, а также тромбоцитов. Показатель FIB-4 более 3,25 с высокой вероятностью свидетельствует о наличии фиброза. Для лиц старше 65 лет граница данного показателя снижена до 2,0.

Оценка стадии стеатоза и фиброза проводилась с использованием валидированного ультразвукового прибора транзientной эластографии iLivTouch. Согласно данным литературы, по сравнению с компьютерной томографией печени чувствительность и специфичность iLivTouch составили 95,4 и 47,0% соответственно.

Эффективность работы прибора iLivTouch для оценки стеатоза печени при НАЖБП также сравнивали с эффективностью магнитно-резонансной томографии с вычислением протонной плотности жировой фракции в качестве эталонного стандарта (R. Mu и соавт.)¹⁰. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что ультразвуковой аппарат iLivTouch имеет высокий диагностический потенциал в отношении стеатоза печени у пациентов с НАЖБП и помогает в его клинической оценке и мониторинге.

В международных и отечественных руководствах указывается на необходимость стратифицировать риск развития фиброза по жесткости печени (Liver Stiffness Measurement, LSM) и оценивать коморбидность. У больных диабетом

⁸ Yang X., Qiu K., Jiang Y., et al. Metabolic crosstalk between liver and brain: from diseases to mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (14): 7621.

⁹ Солдатенкова Н.А., Гурьева И.В., Мазурчик Н.В. Взаимосвязь параметров вегетососудистой дисфункции и неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете 2 типа. *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2024; 13 (4): 47–55.

¹⁰ Mu R., Xia Y.C., Zhu K.Y., et al. Diagnostic value of FibroTouch in identifying hepatic steatosis in NAFLD with MRI-PDFF as the reference standard. *J. Dig. Dis.* 2023; 24 (12): 691–701.

Экономическое решение для диагностики заболеваний печени

Компактный, простой и быстрый метод

СЕРИЯ FT



работает
от аккумулятора

Ультразвуковая диагностическая система для количественной оценки сдвиговой волны —

- Помогает оценить степень стеатоза и фиброза печени
- Ранний скрининг, ранняя профилактика, ранняя диагностика и раннее лечение хронических заболеваний печени

Применяемая технология: транзистентная эластография

ЛЁГКИЙ

Легко переносить и транспортировать

БЫСТРЫЙ

Быстрые измерения, немедленный результат

НЕИНВАЗИВНЫЙ

Регулярный мониторинг заболевания, наблюдение за пациентом

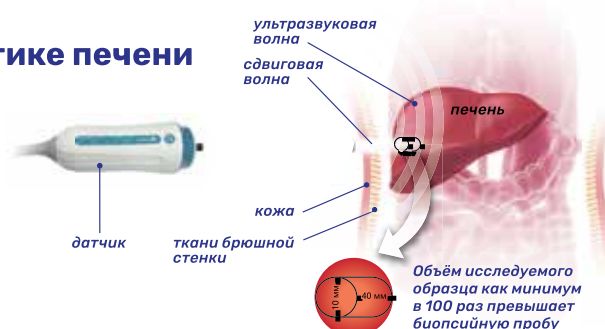
Динамический датчик для диагностики фиброза и стеатоза

- Применим ко всем типам телосложения (взрослые, пациенты с избыточной массой тела/ожирением, дети)
- Высокая эффективность и воспроизводимость
- Контролируемое давление датчика обеспечивает высокую точность диагностики
- Оптимизированные научные алгоритмы обеспечивают быстрое получение количественных результатов



Инновационная технология в диагностике печени

- Неинвазивно
- Быстро
- Воспроизводимо
- Точно
- Количественные результаты
- Надежно





и ожирением плотность печени 8 кПа и выше свидетельствует о высоком риске фиброза и необходимости его снижения начиная как минимум с улучшения гликемического контроля, контроля дислипидемии, артериального давления и апноэ. Возвращаясь к данным собственного исследования, профессор И.В. Гурьева отметила, что средний возраст пациентов с СД 2 типа (основная группа) составил 63,5 года, лиц без СД 2 типа (контрольная группа) – 56,5 года. Статистически значимых различий по возрасту и полу между группами выявлено не было. Однако пациенты основной и контрольной групп различались по весу, индексу массы тела, уровням гликированного гемоглобина, триглицеридов, липопротеинов высокой плотности и аланинаминотрансферазы.

Результаты исследования продемонстрировали, что стеатоз печени, диагностированный с помощью транзитной эластографии, и автономная нейропатия чаще встречались у больных СД 2 типа с преобладанием выраженного стеатоза (третья степень). Стеатоз/фиброз печени был диагностирован у 100% пациентов основной группы, при этом первой степени – у 46%, второй степени – у 54%. В контрольной группе стеатоз/фиброз имел место более чем у 28% пациентов: второй степени – у 11,1%, третьей степени – у 7,4%.

Автономная нейропатия диагностирована у 75% больных СД 2 типа и у 19% лиц без диабета. Важно, что у всех пациентов контрольной группы была выявлена ранняя нейропатия. Таковая в основной группе имела место только у 40%.

На основании полученных результатов, в том числе корреляционного анализа, были сформулированы следующие выводы⁹:

- ✓ у пациентов без СД 2 типа прослеживается связь между количеством жира в печени и показателями автономной функции, что, по-видимому, можно объяснить влиянием автономной нейропатии на параметры НАЖБП на этапе, предшествующем нарушению углеводного обмена;
- ✓ у больных СД 2 типа выраженность этих влияний, по-видимому, утрачивается, так как одними из ведущих причин, влияющих на развитие прогрессирующего стеатоза, помимо избыточной массы тела и нарушения метаболизма липидов, являются выраженное нарушение углеводного обмена и длительность диабета.

Резюмируя вышесказанное, эксперт констатировала, что недавние исследования позиционируют печень не только как центральный метаболический узел, но и как эндокринный орган, способный секретировать гепатокины, которые передают метаболические сигналы всему организму через кровотоки и могут влиять на чувствительность тканей к инсулину. Нервные пути, в частности ядра гипоталамуса и вегетативная нервная система, играют ключевую роль в модуляции двустороннего метаболического взаимодействия мозга с печенью. Ранняя автономная нейропатия может способствовать возникновению МАЖБП, холестаза, дискинезии желчевыводящих путей и желчнокаменной болезни через вагосимпатический дисбаланс.

С учетом того что МАЖБП является метаболическим расстройством, связанным в том числе с образом жизни, основные стратегии ее лечения направлены на коррекцию стиля жизни, веса и липотоксичности, а также потребления алкоголя (не более 20 г этанола в день для женщин и 30 г – для мужчин при ежедневном употреблении). Установлено, что снижение массы тела на 7% может привести к разрешению неалкогольного стеатогепатита. Регресс фиброза наблюдался у пациентов, потерявших более 10% массы тела в результате комплексного воздействия, включавшего модификацию образа жизни¹¹.

Именно поэтому в протоколе управления МАЖБП 2024 г. отмечено, что снижение веса рекомендуется для улучшения кардиометаболических показателей и устранения стеатоза. Риск стеатоза/фиброза оценивается по FIB-4 и LSM. Терапия агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 или пилитазоном предпочтительна у пациентов с промежуточным (FIB-4 от 1,30 до 2,67, LSM от 8 до 12 кПа) и высоким (FIB-4 более 2,67, LSM более 12 кПа) риском¹². В заключение профессор И.В. Гурьева акцентировала внимание участников конференции на алгоритме наблюдения за пациентами с НАЖБП, прописанном в клинических рекомендациях Минздрава России 2024 г. Так, пациенты с FIB-4 менее 1,3, отсутствием фиброза и LSM менее 8 кПа должны находиться под наблюдением специалиста общего профиля, а пациенты с FIB-4 более 1,3 и LSM более 8 кПа по данным транзитной эластографии должны быть консультированы гастроэнтерологом/гепатологом. 🌐

¹¹ Hannah W.N.Jr., Harrison S.A. Effect of weight loss, diet, exercise, and bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease. Clin. Liver Dis. 2016; 20 (2): 339–350.

¹² Abdelmalek M.F., Harrison S.A., Sanyal A.J. The role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. Diabetes Obes. Metab. 2024; 26 (6): 2001–2016.