

Взгляд клинициста на преимущества и противоречия новой номенклатуры стеатозной болезни печени

Ч.С. Павлов¹, Д.А. Теплюк¹, Л.Б. Лазебник², А.С. Аметов³, Е.Ю. Пашкова^{3,4}, С.М. Сороколетов^{4,5}, Ю.П. Успенский⁶, С.В. Туркина⁷, Е.В. Пономаренко⁸, А.С. Маслаков⁸

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Городская клиническая больница им С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁵Международная академия фундаментального образования, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁷ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

⁸ООО «Опелла Хелскеа», Москва, Россия

Аннотация

В сентябре 2023 г. после активной дискуссии с экспертами рабочая группа Европейской ассоциации по изучению болезней печени сформулировала предложения по изменению номенклатуры неалкогольной (метаболически-ассоциированной) жировой болезни печени. Цели пересмотра сформулированы как повышение осведомленности медицинских работников и пациентов о причинах и патогенезе заболевания, его течении, лечении и прогнозе. Сформулированы недостатки и противоречия классификации, которая применяется сегодня, такие как: стигматизация, связанная с акцентом на единственном этиологическом факторе заболевания, рассмотрением наиболее существенного фактора прогноза пациентов – кардиометаболического – и недооценкой других факторов прогрессирования заболевания, отсутствие понимания диагностической точности и места применения неинвазивных исследований, невозможность четкой формулировки критериев включения пациентов в клинические исследования и как итог – отсутствие новых, эффективных лекарственных препаратов. Термины «неалкогольная» и «жировая» решено рассматривать как потерявшие свою актуальность, в связи с чем в качестве альтернативы предложено использовать термин «стеатозная болезнь печени (steatotic liver disease – SLD)». Термины «неалкогольная жировая болезнь печени (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD)» или «метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (metabolic associated fatty liver disease – MAFLD)» заменили следующим: «ассоциированная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease – MASLD)». При ее сочетании с существенным приемом алкоголя формулируется диагноз из двух составляющих: метаболическая дисфункция (metabolic dysfunction – Met) и алкогольная болезнь печени (alcoholic liver disease – ALD) – MetALD. Основопологающим моментом в патогенезе MASLD считается наличие кардиометаболического фактора. Потребление алкоголя усугубляет воздействие кардиометаболического фактора и увеличивает риск декомпенсации поражения печени. Термин «неалкогольный стеатогепатит (nonalcoholic steatohepatitis – NASH)» заменен на «стеатогепатит, ассоциированный с метаболической дисфункцией (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis – MASH)». Принятие новой номенклатуры должно способствовать улучшению понимания патогенеза поражения печени и исходов болезни, а также внести вклад в улучшение качества диагностики и лечения.

Ключевые слова: ассоциированная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени, стеатозная болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени, стеатогепатит, стеатоз

Для цитирования: Павлов Ч.С., Теплюк Д.А., Лазебник Л.Б., Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Сороколетов С.М., Успенский Ю.П., Туркина С.В., Пономаренко Е.В., Маслаков А.С. Взгляд клинициста на преимущества и противоречия новой номенклатуры стеатозной болезни печени. Терапевтический архив. 2024;96(4):429–435. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202747

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Пономаренко Елизавета Викторовна – мед. советник
ООО «Опелла Хелскеа».
E-mail: elizaveta.ponomarenko@sanofi.com

Павлов Чавдар Савов – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии
Института профессионального образования, зам. дир. по
научно-организационной работе Института клинической
медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый
МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Теплюк Дарья Андреевна – ассистент каф. терапии
Института профессионального образования ФГАОУ ВО
«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Лазебник Леонид Борисович – д-р мед. наук, проф. каф.
терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО
«Российский университет медицины»

Аметов Александр Сергеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф.
эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО

Пашкова Евгения Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф.
эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, зав. отд-нием
эндокринологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина»

Сороколетов Сергей Михайлович – д-р мед. наук, зам. глав.
врача по мед. части ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», проф.
Международной академии фундаментального образования

✉ Elizaveta V. Ponomarenko.
E-mail: elizaveta.ponomarenko@sanofi.com;
ORCID: 0000-0002-1999-9614

Chavdar S. Pavlov. ORCID: 0000-0001-5031-9798

Daria A. Teplyuk. ORCID: 0000-0002-7628-8851

Leonid B. Lazebnik. ORCID: 0000-0001-8736-5851

Aleksandr S. Ametov. ORCID: 0000-0002-7936-7619

Evgeniia Yu. Pashkova. ORCID: 0000-0003-1949-914X

Sergey M. Sorokoletov. ORCID: 0000-0002-2637-8197

The clinician's view on the advantages and contradictions of the new nomenclature of steatotic liver disease: A review

Chavdar S. Pavlov¹, Daria A. Teplyuk¹, Leonid B. Lazebnik², Aleksandr S. Ametov³, Evgeniia Yu. Pashkova^{3,4}, Sergey M. Sorokoletov^{4,5}, Yury P. Uspenskiy⁶, Svetlana V. Turkina⁷, Elizaveta V. Ponomarenko⁸, Aleksandr S. Maslakov⁸

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Russian University Of Medicine, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

⁵International Academy of Main Education (IAME), Saint Petersburg, Russia;

⁶Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁷Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

⁸Opella Healthcare LLC, Moscow, Russia

Abstract

In September 2023, the European Association for the Study of the Liver (EASL) updated the disease nomenclature for non-alcoholic (metabolically associated) fatty liver disease. The goals of the revision were to increase awareness among health care professionals, civil society and patients about the disease, its course, treatment and outcomes; combating stigma; focusing on the initial etiological factor, including the main (cardiometabolic) risk of disease progression; improved diagnosis based on disease biomarkers; positive impact on the potency to search for new drugs; the ability to provide personalized medical care. The terms "non-alcoholic" and "fatty" were considered stigmatizing, and therefore, it was proposed to use the term steatotic liver disease (SLD) as the name of this nosology. The terms non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) or metabolic associated fatty liver disease (MAFLD) have been replaced by the term metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). In the case of being combined with an alcohol factor, a diagnosis in which metabolic dysfunction is combined with alcoholic liver disease is referred to as MetALD. The fundamental principle in the diagnosis of MASLD is the presence of at least one of the cardiometabolic risk factors. Alcohol consumption interacts with cardiometabolic risk factors and increases the risk of SLD decompensation. The term nonalcoholic steatohepatitis (NASH), according to the new nomenclature, has been replaced by the term metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). The adoption of the new nomenclature should help to increase awareness about the disease, its course and outcomes, as well as improve the quality of diagnosis and treatment.

Keywords: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, steatotic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, metabolic associated fatty liver disease, steatohepatitis, steatosis, non-alcoholic fatty liver disease

For citation: Pavlov ChS, Teplyuk DA, Lazebnik LB, Ametov AS, Pashkova EYu, Sorokoletov SM, Uspenskiy YuP, Turkina SV, Ponomarenko EV, Maslakov AS. The clinician's view on the advantages and contradictions of the new nomenclature of steatotic liver disease: A review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(4):429–435. DOI: 10.26442/00403660.2024.04.202747

Введение

Актуальность изучения неалкогольной жировой болезни печени (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD)/метаболически-ассоциированной жировой болезни печени (metabolic associated fatty liver disease – MAFLD) или, согласно последнему пересмотру номенклатуры, «ассоциированной с метаболической дисфункцией стеатозной болезни печени (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease – MASLD)» определяется высоким уровнем распространенности и значимостью исходов. Распространенность данной нозологии в общей популяции в мире достигает 33,0% [1–6], заболевание выявляется во всех возрастных группах, у лиц с ожирением частота встречаемости составляет 62–93%. В Российской Федерации это заболевание занимает лидирующую позицию в структуре заболеваний внутренних органов, в 2007 г. его распространенность у пациентов амбулаторных лечебно-профи-

лактических учреждений составляла 27%, а в 2015 г. – уже 37,3% [1]. У 90% пациентов с NAFLD имеется один компонент метаболического синдрома (МС) и более, у 30% – все составляющие МС. Данная нозологическая форма болезни представляется фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы [6–8]. Частота NAFLD среди пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и ожирением составляет 70–100%. С другой стороны, СД 2 или нарушение толерантности к глюкозе выявляют у 10–75% больных NAFLD, ожирение – у 30–100%, гипертриглицеридемию – у 20–92% [1]. По результатам метаанализа 129 исследований пациентов с MASLD авторы выявили значительное увеличение риска сердечно-сосудистых исходов (отношение рисков – ОР 1,43, 95% доверительный интервал – ДИ 1,27–1,60; $p < 0,01$), артериальной гипертензии (ОР 1,75, 95% ДИ 1,46–2,08; $p < 0,01$), СД (ОР 2,56, 95% ДИ 2,10–3,13; $p < 0,01$), нарушения толерантности к глюкозе и гипергликемии (ОР 1,69,

Информация об авторах / Information about the authors

Успенский Юрий Павлович – д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»

Туркина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолГМУ

Маслаков Александр Сергеевич – мед. менеджер ООО «Опелла Хелскеа»

Yury P. Uspenskiy. ORCID: 0000-0001-6434-1267

Svetlana V. Turkina. ORCID: 0000-0002-8844-2465

Aleksandr S. Maslakov. ORCID: 0000-0003-1676-3128

95% ДИ 1,22–2,35; $p < 0,01$), МС (ОР 2,57, 95% ДИ 1,13–5,85; $p = 0,02$), хронического заболевания почек (ОР 1,38, 95% ДИ 1,27–1,50; $p < 0,01$), а также всех видов онкологии (ОР 1,54, 95% ДИ 1,35–1,76; $p < 0,01$) [9]. Ожирение и MASLD признаны факторами риска гепатоцеллюлярной карциномы, и результаты недавно опубликованных метаанализов показали связь между MASLD и внутривенной холангиокарциномой [10]. Данная группа пациентов имеет высокий риск развития рака внепеченочной локализации [11]. Анализ в подгруппах показал, что у пациентов с прогрессирующим течением MASLD (ОР 3,60, 95% ДИ 2,10–6,18; $p < 0,01$) отмечается более высокий риск возникновения СД, чем у пациентов с MASLD меньшей степени тяжести (ОР 1,63, 95% ДИ 1,0–2,45; $p = 0,02$) [9]. Ухудшение когнитивных функций при MASLD приводит к снижению концентрации внимания, скорости обработки информации и памяти, развитию сонливости, а также к тревоге и депрессии [12].

Эволюция номенклатуры

Первые описания накопления липидов в гепатоцитах у лиц, потребляющих излишнее количество алкогольных напитков, датируются XIX в., а термин «жирная печень» впервые использован в 1836 г. В 1839 г. предположено, что накопление жира в печени может являться причиной развития цирроза [13]. Через 40 лет отмечена более высокая частота жировой дегенерации печени у пациентов с СД и ожирением [13, 14], однако сходство гистопатологических изменений печени у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, и у больных с ожирением и/или СД описано гораздо позже – в 1950–1970 гг. [13]. Термины NAFLD и «неалкогольный стеатогепатит (nonalcoholic steatohepatitis – NASH)» для описания прогрессирующей формы жировой болезни печени, гистологически сходной с алкогольным стеатогепатитом, но отмечаемой у пациентов, которые не злоупотребляли алкоголем, предложено использовать в 1980 г. [3, 15]. Стеатоз печени описан как начальная стадия с последующим развитием NASH, фиброза и неблагоприятных исходов: сердечно-сосудистых событий, цирроза или гепатоцеллюлярной карциномы, однако переход стеатоза в NASH не всегда наблюдается. В связи с этим диагноз NASH имеет важное прогностическое значение. В последующие 40 лет присутствие в определении «неалкогольная» подчеркивало этот признак как ведущий [16]. Диагностика данной нозологии основывалась на исключении других возможных причин стеатоза. Наряду с наличием избыточного количества липидов в печени критериями постановки диагноза являлись отсутствие в анамнезе хронического употребления алкоголя в токсичных дозах, а также исключение других причин жировой инфильтрации печени: гепатотропные вирусы, генетически детерминированные заболевания, лекарственно-индуцированное повреждение печени (drug-induced liver injury – DILI) и др. [1, 3, 17].

В период с 2002 по 2017 г. нашел распространение диагностический подход (диагноз путем исключения), основанный на использовании критериев исключения. Со временем эксперты начали обосновывать необходимость использования набора критериев для подтверждения данного диагноза. Предложенный подход основывался на том факте, что NAFLD является главным образом следствием системной метаболической дисфункции, в частности наличия МС [1, 3, 18–21]. Другим обстоятельством, которое необходимо учитывать при обсуждении данной нозологии, представляется многофакторность этиопатогенеза, который включает особенности питания и потребления алкоголя, нарушение целостности кишечного барьера и особенности микробиоты

кишечника, дисфункцию субклеточных структур (митохондрий, эндоплазматического ретикулума), а также нарушение обмена веществ и/или гормональные расстройства [20, 22–27]. Выдвинуты предложения по изменению термина NAFLD с заменой определения «неалкогольная» на один из вариантов, указывающих на основной вклад в поражение печени одного из перечисленных факторов патогенеза [28, 29]. В ходе международного обсуждения 2020 г. с участием экспертов из 22 стран достигнут консенсус по пересмотру определения NAFLD. По результатам пересмотра выдвинуто предложение об изменении номенклатуры и введении нового термина MAFLD вместо NAFLD, а также об изменении критериев диагностики, принимая во внимание важность метаболических факторов [30]. Указанные изменения должны были способствовать четкой оценке вклада этиологических факторов в поражении печени (особенности питания, потребление алкоголя, микробиота, генетика, эпигенетика и отдельные метаболические дисбалансы). Возникла необходимость деления пациентов на подгруппы в зависимости от основного фактора патогенеза, что важно для более корректной диагностики и лечения [13, 31].

Условиями постановки диагноза MAFLD согласно новой номенклатуре являлось наличие доказанного стеатоза печени (определенное методами визуализации, серологическим или гистологическим исследованием) [17] в сочетании с избыточной массой тела/ожирением или с СД 2. У пациента с нормальной массой тела и без СД 2 стеатоз печени должен сочетаться с наличием двух и более признаков метаболической дисфункции:

- окружность талии ≥ 102 см для мужчин белой расы, ≥ 88 см – для женщин белой расы (или ≥ 90 см – для мужчин азиатской расы, ≥ 80 см – для женщин азиатской расы);
- артериальное давление (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии;
- уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) или проводимая гиполипидемическая терапия;
- уровень холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ≤ 1 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин, $\leq 1,3$ ммоль/л – для женщин (50 мг/дл) или проводимая гиполипидемическая терапия;
- предиабет (сывороточный уровень глюкозы натощак 5,6–6,9 ммоль/л [100–125 мг/дл], или через 2 ч после нагрузки глюкозой 7,8–11 ммоль/л [140–199 мг/дл], или уровень гликированного гемоглобина – HbA_{1c} 5,7–6,4% [39–47 ммоль/моль]);
- индекс инсулинорезистентности (согласно гомеостатической модели оценки резистентности к инсулину – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – HOMA-IR) $\geq 2,5$;
- уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) > 2 мг/л [30, 32].

Важной особенностью MAFLD представляется исключение факта злоупотребления гепатотоксичными дозами алкоголя, а также других этиологических вариантов хронических заболеваний печени. Простой стеатоз и NASH согласно новой номенклатуре не являлись двумя различными формами заболевания, а рассматривались как единый патологический процесс, тяжесть которого зависит от активности воспаления и стадии фиброза печени [30].

Последние изменения номенклатуры

Основными ограничениями терминов NAFLD и NASH признаны зависимость от необходимости формулировки диагноза путем исключения и использование потенциаль-

но стигматизирующих формулировок [33]. Необходимо отметить, что и у нового термина MAFLD также имеется ряд недостатков. Предпосылкой к очередному этапу пересмотра терминов послужило, в частности, отсутствие учета роли алкоголя, который ускоряет течение заболевания [34], использование в качестве критериев постановки диагноза НОМА-IR и вЧСРБ, которые часто не оцениваются в рутинной клинической практике, и отсутствие включения пациентов с нормальным индексом массы тела (ИМТ) [32]. Цель пересмотра сформулирована как повышение осведомленности медицинских работников, общества и пациентов о заболевании, его течении, лечении и исходах; борьба со стигматизацией: акцент на исходном кардио-метаболическом этиологическом факторе. Планируются более четкая оценка факторов риска прогрессирования заболевания, валидация неинвазивной диагностики заболевания, опосредованное положительное влияние на поиск новых лекарственных препаратов и возможность осуществлять персонализированную медицинскую помощь данной группе больных [34].

В июне 2023 г. Европейской ассоциацией по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver – EASL) в рамках очередного конгресса [35] и в сентябре 2023 г. во время саммита, посвященного обновлению номенклатуры NAFLD/MAFLD, обсуждены принципы применения новых терминов [34]. Всего в обсуждениях приняли участие 236 экспертов из 56 стран [33]. В состав Рабочего комитета входили 34 эксперта из 7 научных сообществ, а также организаций по защите прав пациентов, отобранные с учетом численности сообществ или организаций (EASL – 29%, Американская ассоциация исследований заболеваний печени – 27%, Азиатско-Тихоокеанская ассоциация изучения печени – 13%, Латиноамериканская ассоциация по изучению печени – 12%, другие сообщества – 7%, организации по защите прав пациентов – 11%) и разделенные на 6 рабочих групп. Каждая группа рассматривала конкретный вопрос, а проекты решений в дальнейшем оценивали на основании комментариев (около 3 тыс.) в ходе четырех раундов с двумя личными встречами. Процесс пересмотра номенклатуры с использованием метода Дельфийского консенсуса, а также гибридных встреч для обеспечения точности и достоверности длился в течение 3,5 года [34]. В ходе обсуждений 61 и 66% респондентов соответственно сочли, что термины «неалкогольная» и «жировая» являются стигматизирующими [33].

Согласно принятой номенклатуре введен термин «стеатозная болезнь печени (steatotic liver disease – SLD)»; стеатоз подтверждается визуализирующими методами или биопсией, который, в свою очередь, включает MASLD и SLD, при которой метаболическая дисфункция (metabolic dysfunction – Met) сочетается с алкогольной болезнью печени (alcoholic liver disease – ALD) – MetALD. При диагностике MetALD принимается во внимание количество потребляемого этилового спирта, диапазон для которого при данном диагнозе составляет 140–210 г в неделю (20–50 г/сут) для женщин и 350–420 г в неделю (30–60 г/сут) – для мужчин. При потреблении 140 г в неделю (20 г/сут) женщинами и 350 г в неделю (30 г/сут) – мужчинами ставится диагноз MetALD с преимущественным вкладом MASLD, а при потреблении 210 г в неделю (50 г/сут) женщинами и 420 г в неделю (60 г/сут) мужчинами – MetALD с преимущественным вкладом ALD. Наряду с указанными формами существуют ALD, SLD специфической этиологии (DILI, обусловленная моногенными заболеваниями, например, дефицит лизосомальной липазы, болезнь Вильсона, гипобеталипопро-

теинемия, врожденные нарушения метаболизма и др.), SLD смешанной этиологии (включая вирус гепатита С, нарушение питания, целиакию), а также SLD неустановленной этиологии. В соответствии с новыми подходами к диагностике основным принципом определения формы SLD является наличие или отсутствие кардиометаболического критерия [17, 33, 34]. К кардиометаболическим критериям для взрослых пациентов относятся:

- ИМТ ≥ 25 кг/м² (23 кг/м² для представителей азиатской расы), или окружность талии >94 см для мужчин, 80 см – для женщин, или значения этих показателей, скорректированные по расе/национальности;
 - сывороточный уровень глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл), или через 2 ч после нагрузки глюкозой $\geq 7,8$ ммоль/л (≥ 140 мг/дл), или уровень HbA_{1c} $\geq 5,7\%$ (39 ммоль/моль), или СД 2, или проводимая терапия СД 2;
 - АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. или проводимая антигипертензивная терапия;
 - плазменный уровень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) или проводимая гиполипидемическая терапия;
 - плазменный уровень ХС ЛПВП ≤ 1 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин, $\leq 1,3$ ммоль/л для женщин (50 мг/дл) или проводимая гиполипидемическая терапия [17, 33, 34].
- К кардиометаболическим критериям для детей относятся:
- ИМТ ≥ 85 процентиля в соответствии с возрастом/полем (z-показатель для ИМТ $\geq +1$), или окружность талии > 95 процентиля, или значения этих показателей, скорректированные по расе/национальности;
 - сывороточный уровень глюкозы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл), или сывороточный уровень глюкозы $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл), или через 2 ч после нагрузки глюкозой $\geq 7,8$ ммоль/л (140 мг/дл), или уровень HbA_{1c} $5,7\%$ (39 ммоль/л), или уже диагностированный/лечимый СД 2, или проводимая терапия СД 2;
 - АД ≥ 95 процентиля в возрасте <13 лет или ≥ 130 мм рт. ст. (в зависимости от того, что ниже), в возрасте ≥ 13 лет – 130 мм рт. ст. или проводимая антигипертензивная терапия;
 - плазменный уровень ТГ $\geq 1,15$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл) в возрасте <10 лет, $\geq 1,7$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл) в возрасте ≥ 10 лет или проводимая гиполипидемическая терапия;
 - плазменный уровень ХС ЛПВП ≤ 1 ммоль/л (≤ 40 мг/дл) или проводимая гиполипидемическая терапия [17, 33, 34].

При наличии у пациента хотя бы одного из кардио-метаболических критериев и отсутствии других причин стеатоза ставится диагноз MASLD, при наличии других причин стеатоза – диагноз MetALD (при употреблении повышенных доз алкоголя) или MASLD другой смешанной этиологии. При отсутствии кардиометаболических критериев и наличии других причин стеатоза ставится диагноз SLD другой этиологии (например, ALD, DILI, моногенных заболеваний и др.), а при отсутствии других причин стеатоза – диагноз криптогенной SLD [17, 33, 34]. Вместо термина NASH вводится определение «ассоциированный с метаболической дисфункцией стеатогепатит (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis – MASH)» [36].

Первый опыт применения новой номенклатуры

В кросс-секционном исследовании, проведенном в 2017–2020 гг. в США с участием взрослых добровольцев ($n=3173$), оценили эпидемиологию SLD в соответствии

с новой классификацией. Стеатоз печени подтверждали методом вибрационной транзитной эластографии. SLD присутствовала у 42,1% включенных участников. Среди лиц с SLD метаболическую дисфункцию определили у 99,4%. При этом у 89,4, 7,7, 2,4, 0,4 и 0,1% диагностировали MASLD, MetALD, смешанную форму MASLD с наличием вирусной этиологии, ALD (значительное употребление алкоголя без метаболических нарушений) и криптогенную SLD соответственно. Ни у одного пациента без метаболической дисфункции не выявили значительного фиброза печени, который наблюдали у 15,2, 9,5 и 19,5% пациентов с MASLD, MetALD и смешанной формой MASLD с наличием вирусной этиологии соответственно. Исследователи заключили, что согласно критериям консенсуса примерно у 90% взрослого населения США может диагностироваться метаболическая дисфункция. Обнаружена высокая степень соответствия между MASLD и ранее предложенным определением MAFLD. Авторы пришли к выводу, что метаболическая дисфункция присутствует почти у всех пациентов с SLD в США. Изменение диагностических критериев существенно не повлияло на оценку распространенности заболевания [37].

С началом применения новой номенклатуры стал актуален вопрос о возможности интерпретации литературных данных из медицинских источников, в которых используются старые подходы к классификации. В ходе сравнительного анализа исследований с участием 1016 добровольцев без клинических симптомов поражения печени у 27,3% определили стеатоз печени по данным методов визуализации. Распространенность NAFLD, MAFLD и MASLD составила 25,7, 26,7 и 25,9% соответственно, а 89,2% пациентов соответствовали всем трем определениям. Таким образом, показана высокая частота совпадения диагнозов, отвечающих критериям трех различных классификаций [36]. Кроме того, в другом сравнительном исследовании, имеющем целью валидацию диагностических критериев (биомаркеров), установлено, что данные, полученные для NAFLD, действительны и для MASLD, и изменение номенклатуры не повлияло на результаты диагностической точности биомаркеров [36].

В ходе очередного исследования проведен анализ в когорте индийских пациентов с NAFLD ($n=1643$), из которых 170 больных имели ИМТ <23 кг/м². При указанном значении ИМТ пациентов определяли как худощавых, в то время как окружность талии >80 для мужчин и >90 см для женщин считали признаком ожирения по висцеральному типу. Из этих 170 пациентов 83,5% соответствовали определению MASLD, тогда как только 49,4% пациентов удовлетворяли критериям MAFLD с оговоркой, что данные по HOMA-IR являлись доступными только для 12,4% пациентов, тогда как данные по HbA_{1c} оказались недоступны ни для одного из пациентов. Двадцать восемь (16,5%) худощавых пациентов, не соответствующих критериям MASLD, вероятно, следовало отнести к группе больных с криптогенной SLD в соответствии с новой номенклатурой, поскольку DILI, хронический вирусный гепатит, недостаточность питания, целиакия и болезнь Вильсона у этих пациентов исключены, а другие моногенные нарушения специально не определяли. Однако вероятность этих нозологических форм болезни печени оценена как крайне маловероятная, учитывая клинические и биохимические показатели у этих пациентов. Исследователи заключили, что новая номенклатура/критерии MASLD и SLD более применимы к худощавым пациентам с NAFLD, чем ранее предложенные критерии MAFLD [32].

В ряде исследований проведен анализ влияния злоупотребления алкоголем на течение и исходы SLD. С целью оценки различий уровня смертности от всех причин среди пациентов с различными формами SLD проведено исследование NHANES III, в котором приняли участие 19 296 взрослых субъектов. Среди этих участников M. Li и соавт. (2023 г.) проанализировали данные 7980 лиц, из них у 22,2% диагностировали SLD. Среди включенных пациентов у 1437 диагностировали MASLD, у 170 – MetALD и у 66 человек – ALD с метаболической дисфункцией. У остальных участников диагностировали стеатоз, не связанный с MASLD. В течение медианного времени наблюдения 26,8 года умерли 2523 пациента. После поправки на демографические факторы установили, что ОР смертности от всех причин для пациентов с MASLD составило 1,234 (95% ДИ 1,118–1,362), для больных MetALD – 1,690 (95% ДИ 1,213–2,355), а для ALD с метаболической дисфункцией – 1,995 (95% ДИ 1,275–3,121). Пациенты с этими формами SLD имели более высокий риск смертности от всех причин по сравнению с пациентами без стеатоза печени. После поправки на демографические и другие значимые факторы, влияющие на смертность от всех причин, статистически значимый вклад зафиксирован только для MetALD (ОР 1,368, 95% ДИ 1,019–1,838) и ALD с метаболической дисфункцией (ОР 1,774, 95% ДИ 1,172–2,685) [38]. В ходе другого исследования также подтвердили, что потребление алкоголя взаимодействует с кардиометаболическими факторами риска и увеличивает риск декомпенсации SLD [36].

Обсуждение

Подводя первые итоги применения новой номенклатуры SLD, предложенной группой экспертов из международных ассоциаций по изучению печени, необходимо подчеркнуть, что удалось снять с повестки обсуждения основные противоречия использования терминов и подтвердить обоснованность отказа от применения названия «неалкогольная» в пользу «жировая» в текущей версии названия заболевания. Определение «ассоциированная с метаболической дисфункцией» закреплено в перечне терминов, в то время как определение «жировая» заменено на «стеатозная». Из сравнительного анализа использования предшествующей и последней принятой номенклатур следует, что основным изменением являлось то, что избыточная масса тела/ожирение и СД 2 не оцениваются отдельно, а относятся к кардиометаболическим критериям наряду с окружностью талии, уровнем глюкозы натощак или через 2 ч после приема пищи, уровнем HbA_{1c}, АД, уровнями ТГ, ХС ЛПВП, наряду с проводимой терапией данных состояний или заболеваний. В то же время HOMA-IR и vчСРБ из списка критериев исключены. Для постановки диагноза MASLD необходимо подтверждение стеатоза печени и одного из кардиометаболических критериев. Данное изменение позволило обосновать расширение диагностических критериев включения для ряда пациентов без СД 2 с SLD и нормальным ИМТ, не отвечающих двум или более метаболическим показателям. Особое внимание уделено формированию отдельной группы пациентов, злоупотребляющих алкоголем, а также установлению количественных границ для употребляемого алкоголя. Указанное изменение имеет важное клиническое значение в связи со значительным вкладом алкоголя в течение и исходы SLD, который должным образом не учитывался предшествующей номенклатурой.

Таким образом, можно сделать вывод, что принятие новой номенклатуры SLD будет способствовать дальнейшему

изучению патогенеза поражения печени, улучшит качество диагностики и лечения пациентов, а широкое обсуждение, несомненно, повысит осведомленность медицинских работников и общества о заболевании и его течении.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи. Елизавета Пономаренко и Александр Маслаков являются сотрудниками компании ООО «Опелла Хелскеа». Материал подготовлен при участии ООО «Статэндокс».

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests. Elizaveta Ponomarenko and Aleksandr Maslakov are employees of Opella Healthcare LLC. The manuscript was prepared with the participation of Statendox LLC.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все

авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании ООО «Опелла Хелскеа». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This work was supported by Opella Healthcare LLC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Список сокращений

АД – артериальное давление
вЧСРБ – высокочувствительный С-реактивный белок
ДИ – доверительный интервал
ИМТ – индекс массы тела
ЛПВП – липопротеины высокой плотности
МС – метаболический синдром
ОР – отношение рисков
СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
ТГ – триглицериды
ХС – холестерин
ALD (alcoholic liver disease) – алкогольная болезнь печени
DILI (drug-induced liver injury) – лекарственно-индуцированное повреждение печени
EASL (European Association for the Study of the Liver) – Европейская ассоциация по изучению болезней печени

HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности
MAFLD (metabolic associated fatty liver disease) – метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени
MASLD (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease) – ассоциированная с метаболической дисфункцией стеатозная болезнь печени
Met (metabolic dysfunction) – метаболическая дисфункция
MetALD – метаболическая дисфункция в сочетании с алкогольной болезнью печени
NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) – неалкогольная жировая болезнь печени
NASH (nonalcoholic steatohepatitis) – неалкогольный стеатогепатит
SLD (steatotic liver disease) – стеатозная болезнь печени

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых. Клинические рекомендации. 2022. Режим доступа: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/748>. Ссылка активна на 19.12.2023 [Non-alcoholic fatty liver disease in adults. Clinical recommendations. 2022 (in Russian)]. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/748_1 Accessed: 19.12.2023.
2. Backer S, Khanna D. The Lasting Effects of COVID-19 on the Progression of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Cureus*. 2023;15(9):45231. DOI:10.7759/cureus.45231
3. Chan W-K, Chuah K-H, Rajaram B, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): A state-of-the-art review. *J Obes Metab Syndr*. 2023;32(3):197-213. DOI:10.7570/jomes23052
4. Eskridge W, Cryer D, Gastaldelli A, Malhi H. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: The patient and physician perspective. *J Clin Med*. 2023;12(19):6216. DOI:10.3390/jcm12196216
5. Lai J, Luo L, Feng X, et al. Alterations in circulating bile acids in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Biomolecules*. 2023;13(9):1356. DOI:10.3390/biom13091356
6. Mellekjær A, Kjær M, Grønbaek H, Thomsen K. Management of cardiovascular risk in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Eur J Intern Med*. 2023;S0953-6205(23)00409-0. DOI:10.1016/j.ejim.2023.11.012
7. Platek A, Szymanska A. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease as a cardiovascular risk factor. *Clin Exp Hepatol*. 2023;9(3):187-92. DOI:10.5114/ceh.2023.130744
8. Yanai H, Adachi H, Hakoshima M, et al. Metabolic-dysfunction-associated steatotic liver disease – its pathophysiology, association with atherosclerosis and cardiovascular disease, and treatments. *Int J Mol Sci*. 2023;24(20):15473. DOI:10.3390/ijms242015473
9. Chan K, Ong E, Chung C, et al. Longitudinal outcomes associated with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A meta-analysis of 129 studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22(3):488-98.e14. DOI:10.1016/j.cgh.2023.09.018
10. Takahashi Y, Dungubat E, Kusano H, Fukusato T. Pathology and pathogenesis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease-associated hepatic tumors. *Biomedicines*. 2023;11(10):2761. DOI:10.3390/biomedicines11102761
11. Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) как фактор риска развития злокачественных новообразований. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;3:120-7 [Krolevets TS, Livzan MA. Metabolic-associated fatty liver disease (NAFLD) as a cancer risk factor. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;3:120-7 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-211-3-120-127
12. Meroni M, Longo M, Paolini E, Dongiovanni P. A narrative review about cognitive impairment in metabolic Dysfunction-Associated liver disease (MASLD): Another matter to face through a holistic approach. *J Adv Res*. 2024;S2090-1232(24)00069-9. DOI:10.1016/j.jare.2024.02.007
13. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени – заболевание XXI века. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):325-32 [Maev IV, Andreev DN, Kucheryavyy YA. Metabolically associated fatty liver disease – a disease of the 21st century: A review. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):325-32 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2022.5.201532
14. Connor C. Fatty infiltration of the liver and the development of cirrhosis in diabetes and chronic alcoholism. *Am J Pathol*. 1938;14(3):347-64.9.
15. Ludwig J, Viggiano T, McGill D, Oh B. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. 1980;55(7):434-8.

16. Fouad Y, Waked I, Bollipo S, et al. What's in a name? Renaming "NAFLD" to "MAFLD". *Liver Int.* 2020;40(6):1254-61. DOI:10.1111/liv.14478
17. Kim G-A, Moon J, Kim W. Critical appraisal of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Implication of Janus-faced modernity. *Clin Mol Hepatol.* 2023;29(4):831-43. DOI:10.3350/cmh.2023.0277
18. Rao G, Peng X, Li X, et al. Unmasking the enigma of lipid metabolism in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: from mechanism to the clinic. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1294267. DOI:10.3389/fmed.2023.1294267
19. Lim S, Kim J-W, Targher G. Links between metabolic syndrome and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Trends Endocrinol Metab.* 2021;32(7):500-14. DOI:10.1016/j.tem.2021.04.008
20. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis E. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism.* 2016;65(8):1038-48. DOI:10.1016/j.metabol.2015.12.012
21. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53(2):372-84. DOI:10.1016/j.jhep.2010.04.008
22. Hutchison A, Tavaglione F, Romeo S, Charlton M. Endocrine aspects of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Beyond insulin resistance. *J Hepatol.* 2023;79(6):1524-41. DOI:10.1016/j.jhep.2023.08.030
23. Shin S, Kim J, Lee J, et al. Mitochondrial quality control: its role in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Obes Metab Syndr.* 2023;32(4):289-302. DOI:10.7570/jomes23054
24. Venkatesan N, Doskey L, Malhi H. The role of endoplasmic reticulum in lipotoxicity during metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) pathogenesis. *Am J Pathol.* 2023;193(12):1887-99. DOI:10.1016/j.ajpath.2023.08.007
25. Vesković M, Šutulović N, Hrnčić D, et al. The interconnection between hepatic insulin resistance and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease – the transition from an adipocentric to liver-centric approach. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(11):9084-102. DOI:10.3390/cimb45110570
26. Zhu B, Wei Y, Zhang M, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: ferroptosis related mechanisms and potential drugs. *Front Pharmacol.* 2023;14:1286449. DOI:10.3389/fphar.2023.1286449
27. Ziamanesh F, Mohammadi M, Ebrahimpour S, et al. Unraveling the link between insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease (or metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease): A narrative review. *J Diabetes Metab Disord.* 2023;22(2):1083-94. DOI:10.1007/s40200-023-01293-3
28. Bellentani S, Tiribelli C. Is it time to change NAFLD and NASH nomenclature? *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(8):547-8. DOI:10.1016/S2468-1253(17)30146-2
29. Loria P, Lonardo A, Carulli N. Should nonalcoholic fatty liver disease be renamed? *Dig Dis.* 2005;23(1):72-82. DOI:10.1159/000084728
30. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-9. DOI:10.1016/j.jhep.2020.03.039
31. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени. *Доктор.Ру.* 2021;20(4):33-9 [Cukanov VV, Vasyutin AV, Tonkih YL. New aspects of non-alcoholic fatty liver disease. *Doktor.Ru.* 2021;20(4):33-9 (in Russian)]. DOI:10.31550/1727-2378-2021-20-4-33-39
32. De A, Bhagat N, Mehta M, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) definition is better than MAFLD criteria for lean patients with NAFLD. *J Hepatol.* 2024;80(2):e61-2. DOI:10.1016/j.jhep.2023.07.031
33. Rinella M, Lazarus J, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023;78(6):1966-86. DOI:10.1097/HEP.0000000000000520
34. EASL SLD Summit 2023. EASL-The Home of Hepatology. Available at: <https://easl.eu/event/easl-sld-summit-2023/abstract-bursaries/> Accessed: 19.12.2023.
35. EASL Congress 2023. EASL-The Home of Hepatology. Available at: <https://easl.eu/event/easl-congress-2023/> Accessed: 19.12.2023.
36. AASLD. New MASLD Nomenclature. Available at: <https://www.aasld.org/new-masld-nomenclature>. Accessed: 19.12.2023.
37. Ciardullo S, Carbone M, Invernizzi P, Perseghin G. Exploring the landscape of steatotic liver disease in the general US population. *Liver Int.* 2023;43(11):2425-33. DOI:10.1111/liv.15695
38. Li M, Xie W. Are there all-cause mortality differences between metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease subtypes? *J Hepatol.* 2023;S0168-8278(23)04989-9. DOI:10.1016/j.jhep.2023.07.012

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.04.2024



OMNIDOCTOR.RU