

УДК 616.36-002.43-08

Т. М. БЕНЦА

/Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна/

Терапевтичні аспекти неалкогольної жирової хвороби печінки

Резюме

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найпоширенішою причиною хронічного захворювання печінки в розвинених країнах. НАЖХП охоплює спектр проявів з боку печінки у межах від простого стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), фіброзу і цирозу печінки, який може зрештою прогресувати в гепатоцелюлярну карциному. НАСГ – це агресивна форма НАЖХП, яка пов'язана з підвищеним ризиком смертності від захворювань печінки та інших захворювань. Біопсія печінки залишається золотим стандартом для діагнозу, але в більшості пацієнтів ураження печінки може бути точно діагностоване неінвазивними методами.

Раннє виявлення та лікування пацієнтів шляхом інтенсивної зміни дієти та способу життя мають важливе значення для запобігання розвитку прогресуючого захворювання печінки та його ускладнень. Фармакологічну терапію слід призначати пацієнтам з НАСГ з метою гальмування процесів фіброзоутворення, особливо в разі наявності предикторів високого ризику прогресування захворювання (вік >50 років, метаболічний синдром, цукровий діабет 2-го типу, збільшення активності аланінамінотрансферази), а також хворим з активним НАСГ з високою запальною активністю.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, діагностика, лікування

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – одне з найпоширеніших хронічних захворювань печінки (ХЗП), яке останніми роками набуває характеру епідемії XXI сторіччя. Поширеність НАЖХП у світі коливається, залежно від географічного регіону, від 23 до 32 % [11], і прогнозується подальше зростання цих показників у всьому світі.

Вивчення тенденцій та змін поширеності, захворюваності та смертності від ХЗП серед підлітків і молодих людей у 21 регіоні дозволило встановити, що впродовж 2009–2019 років відбувалося збільшення показників за рахунок НАЖХП [10]. Драматичне зростання захворюваності на НАЖХП у молодих людей віком 18–39 років також продемонструвало популяційне 20-річне спостереження, яке виявило п'ятиразове збільшення показника з 1997 року [18].

Сам термін НАЖХП узагальнює широкий спектр патогенетично пов'язаних уражень печінки, до яких належать: стеатоз (надлишкове накопичення тригліцеридів у цитоплазмі гепатоцитів, більше 5 % від маси печінки); неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) (хронічне дифузне ураження печінки, некрозапальні ураження якої призводять до формування фіброзу); фіброз печінки (розростання сполучної тканини без зміни структури органа); цироз печінки (незворотне заміщення паренхіматозної тканини на фіброзну сполучну з формуванням особливої вузлуватої анатомічної структури).

На стадії стеатозу НАЖХП характеризується відносно доброякісним та повільно прогресуючим перебігом. А от НАСГ часто протягом тривалого часу залишається нерозпізнаним і за відсутності адекватного лікування у 50 % випадків прогресує й може призводити до розвитку фіброзу та цирозу печінки [32]. Приблизно у 5 % пацієнтів з НАЖХП під час тривалого спостереження можуть виникнути ускладнення цирозу печінки та/або гепатоцелюлярної карциноми [22, 30]. Однак слід зазначити, що в більшості пацієнтів із непоширеною НАЖХП (тобто стадія фіброзу F0–2) спостерігаються позапечінкові явища, і основною

причиною смерті цих пацієнтів є серцево-судинні захворювання, а не явища, пов'язані з печінкою [17].

Діагноз НАЖХП – це діагноз виключення. Необхідно виключити зловживання алкоголем в анамнезі у гепатотоксичних дозах (більше 40 г/добу етанолу для чоловіків та більше 20 г/добу для жінок), а також хронічний вірусний гепатит, хворобу Вільсона-Коновалова, гемохроматоз, аутоімунні захворювання печінки, медикаментозний гепатит тощо [6, 13].

На стадії стеатозу скарги, як правило, відсутні. Клінічні прояви у пацієнтів із НАСГ неспецифічні: слабкість, підвищена втомлюваність, ниючий біль чи дискомфорт у правому підребер'ї без виразного зв'язку з прийомом їжі. Нерідко трапляється безсимптомний перебіг захворювання, при якому ознаки стеатозу печінки та НАСГ виявляють випадково при лабораторно-інструментальному обстеженні. На стадії цирозу печінки з'являються скарги, пов'язані з печінково-клітинною недостатністю і портальною гіпертензією: на збільшення розмірів живота, набряки, підвищену кровоточивість, порушення сну. Визначаються «печінкові ознаки», помірна жовтяниця, збільшення печінки. При вираженому фіброзі печінка стає щільною, на стадії цирозу спостерігаються збільшення селезінки і асцит [13, 32].

Окрім важливості встановлення діагнозу НАЖХП або НАСГ та ступеня активності захворювання, наявність і стадію фіброзу необхідно визначати у кожного пацієнта, оскільки було доведено, що на прогноз здебільшого впливає ступінь фіброзу, а не наявність/відсутність НАСГ [15].

Показники біохімічного аналізу крові у пацієнтів зі стеатозом частіше знаходяться у межах нормальних значень. У хворих на НАСГ спостерігається підвищення рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), гамаглутамілтранспептидази (ГТПТ), лужної фосфатази (ЛФ). При цьому активність АЛТ і АСТ пере-

вищує верхню межу норми не більше ніж у 4–5 разів, індекс АСТ/АЛТ – не більше 1, а рівень АЛТ домінує над рівнем АСТ. Збільшення активності ЛФ і ГПТП відмічається не більше ніж у 2 рази, порівняно з нормою. При трансформації фіброзу в цироз печінки визначається переважання рівня АСТ над АЛТ, зниження рівнів загального білка, альбуміну, протромбінового індексу, підвищення рівня білірубину, тромбоцитопенія [13, 32]. Ступінь гіпертрансаміназемії не корелює з вираженістю стеатозу і фіброзу печінки.

Для неінвазивної діагностики НАЖХП застосовують розрахункові алгоритми ФіброМакс, які дозволяють отримати точну кількісну та якісну оцінку фіброзу, стеатозу і некрозапальних змін у печінці на всіх стадіях незалежно від локалізації. Із інструментальних методів діагностики найпоширеніше ультразвукове дослідження печінки. Висока чутливість і специфічність даного методу в діагностиці НАЖХП відмічається, коли вміст жиру в печінці перевищує 30% [6, 31]. Фіброскан, або перехідна еластографія, – це неінвазивний метод оцінки жорсткості печінки із застосуванням ехо-ультразвуку. Головний недолік фіброскану – неможливість відрізнити зміну жорсткості печінки (яка вимірюється за допомогою визначення швидкості хвилі) при фіброзі від наявності жирової інфільтрації при стеатозі печінки. У діагностиці НАЖХП застосовують також транзиторну еластографію з вібраційним контролем, комп'ютерну і магнітно-резонансну томографію [19].

Золотим стандартом для діагностики і визначення стадії розвитку НАЖХП залишається пункційна біопсія печінки, оскільки основні тести функціональної печінкової активності, які використовуються у клінічній практиці, неспецифічні і не завжди корелюють з гістологічними змінами (пошкодження, запалення, фіброз). Діагноз НАСГ наразі неможливий без гістології печінки, однак біопсію цього органа зазвичай виконують лише у пацієнтів із високою ймовірністю фіброзу та цирозу печінки [12].

Терапія ураження печінки у хворих на НАЖХП повинна бути спрямована на запобігання прогресуванню захворювання до стадії цирозу печінки і печінковоклітинної недостатності, зменшення вираженості інсулінорезистентності (ІР), зниження активності сироваткових трансаміназ, зменшення стеатозу печінки, підвищення якості життя. Практичні клінічні рекомендації з доказовою терапевтичною базою опубліковані Європейською асоціацією з вивчення печінки (EASL), Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD), Європейською асоціацією з вивчення ожиріння (EASO) в 2016 році [6], Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (AASLD) в 2018 році (оновлені) [30].

Модифікація способу життя та лікування супутніх метаболічних станів (метаболічний синдром, цукровий діабет (ЦД)) повинні проводитись у всіх пацієнтів із НАЖХП. Для зменшення виразності стеатозу печінки необхідне зниження ваги на 3–5%, для зменшення запально-некротичного процесу може знадобитися більш суттєве зниження – до 10% протягом 6–12 міс. Великий системний огляд і мета-аналіз показали, що зниження ваги ($\geq 7\%$) загалом є безпечним та покращує гістологію печінки та кардіометаболічний профіль у пацієнтів із НАЖХП [14]. Дослідження, яке охоплювало 261 пацієнта з НАЖХП із парною біопсією печінки до та після зміни способу життя, спрямованої на зниження ваги, виявило, що більша втрата ваги пов'язана з покращенням гістологічних особливостей НАСГ із найвищими показниками зниження стеатозу (100%), зникнення НАСГ (90%) і регресії фіброзу (45%), що спостерігаються в тих пацієнтів, у яких втрата ваги принаймні $\geq 10\%$ [33].

Небажане повне голодування, а також швидке зниження ваги (більше 0,5–1 кг на тиждень), оскільки це посилює прояви НАСГ. Зменшення споживання калорій принаймні на 500–1000 ккал дозволяє зменшити стеатоз печінки та ІР [23]. Доцільно поєднувати збалансовану дієтотерапію з обмеженням жирів (до 25–30% від добової калорійності), вуглеводів, виключенням компонентів, що сприяють НАЖХП (наприклад, оброблена їжа, продукти з високим вмістом фруктози), з помірним дефіцитом калорійності добового раціону (500–1000 ккал), адекватним фізичним навантаженням [6]. «Середземноморська дієта» повинна бути рекомендована всім пацієнтам із НАЖХП [6].

Фізичні навантаження сприяють підвищенню чутливості рецепторів до інсуліну, а у поєднанні з дієтою приводять до достовірно значимого покращення біохімічних і гістологічних показників у хворих на НАЖХП [24]. Рекомендується 150–200 хв на тиждень аеробних фізичних навантажень середньої інтенсивності протягом трьох-п'яти занять [6].

Специфічне фармакологічне лікування проводиться головним чином у пацієнтів із НАСГ та фіброзом, підтвердженим біопсією [30]. Відповідно до поточних рекомендацій [6] фармакотерапія при НАСГ призначається за наявності значного фіброзу ($\geq F2$) або при мінімальному фіброзі (F0–1) і менш тяжкому перебігу захворювання, але високому ризику прогресування (літній вік, ЦД 2-го типу, метаболічний синдром, стійке підвищення рівня АЛТ) [6].

Ключову роль у регуляції ліпідного та інсулінового обмінів – основних компонентів патофізіології НАЖХП, – відіграють PPAR-рецептори (які активуються пероксисомним проліфератором). Незважаючи на те, що ліганд PPAR-у піоглітазон (30 мг/добу) не досяг кінцевої точки в дослідженні PIVENS, група піоглітазону показала покращення гістології печінки у 34% пацієнтів, порівняно з 19% у групі плацебо [21]. Однак лікування піоглітазоном не вплинуло на фіброз [21]. Спостерігалось значне середнє збільшення ваги +4,7 кг на 96-му тижні лікування у групі піоглітазону [21]. У дослідженні Brill et al. показано значне зниження показника фіброзу при лікуванні піоглітазоном у дозі 45 мг/добу, яке спостерігалось лише у пацієнтів з ЦД 2-го типу [27].

У рекомендаціях EASL-EASD-EASO [6] зазначено, що піоглітазон «може використовуватися» для лікування пацієнтів з НАСГ і значним фіброзом, тоді як AASLD припускає, що він «може використовуватися» для лікування пацієнтів з НАСГ, підтвердженим біопсією, з ЦД 2-го типу [30].

Крім агоніста PPAR γ піоглітазону, який знайшов своє місце в міжнародних настановах, кілька досліджень повідомили дані про вплив PPAR- δ , - α/δ , - α/γ і останнім часом агоністів Pan-PPAR на пацієнтів з НАЖХП.

Агоніст PPAR δ селадельпар продемонстрував покращення рівня ферментів, однак без змін жиру в печінці (протонної щільності жирової фракції печінки, виміряної за допомогою МРТ) [1].

Елафібранор, який діє як агоніст PPAR- α та PPAR- δ -рецепторів, був розроблений для лікування НАЖХП. Отримані дані підтверджують вплив елафібранору в дозі 120 мг/добу на гістологічні прояви НАСГ та поліпшення двох основних чинників прогресування НАСГ – ІР та дисліпідемії у сироватці крові. Профіль безпечності сприятливий, хоча при застосуванні спостерігалось минуле підвищення рівня креатиніну в сироватці, що потенційно обмежує його використання у пацієнтів із супутніми захворюваннями нирок [34]. Однак агоніст PPAR α/δ елафібранор не досяг первинної кінцевої точки (рішення NASH) у великому дослідженні III фази RESOLVE-IT [26].

У двох дослідженнях фази II вивчали вплив сароглітазару, агоніста PPAR α / γ , і було виявлено покращення рівня АЛТ і протонної щільності жирової фракції печінки (виміряно за допомогою МРТ) [29], але не було покращення NAS (первинна кінцева точка: дельта-зміна NAS від вихідного рівня) до біопсії 24 тижня [2].

Нарешті, нещодавно агоніст Pan-PPAR ланіфібранор досяг первинної кінцевої точки зниження оцінки SAF-A принаймні на два бали у великому дослідженні фази 2b [3] – залежний від дози ефект спостерігався у більшій кількості пацієнтів, які досягли первинної кінцевої точки з 1200 мг проти 800 мг. Найважливішим є зникнення НАСГ без погіршення фіброзу (49 % при прийомі 1200 мг ланіфібранору проти 39 % при 800 мг проти 22 % плацебо), покращення принаймні однієї стадії фіброзу без погіршення НАСГ (48 % проти 34 % проти 22 %) і зникнення НАСГ плюс покращення стадії фіброзу принаймні на 1 (35 % проти 25 % проти 9 %) – усе це надавало перевагу досліджуваному препарату порівняно з плацебо. Діарея, нудота, периферичні набряки, анемія та збільшення маси тіла спостерігалися частіше у пацієнтів, які отримували ланіфібранор [3].

У дослідженні FLINT [9] перевірено ефект ліганду стероїдного фарнезоїдного X-ядерного рецептора (FXR) обетихолевої кислоти (25 мг/добу) у 72-тижневому рандомізованому дослідженні за участю 283 пацієнтів з нециротичним НАСГ, підтвердженим біопсією. Значно більше пацієнтів у групі обетихолевої кислоти (45 %) порівняно з плацебо (21 %) продемонстрували покращення гістології печінки (визначається як зниження NAS ≥ 2 балів без погіршення фіброзу) [9]. Втім, незважаючи на досягнення первинної кінцевої точки, статистично значущого впливу на зникнення НАСГ не спостерігалось. Важливо, однак, що обетихолева кислота зменшила фіброз у 35 % пацієнтів проти лише 19 % у групі плацебо ($p=0,004$) [9]. Сверб'їж був основним побічним ефектом обетихолевої кислоти (33 % проти 6 % плацебо). Однак дослідження FLINT також показало несприятливий вплив на ліпідний профіль пацієнтів, тобто зниження рівня ЛПВЩ і підвищення рівня ЛПНЩ, тому ці показники слід ретельно контролювати у пацієнтів із НАЖХП під час терапії лігандом FXR [9].

Опубліковані результати щодо монотерапії нестероїдними агоністами FX, такими як цилофексор [4, 5] і тропіфексор [28], де первинна кінцева точка не була досягнута в обох дослідженнях. Дослідження ATLAS протестувало комбіновану терапію нестероїдним агоністом FXR (цилофексор) з інгібітором ліпогенезу (фірсококат) і виявило значне покращення субкомпонентів НАЖХП (стеатоз, лобулярне запалення та балонування); однак не було жодного впливу на фіброз [5].

Таким чином, ліганди FXR показали перші багатообіцяючі результати в рандомізованих клінічних дослідженнях, які вивчали їх клінічну ефективність. Втім, відкриті питання щодо оптимального дозування для мінімізації потенційно шкідливих побічних ефектів (дисліпідемії та свербежу) та патофізіологічні механізми цих побічних ефектів досі залишаються без відповіді та вимагають подальших досліджень [16].

Нещодавно опубліковані дані досліджень впливу міметика фактора росту фібробластів 19 (FGF19) альдаферміну – аналога FXR-регульованого FGF19 у пацієнтів з НАСГ і фіброзом 2 або 3 стадії, які не показали покращення фіброзу або зникнення НАСГ через 6 місяців терапії, однак спостерігалось покращення вмісту протонної щільності жирової фракції печінки, виміряно за допомогою МРТ [7].

Міметик фактора росту фібробластів 21 (FGF-21) пегбельфермін продемонстрував зменшення печінкового жиру (протонної щільності

жирової фракції печінки, виміряно за допомогою МРТ) і зниження рівня печінкових трансаміназ протягом 16-тижневого періоду лікування, а також покращення ліпідного профілю [20], однак гістологічне дослідження не було виконано, що перешкоджає застосуванню результатів і вимагає подальших досліджень цієї сполуки.

Дослідження фази IIa міметика FGF-21 ефруксиферміну показало обнадійливі результати (48 % покращення фіброзу ≥ 1 стадії; 28 % зникнення НАСГ) [8], однак необхідне проведення випробувань фази IIb.

Селективний агоніст бета-рецепторів тиреоїдних гормонів (THR-B) ресметіром (MGL-3196) зменшив вміст жиру в печінці (оцінено за допомогою протонної щільності жирової фракції печінки, виміряно за допомогою МРТ) та позитивно вплинув на ліпідний профіль після 12 і 36 тижнів лікування у пацієнтів з НАСГ [25]. Триває клінічне дослідження III фази (MAESTRO) для оцінки впливу ресметірому на кінцеві точки, визначені як зникнення НАСГ без погіршення фіброзу та запобігання прогресуванню до цирозу.

Наразі поточні (2016) рекомендації EASL-EASD-EASO обережно рекомендують («можна використовувати») лікування вітаміном E для окремих пацієнтів з НАСГ і принаймні значним фіброзом ($\geq F2$) [6], тоді як поточні практичні рекомендації, схвалені AASLD, стверджують, що вітамін E (800 МО/день) «можна розглядати» для лікування пацієнтів без ЦД з НАСГ [30]. Найважливіше те, що вітамін E не рекомендований для лікування НАСГ у пацієнтів з ЦД, НАЖХП без біопсії печінки, цирозу НАСГ і криптогенного цирозу [30].

Таким чином, НАЖХП охоплює широкий спектр клінічних проявів, причому пацієнти можуть прогресувати до фіброзу або навіть цирозу і, отже, мають ризик печінкової декомпенсації та смертності, а також високий ризик серцево-судинних подій. Тому одним із актуальних завдань клінічної медицини є своєчасне виявлення захворювання і заходи, спрямовані на запобігання його прогресуванню і зменшення тяжкості перебігу. Пошук ефективних способів лікування НАЖХП дозволить не тільки покращити якість життя пацієнтів, а й суттєво знизити смертність від ускладнень. Великі рандомізовані дослідження показали багатообіцяючі результати для агоністів GLP-1, лігандів FXR і PPAR, а також інших препаратів, які можуть розширити терапевтичний арсенал для пацієнтів з НАЖХП у найближчому майбутньому.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. A 52-week multi-center double-blind randomized phase 2 study of Seladelpar, a potent and selective peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPAR- δ) agonist, in patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH) / S. A. Harrison, N. T. Gunn, A. Khazanchi [et al.] // *Hepatology*. – 2020. – Vol. 72. – P. 1043–1044.
2. A phase 2 double blinded, randomized controlled trial of sarglitazar in patients with nonalcoholic steatohepatitis / S. Gawrieh, M. Noureddin, N. Loo [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2021. – Vol. 19. – P. 1809–1824.
3. A randomized, controlled trial of the Pan-PPAR agonist laniifibranor in NASH / M. S. Siddiqui, M. O. Idowu, D. Parmar [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2021. – Vol. 385. – P. 2670–2672.
4. Cilofexor, a nonsteroidal FXR agonist, in patients with noncirrhotic NASH: a phase 2 randomized controlled trial / K. Patel, S. A. Harrison, M. Elkhashob [et al.] // *Hepatology*. – 2020. – Vol. 72. – P. 58–71.
5. Combination therapies including cilofexor and firsoostat for bridging fibrosis and cirrhosis attributable to NASH / R. Loomba, M. Noureddin, K. V. Kowdley [et al.] // *Hepatology*. – 2021. – Vol. 73. – P. 625–643.
6. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 64(6). – P. 1388–1402.
7. Efficacy and safety of aldafermin, an engineered FGF19 analog, in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of patients with nonalcoholic steatohepatitis /

- S. A. Harrison, G. Neff, C. D. Guy [et al.] // *Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 160. P. 219–231.
8. Efruxifermin in non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial / S. A. Harrison, P. J. Ruane, B. L. Freilich [et al.] // *Nat. Med.* – 2021. – Vol. 27. – P. 1262–1271.
 9. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial / B. A. Neuschwander-Tetri, R. Loomba, A. J. Sanyal [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 385. – P. 956–965.
 10. Global burden of NAFLD and chronic liver disease among adolescents and young adults / J. M. Paik, K. Kabbara, K. E. Eberly [et al.] // *Hepatology*. – 2022. – Vol. 75 (5). P. 1204–1217.
 11. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention / Z. Younossi, Q. M. Marietti, T. Hardy [et al.] // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 15. – P. 11–20.
 12. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology / J. Neuberger, J. Patel, H. Caldwell [et al.] // *Gut*. – 2020. – Vol. 69. – P. 1382–1403.
 13. Huang T. D. Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management / T. D. Huang, J. Behary, A. Zekry // *Intern. Med. J.* – 2020. – Vol. 50 (9). – P. 1038–1047.
 14. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials / G. Musso, M. Cassader, F. Rosina [et al.] // *Diabetologia*. – 2012. – Vol. 55. – P. 885–904.
 15. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis / P. S. Dulai, S. Singh, J. Patel [et al.] // *Hepatology*. – 2017. – Vol. 65. – P. 1557–1565.
 16. Kremoser C. FXR agonists for NASH: how are they different and what difference do they make? / C. Kremoser // *J. Hepatol.* – 2021. – Vol. 75. – P. 12–15.
 17. Liver-related and extrahepatic events in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a retrospective competing risks analysis / G. Pennisi, M. Enea, M. Romero-Gomez [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2022. – Vol. 55 (5). – P. 604–615.
 18. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: a 20 year-community study / A. M. Allen, T. M. Therneau, J. J. Larson [et al.] // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 67 (5). – P. 1726–1736.
 19. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss / S. Pouwels, N. Sakran, Y. Graham [et al.] // *BMC Endocr. Disord.* – 2022. – Vol. 22 (1). – P. 63–67.
 20. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial / A. Sanyal, E. D. Charles, B. A. Neuschwander-Tetri [et al.] // *Lancet*. – 2019. – Vol. 392. – P. 2705–2717.
 21. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis / A. J. Sanyal, N. Chalasani, K. V. Kowdley [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1675–1685.
 22. Powell E. E. Non-alcoholic fatty liver disease / E. E. Powell, V. W.-S. Wong, M. Rinella // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397 (5). – P. 2212–2224.
 23. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects / S. Haufe, S. Engeli, P. Kast [et al.] // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 53. – P. 1504–1514.
 24. Rau M. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / M. Rau, J. Weiss, A. Geier // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2015. – Vol. 140 (14). – P. 1051–1055.
 25. Resmetrom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial / S.M. Franck, P. Bedossa, V. Ratzu [et al.] // *Lancet*. – 2019. – Vol. 394. – P. 1547–1558.
 26. RESOLVE-IT Phase 3 of Elafibranor in NASH: final results of the week 72 interim surrogate efficacy analysis / S.A. Harrison, V. Ratzu, P. Bedossa [et al.] // *Hepatology*. – 2020. – Vol. 72. – LP23.
 27. Response to pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis with vs without type 2 diabetes / F. Bril, S. Kalavalapalli, V. C. Clark [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – Vol. 16. – P. 558–566.
 28. Safety and efficacy of tropifexor in patients with fibrotic nonalcoholic steatohepatitis: 48-week results from part c of the phase 2 flight-fxr study / K. Lucas, P. Lopez, E. Lawitz [et al.] // *Hepatology*. – 2020. – Vol. 72. – P. 101–102.
 29. Saroglitazar, a PPAR- α/γ agonist, for treatment of NAFLD: a randomized controlled double-blind Phase 2 trial / S. Gawrieh, M. Nouredin, N. Loo [et al.] // *Hepatology*. – 2021. – Vol. 74. – P. 1809–1824.
 30. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine [et al.] // *Hepatology*. – 2018. – Vol. 67. – P. 328–357.
 31. Vilar-Gomez E. Non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical prediction rules and blood-based biomarkers / E. Vilar-Gomez, N. Chalasani // *J. Hepatol.* – 2018. – Vol. 68 (2). – P. 305–315.
 32. Weiß J. Non-alcoholic fatty liver disease: epidemiology, clinical course, investigation, and treatment / J. Weiß, M. Rau, A. Geier // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2014. – Vol. 111 (26). – P. 447–452.
 33. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis / E. Vilar-Gomez, Y. Martinez-Perez, L. Calzadilla-Bertot // *Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 149. – P. 367–378.
 34. Westerouen Van Meeteren M. J. Elafibranor: a potential drug for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) / M. J. Westerouen Van Meeteren, J. P. H. Drenth, E. T. T. L. Tjwa // *Exp. Opin. Investig. Drugs*. – 2020. – Vol. 29 (2). – P. 117–123.

Резюме

Терапевтические аспекты неалкогольной жировой болезни печени

Т. М. Бенца

Национальный университет охраны здоровья Украины имени П. Л. Шупика, Киев, Украина

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – наиболее распространенная причина хронического заболевания печени в развитых странах. НАЖБП охватывает спектр проявлений со стороны печени в пределах от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза и цирроза печени, который может в конечном счете прогрессировать в гепатоцеллюлярную карциному. НАСГ – это агрессивная форма НАЖБП, которая связана с повышенным риском смертности от заболеваний печени и других болезней. Биопсия печени остается золотым стандартом для диагноза, но у большинства пациентов поражение печени может быть точно диагностировано неинвазивными методами.

Раннее выявление и лечение пациентов путем интенсивного изменения диеты и образа жизни имеют важное значение для предотвращения развития прогрессирующего заболевания печени и его осложнений. Фармакологическую терапию следует назначать пациентам с НАСГ с целью торможения процессов фиброобразования, особенно в случае наличия предикторов высокого риска прогрессирования заболевания (возраст 50 лет, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, увеличение активности аланинаминотрансферазы), а также больным с активным НАСГ с высокой воспалительной активностью.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, диагностика, лечение

Summary

The therapeutic aspects of non-alcoholic fatty liver disease

T. M. Bentsa

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of chronic liver disease in the developed world. NAFLD encompasses a spectrum of liver manifestations ranging from simple steatosis to nonalcoholic steatohepatitis (NASH), fibrosis and cirrhosis, which may ultimately progress to hepatocellular carcinoma. NASH is an aggressive form of NAFLD, associated with an increased risk of liver and non-liver-related mortality. Liver-biopsy remains the gold standard for diagnosis, but the majority of patients liver damage can be diagnosed accurately by noninvasive methods.

Early identification and management of patients with intensive dietary and lifestyle modification are essential to prevent the development of advanced liver disease and its complications. Pharmacological therapy should be administered to patients with NASH purposed on the fibrosis inhibition, especially in case of the established predictors of high risk of disease progression (age 50 years, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, or ALT increase), as well as to the patients with active NASH with high inflammatory activity.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, diagnostics, treatment