

Стеатогепатиты смешанного генеза: больше вопросов, чем ответов (Часть 1)

К.Л. Райхельсон, Э.А. Кондрашина, Е.В. Пазенко

Научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Термин «стеатогепатит» (СГ) применяется для гетерогенной группы заболеваний различной этиологии, характеризующихся сходной морфологической картиной. Ранее диагноз неалкогольной жировой болезни печени подразумевал исключение других причин СГ, в последние годы предполагается возможность комбинации различных этиологических вариантов СГ. В обзоре рассмотрены терминологические, эпидемиологические и патогенетические аспекты наиболее частого сочетания – метаболического и алкогольного генеза, вопросы взаимного влияния этиопатогенетических факторов и выявления преобладающего процесса. Подробно обсуждаются вопросы существующей и перспективной патогенетической и симптоматической терапии. Основой лечения СГ является устранение известных причинных факторов и модификация образа жизни, в терапии в настоящее время следует использовать препараты, доказавшие эффективность при отдельных вариантах СГ, и симптоматическую терапию.

Ключевые слова: стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени, адеметионин.

Для цитирования: Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А., Пазенко Е.В. Стеатогепатиты смешанного генеза: больше вопросов, чем ответов (Часть 1). Терапевтический архив. 2020; 92 (12): 91–96. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200470

Mixed steatohepatitis: more questions than answers (Part 1)

K.L. Raikhelson, E.A. Kondrashina, E.V. Pazenko

Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

The term "steatohepatitis" is used for a heterogeneous group of diseases of various etiologies, characterized by a similar morphological picture. Earlier the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease implied the exclusion of other causes of steatohepatitis, in recent years it has been suggested that a combination of various etiological variants of steatohepatitis is possible. The review considers the terminological, epidemiological and pathogenetic aspects of the most common combination: metabolic and alcoholic genesis, the issues of the mutual influence of etiopathogenetic factors and the identification of the predominant process. Issues of existing and prospective pathogenetic and symptomatic therapy are discussed in detail. Treatment of steatohepatitis is based on the elimination of known causal factors and lifestyle modification; therapy includes medications, that have been proven to be effective in certain types of steatohepatitis and symptomatic therapy as well.

Keywords: steatohepatitis, non-alcoholic fatty liver disease, drug-induced liver injury, alcoholic liver disease, ademetionine.

For citation: Raikhelson K.L., Kondrashina E.A., Pazenko E.V. Mixed steatohepatitis: more questions than answers (Part 1). Therapeutic Archive. 2020; 92 (12): 91–96. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200470

АБП – алкогольная болезнь печени
АСГ – алкогольный стеатогепатит
ИМТ – индекс массы тела
КИ – клиническое исследование

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
СГ – стеатогепатит

Термин «стеатогепатит» (СГ) употребляется для обозначения гетерогенной группы болезней печени, которые, несмотря на схожую гистологическую картину, имеют различное происхождение. С морфологическими признаками СГ могут протекать неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и алкогольная болезнь печени (АБП), отдельные фенотипы лекарственных поражений печени, наследственные болезни и ряд других состояний [1]. СГ – наиболее распространенное хроническое заболевание печени [1–3]. У пациента часто одновременно присутствуют несколько взаимодополняющих этиологических факторов. В таких случаях возникают затруднения в формулировке диагноза, дифференциации патологических процессов и подборе терапии. При комбинации причины СГ оказывают синергический эффект, ускоряют прогрессирование и ухудшают прогноз заболевания [4]. Рассмотрим сочетание наиболее частых вариантов СГ – метаболического и алкогольного.

Эпидемиология и терминология

НАЖБП выявляется у 25% населения мира [5], и ее высокая распространенность определяет частое развитие заболеваний печени смешанного генеза.

Предложенные в 1980-х гг. названия НАЖБП и «неалкогольный стеатогепатит» (НАСГ) [6] и их критерии [7] подразумевали строгое исключение алкогольного фактора. С улучшением понимания природы заболевания появилось осознание возможности смешанного генеза СГ. В 2020 г. предложено выделить новую нозологическую форму – жировую болезнь печени, ассоциированную с метаболической дисфункцией (metabolic dysfunction associated fatty liver disease) [8].

В совместных рекомендациях нескольких европейских врачебных ассоциаций, посвященных НАЖБП (EASL–EASD–EASO, 2016) [1], рекомендуется рассматривать другие причины СГ как сопутствующие заболевания и всегда учитывать взаимодействие алкоголя с метаболическими факторами. В литературе встречается термин «как алко-

гольный, так и неалкогольный СГ» [9]. Другие авторы используют термин «комбинированный алкогольный и неалкогольный СГ» [1]. По традициям русскоязычной медицинской литературы мы предпочитаем говорить о смешанном генезе СГ. Все приведенные формулировки являются не совсем удачными. Они не позволяют различить ведущее и фоновое заболевания, а в практике один из процессов является доминирующим, а второй – кофактором [1, 10].

Достоверные эпидемиологические данные о СГ смешанного генеза отсутствуют. В работах, посвященных СГ различной этиологии, отмечается высокая распространенность их комбинаций. Частота стеатоза печени у итальянцев с ожирением, потреблявших гепатотоксичную дозу алкоголя, составляла 94%, среди лиц без ожирения, потреблявших более 60 г этанола в день, – 46%, у непьющих лиц с ожирением – 76% [11]. В отечественном исследовании среди гастроэнтерологических пациентов, злоупотребляющих алкоголем, в 11% случаев выявлялась и НАЖБП [12].

Некоторые патогенетические параллели

Выявленные в полногеномных исследованиях гены риска НАЖБП [13] значимы для развития и других заболеваний, в первую очередь АБП. Аллель rs738409 гена адипонутрина PNPLA3, исходно обнаруженный как фактор прогрессии НАЖБП, ассоциирован с прогрессией АБП [14]. При различных СГ этот полиморфизм связан с риском развития цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака [15]. Прогрессирование фиброза при АБП ассоциировано с другими генами, изначально также считавшимися факторами прогрессии НАСГ: полиморфизмами rs58542926 гена, кодирующего трансмембранный белок 6 суперсемейства-2 (TM6SF2), и rs641738 гена липофосфатидилинозитацилтрансферазы MBOAT7-TMC4 [16].

Основа развития стеатоза печени – дисбаланс между поступлением жирных кислот (с пищей, в результате липолиза и липогенеза de novo) и их удалением посредством β -окисления или в составе липопротеинов [1, 17]. Усиление синтеза жирных кислот и снижение катаболизма липидов при хроническом потреблении алкоголя связаны с активацией связывающего регуляторный элемент стерола белка 1с (SREBP-1c) и ингибированием 5'-аденозинмонофосфатактивируемой протеинкиназы [18–20]. Схожие нарушения липидного обмена описаны и при НАЖБП, например активация фактора транскрипции SREBP-1c, который участвует в липогенезе de novo [19].

Другой известный фактор в генезе НАЖБП/НАСГ – синтез провоспалительных цитокинов и адипокинов жировой тканью [1]. Хорошо изучен провоспалительный статус и дисбаланс адипокинов у пациентов с ожирением [21]. Но и хроническое потребление алкоголя приводит к адипокиновому дисбалансу, прежде всего через индукцию окислительного стресса в жировой ткани [22].

В гибели клеток печени при НАЖБП и АБП ведущее значение имеют стресс эндоплазматического ретикула, митохондриальная дисфункция и лизосомальная проницаемость, также обсуждается комбинированное действие внутреннего и внешнего сигнальных путей апоптоза. В последнем наибольшее значение придается рецепторам TRAIL-2 [23].

Определяющую роль в прогрессировании СГ имеет ось «кишечник–печень». Активно обсуждается значимость нарушенной проницаемости кишечного барьера, бактериальной транслокации, повышения уровня микробных метаболитов в стимуляции воспаления и фиброза печени [24–26]. При этом кишечные микробные изменения при АБП отличаются от таковых при НАЖБП [25]. Хотя повышение проницаемости кишечника при обоих заболеваниях в итоге приводит к активации клеток Купффера через toll-подобные рецепторы (TLR), в основном TLR4 и TLR9, дальнейшие пути передачи сигналов с TLR, вероятно, разнятся [23, 27].

Вне зависимости от отдельных различий в патогенетических цепях ключевую роль в воспалении при НАСГ и алкогольном СГ (АСГ) играют макрофаги, а в процессах фиброза – звездчатые клетки печени [23].

Взаимодействие этиопатогенетических факторов

Злоупотребление алкоголем негативно влияет на течение СГ у лиц с метаболическим фоном. В американской когорте, включившей 4264 человека со стеатозом печени, общая смертность значительно выше среди участников с чрезмерным потреблением алкоголя в сравнении с умеренно потреблявшими алкоголь, после 5 и 20 лет наблюдения (в среднем). Выявлялась связь чрезмерного потребления алкоголя со смертностью лиц с метаболическим синдромом [28]. В проспективном клиническом исследовании (КИ) эпизодическое злоупотребление алкоголем хотя бы 1 раз в месяц взаимосвязано со значительным прогрессированием фиброза при НАСГ [29].

С другой стороны, имеются данные о протективном влиянии низких доз алкоголя на течение НАЖБП/НАСГ, впервые представленные в 2001 г. J. Dixon и соавт. [30]. С той поры опубликован ряд работ о положительном влиянии низких доз алкоголя на формирование и течение НАЖБП, в части из них приводится гистологическое подтверждение [31, 32].

В КИ, основанном на анализе гистологических данных американской когорты, у умеренно пьющих более низкие шансы иметь диагноз НАСГ и фиброз, чем у непьющих лиц. Вероятность НАСГ снижалась по мере увеличения частоты потребления алкоголя в пределах умеренного диапазона [31].

Метаанализ, включивший 43 175 человек, продемонстрировал, что этанол в дозе менее 40 г/сут обладает протективным эффектом в отношении развития НАЖБП и НАСГ. В случае с НАЖБП этот эффект не зависел от индекса массы тела (ИМТ) и более выражен у женщин [33]. Авторы этого метаанализа [33] провели в дальнейшем менделевское рандомизированное исследование с учетом полиморфизма в гене алкогольдегидрогеназы (ADH1B) в качестве показателя воздействия алкоголя, и оно не доказало положительного влияния умеренного потребления алкоголя на течение НАЖБП [34].

Метаанализ, включивший 16 КИ и 76 608 участников [35], показал редукцию на 22,6% риска развития стеатоза при умеренном потреблении алкоголя, более выраженную у женщин и лиц с повышенным ИМТ, но выявлены отличия в различных гендерных и популяционных этнических группах.

V. Ajmera и соавт. [36], проанализировав 7 наблюдательных КИ, подтвердили отрицательную взаимосвязь между потреблением алкоголя и риском продвинутого течения НАЖБП (НАСГ и фиброз), однако определили методологические недостатки изучавшихся работ, компрометирующие данный вывод.

Сведения об авторах:

Кондрашина Элина Александровна – к.м.н., доц. ORCID: 0000-0002-0142-0264

Пазенко Екатерина Владимировна – мл. науч. сотр. ORCID: 0000-0002-7590-8932

Контактная информация:

Райхельсон Карина Леонидовна – д.м.н., проф. Тел.: +7(911)911-01-43; e-mail: kraikhelson@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8821-6142

Важно отметить, разные авторы используют различные дозы, характеризующие «умеренное потребление», что затрудняет интерпретацию данных.

Протективное влияние умеренного потребления алкоголя на НАЖБП объясняют тем, что оно снижает традиционные факторы риска развития НАЖБП/НАСГ, такие как избыточная масса тела, ожирение [37, 38]. Анализ экспрессии генов показывает ингибирование путей, вовлеченных в иммунный ответ при формировании НАСГ, у потребляющих алкоголь в небольших дозах [39].

Имеются данные, свидетельствующие, что тип потребляемого алкоголя (вино, но не пиво) значим для положительных эффектов умеренного потребления алкоголя [40, 41]. Но к ним следует относиться скептически, так как образ жизни и характер питания весьма различаются у лиц, потребляющих разные алкогольные напитки [41].

Важным вопросом представляется влияние алкоголя на течение уже имеющейся НАЖБП.

У лиц, умеренно потреблявших алкоголь, отмечалась меньшая редукция степени стеатоза и более низкие шансы разрешения НАСГ по сравнению с непьющими [42]. Показано, что умеренное потребление алкоголя связано с более высокой степенью фиброза у пациентов с НАЖБП [43]. Регулярное потребление алкоголя повышает риск развития гепатоцеллюлярного рака при НАЖБП [44]. В большом финском популяционном исследовании (6732 человека) [45] потребление алкоголя в количестве, меньшем признанного гепатотоксичным (50 г/сут), дозозависимо связано с увеличением риска поздних стадий заболевания печени и злокачественных новообразований, хотя снижало частоту сердечно-сосудистых болезней. Потребление 10–19 г/сут алкоголя или 0–9 г/сут напитков, отличающихся от вина, удваивало риск развития прогрессирующего заболевания печени в сравнении с «пожизненными трезвенниками» [45].

Ожирение является одним из важных факторов риска цирроза и рака печени у лиц, злоупотребляющих алкоголем [46].

Дифференциальная диагностика

По классическим представлениям, НАЖБП является «диагнозом исключения», т.е. наличие других этиологий СГ не позволяет поставить этот диагноз. С позиций последних лет правильнее говорить о выявлении преобладающей этиологии СГ при возможности сосуществования фонового заболевания.

В рекомендациях EASL (2016 г.) [1] диагноз НАЖБП устанавливают при исключении вторичных причин и значительного потребления алкоголя (более 30 г/сут для мужчин и 20 г/сут для женщин). Подчеркивается, что потребление алкоголя может спровоцировать развитие НАЖБП у пациентов с метаболическими факторами риска, но влияние последних на развитие стеатоза будет превалировать над алкоголем [1].

Разграничение между неалкогольным и алкогольным СГ в ряде случаев провести сложно. Это связано с вариабельностью гепатотоксичной дозы этанола для разных пациентов. Обычно для оценки влияния алкоголя на пациента используют валидизированные опросники, наиболее популярен AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test) [47]. Повышенная активность γ -глутамилтрансферазы не является специфическим маркером алкогольного поражения, может отсутствовать у пациентов с АСГ, хотя, по отдельным данным, его чувствительность и специфичность при дифференциации АСГ и НАСГ приближается к 80% [48]. Методы оценки потребления алкоголя (такие как дециализированный трансферрин) не позволяют судить о его потенциальном вкладе в поражение печени.

Не потерял своей актуальности коэффициент де Ритиса (отношение активностей аспаргиновой и аланиновой трансаминаз). При АСГ этот коэффициент превышает 2, при НАСГ – менее 1,3 (чувствительность при дифференциации АСГ и НАСГ 75–87%, специфичность 84–94%) [48, 49].

Простым для рутинного использования индексом является ALD/NAFLD index (ANI), основанный на следующих показателях: пол, ИМТ, корпускулярный объем эритроцитов, активность трансаминаз [50]. Его чувствительность в дифференциации АСГ и НАСГ 87%, специфичность 92% [48].

Лечение стеатогепатитов

В настоящее время основные успехи в лечении СГ основаны на исключении или ограничении основного этиологического фактора [1, 51–54]. Если ликвидировать причину невозможно, успешное лечение СГ проблематично.

Убедительно доказано, что модификация образа жизни – главный метод лечения НАЖБП [55]. Снижение массы тела на 10% и более уменьшает воспаление и фиброз в ткани печени [56]. Физические упражнения значительно уменьшают стеатоз [57] и снижают риск прогрессирования НАСГ [58]. Средиземноморская низкоуглеводная диета оказывается более эффективной в сравнении с низкожировой диетой [59] и рекомендуется отечественными и зарубежными профессиональными ассоциациями при НАЖБП/НАСГ [1, 54, 60]. Комплексная модификация образа жизни включает: ограничение энергоценности рациона, коррекцию пропорции основных нутриентов, ограничение потребления фруктозы и алкоголя (суточная доза ниже 30 г для мужчин и ниже 20 г для женщин), повышение физической активности [1] и является эффективной терапией 1-й линии для пациентов с НАЖБП и ранним НАСГ.

Недавно показано, что безопасной дозы алкоголя не существует, а потребление даже 10 г этанола в день увеличивает риск смерти от всех причин [61]. Поэтому модификация образа жизни и питания более безопасна в сравнении с умеренным потреблением алкоголя для профилактики НАЖБП. При НАСГ-циррозе для снижения риска развития рака необходим полный отказ от алкоголя [51–53, 62].

Достаточная и устойчивая потеря веса не может быть достигнута у всех пациентов в силу многих причин, в том числе объективных [63], и многим пациентам требуется фармакологическое лечение НАСГ, которое в настоящее время фактически не разработано. Входящие в ряд зарубежных рекомендаций витамин Е и ниоглитазон показали свою эффективность в небольших, хотя и хорошо спланированных КИ [64, 65], но в связи с недостаточной безопасностью остаются терапией off-label, назначаются только пациентам с прогрессирующим НАСГ ($\geq F2$) и пациентам с ранним НАСГ, но с высоким риском прогрессирования фиброза [1]. Исследования зарегистрированных гепатопротекторов при НАЖБП/НАСГ основаны на суррогатных конечных точках, преимущественно представляют собой наблюдательные, чаще открытые программы, которые не могут считаться надежным доказательством их эффективности. Российские клинические рекомендации допускают назначение при НАЖБП/НАСГ препаратов с мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием, но подчеркивают, что требуется подтверждение их эффективности в многоцентровых КИ с гистологической верификацией [54].

Поиск новых лекарств продолжается. Результаты КИ разрабатываемых препаратов пока кажутся скромными [66, 67], большинству лекарственных средств не удается преодолеть II фазу КИ. На данный момент только для обетихолиевой кислоты показано положительное влияние на фиброз при

НАСГ [68], но высокая частота побочных эффектов (кожный зуд), вероятно, ограничит ее применение. Из последних разочарований: отсутствие позитивных результатов для ингибитора регулирующей сигнал апоптоза киназы-1 селонсертиба, ингибитора каспаз эрикасана, агониста α - и δ -рецепторов пролифераторов пероксисом элафибранора [69–71].

Недостаточно разработана и терапия АБП. Краеугольным камнем считается отказ от алкоголя. Существуют убедительные доказательства того, что прекращение потребления алкоголя на любом этапе течения АБП снижает риски ее прогрессирования и возникновения осложненной цирроза [51–53, 62]. Терапия тяжелого АСГ с высоким риском летальности традиционно включает глюкокортикостероиды, пентоксифиллин, N-ацетилцистеин [51–53, 62], а в последние годы подтверждено позитивное влияние на выживаемость для глюкокортикостероидов, но опровергнуто – для пентоксифиллина [72].

Согласно отечественным рекомендациям, у пациентов с АБП в некротических состояниях можно применять ряд гепатопротективных препаратов [51, 52]. Для большинства из них не проводились исследования с высокой степенью доказательности. Позитивное исключение представляет адеметионин: в рандомизированном КИ убедительно доказано, что пероральный прием адеметионина (Гептрал®) в течение 2 лет повышает выживаемость пациентов с алкогольным циррозом печени при прогностическом классе А и В по сравнению с плацебо [73].

Исследования медикаментозной терапии СГ смешанного генеза фактически отсутствуют, так как обычно в группу исследования входят пациенты с одной причиной СГ, другие же являются критериями исключения. Но некоторые из изучаемых терапевтических агентов положительно влияют на процессы, участвующие в развитии как НАСГ, так и АСГ: измененный метаболизм липидов и апоптоз гепатоцитов, дисфункцию органелл, активацию врожденного иммунитета и звездчатых клеток печени [23]. Теоретически препараты, эффективные при отдельных вариантах СГ, могут иметь положительное влияние на СГ смешанного генеза. Несомненно, рекомендации по модификации образа жизни при НАЖБП должны использоваться и при СГ смешанного генеза. Умеренное потребление алкоголя остается дискуссионным вопросом при НАЖБП, но однозначно не рекомендуется при ее сочетании с АБП.

Отдельная проблема – симптоматическая терапия СГ. Несмотря на расхожее мнение о асимптомности заболеваний печени, ведущей жалобой, негативно влияющей на качество

жизни и физическую активность пациентов с СГ, является слабость/утомляемость [74, 75]. В ряде систематических обзоров и метаанализе, в том числе включавших пациентов с СГ различного генеза, показано, что гепатогенную слабость/утомляемость уменьшает адеметионин (Гептрал®) [76, 77]. Адеметионин – плейотропная молекула, влияющая на многие потенциальные пути формирования СГ (повышает уровень глутатиона, участвует в реакциях липидного обмена, снижает концентрацию фактора некроза опухоли α , ингибирует апоптоз гепатоцитов, подавляет синтез коллагена печеночными звездчатыми клетками) [78], рассматривается как один из перспективных агентов в лечении СГ [79]. Биосинтез адеметионина подавлен при заболеваниях печени вне зависимости от этиологии [80, 81], что позволяет заместительной терапией его препаратами (Гептрал®) обеспечить универсальный патогенетический подход. Результаты КИ демонстрируют улучшение лабораторных показателей и неспецифических симптомов (утомляемость) уже после 7-го дня терапии, ее пролонгирование обеспечивает последующее улучшение [76, 82], а курсы терапии более 1–2 мес при НАСГ способствуют достижению дополнительных клинических эффектов (улучшение липидного спектра, тенденция к нормализации ультрасонографических характеристик печени) и позволяют сохранить эффект не менее 2–3 мес после окончания терапии [83–85]. Учитывая приведенные данные об эффективности препарата Гептрал® при АБП, полагаем, что его длительное курсовое назначение показано и при СГ смешанного генеза.

Заключение

Возможность смешанного генеза следует учитывать при выявлении СГ. Успешное лечение пациентов в этих случаях – нелегкая задача, медикаментозная терапия недостаточно разработана. В настоящее время акцент следует делать на устранение этиопатогенетических факторов и модификацию образа жизни, использовать препараты, доказавшие эффективность при отдельных вариантах СГ, и симптоматическую терапию.

Конфликт интересов. К.Л. Райхельсон является спикером, участником совета экспертов и соисследователем клинических исследований компании ООО «Эбботт Лэбораториз». Э.А. Кондрашина является спикером компании ООО «Эбботт Лэбораториз».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64(6):1388–402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
2. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, et al. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol.* 2016;69(3):718–35. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.011
3. Wandji LCN, Gnemmi V, Mathurin P, Louvet A. Combined alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *JHEP Reports.* 2020;2(3):100101. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100101
4. Franque S, Vonghia L. Pharmacological Treatment for Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Adv Ther.* 2019;36:1052–74. doi: 10.1007/s12325-019-00898-6
5. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431
6. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55:434–8.
7. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of non-alcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology.* 1990;11:74–80.
8. Eslam M, Sanya AJ, George J. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999–2014. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312
9. Becker U, Deis A, Sorensen TI, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology.* 1996;23(5):1025–29. doi: 10.1002/hep.510230513
10. Boyle M, Masson S, Anstee QM. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: Cofactors for progressive fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018;68(2):251–67. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.006

11. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med.* 2000;132(2):112-7. doi: 10.7326/0003-4819-132-2-200001180-00004
12. Маевская М.В., Бакулин И.Г., Чирков А.А. и др. Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016;26(4):24-35 [Maevskaja MV, Bakulin IG, Chirkov AA, et al. Alcohol abuse among gastroenterological patients. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;26(4):24-35 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2016-26-4-24-35
13. Speliotes EK, Yerges-Armstrong LM, Wu J, et al. Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits. *PLoS Genet.* 2011;7(3):e001324. doi: 10.1371/journal.pgen.1001324
14. Chamorro AJ, Torres JL, Mirón-Canelo JA, et al. Systematic review with meta-analysis: the I148M variant of patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene (PNPLA3) is significantly associated with alcoholic liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(6):571-81. doi: 10.1111/apt.12890
15. Yang E, Trepo P, Nahon Q, et al. PNPLA3 and TM6SF2 variants as risk factors of hepatocellular carcinoma across various etiologies and severity of underlying liver diseases. *Int J Cancer.* 2019;144(3):533-44. doi: 10.1002/ijc.31910
16. Buch S, Stickel F, Trepo E, et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. *Nat Genet.* 2015;47(12):1443-8. doi: 10.1038/ng.3417
17. Nassir F, Rector S, Hammoud GM, Ibdah JA. Pathogenesis and prevention of hepatic steatosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;11(3):167-75.
18. Ji C, Chan C, Kaplowitz N. Predominant role of sterol response element binding proteins (SREBP) lipogenic pathways in hepatic steatosis in the murine intragastric ethanol feeding model. *J Hepatol.* 2006;45(5):717-24. doi: 10.1016/j.jhep.2006.05.009
19. Kohjima M, Higuchi N, Kato M, et al. SREBP-1c, regulated by the insulin and AMPK signaling pathways, plays a role in nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Med.* 2008;21(4):507-11.
20. You M, Matsumoto M, Pacold CM, et al. The role of AMP-activated protein kinase in the action of ethanol in the liver. *Gastroenterology.* 2004;127(6):1798-808. doi: 10.1053/j.gastro.2004.09.049
21. Adolph TE, Grandner C, Grabherr F, Tilg H. Adipokines and non-alcoholic fatty liver disease: multiple interactions. *Int J Mol Sci.* 2017;18(8):1649. doi: 10.3390/ijms18081649
22. Tang H, Sebastian BM, Axhemi A, et al. Ethanol-induced oxidative stress via the CYP2E1 pathway disrupts adiponectin secretion from adipocytes. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012;36(2):214-22. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01607.x
23. Greuter T, Gores GJ, Shah VH. Therapeutic opportunities for alcoholic steatohepatitis and nonalcoholic steatohepatitis: exploiting similarities and differences in pathogenesis. *JCI Insight.* 2017;2(17):e95354. doi: 10.1172/jci.insight.95354
24. Bashiardes S, Shapiro H, Rozin S, et al. Molecular Metabolism Non-alcoholic fatty liver and the gut microbiota. *Mol Metabol.* 2016;5(9):782-94. doi: 10.1016/j.molmet.2016.06.003
25. Stärkel P, Leclercq S, de Timary P, Schnabl B. Intestinal dysbiosis and permeability: The yin and yang in alcohol dependence and alcoholic liver disease. *Rev Clin Sci.* 2018;132(2):199-212. doi: 10.1042/CS20171055
26. Rivera CA, Adegboyega P, van Rooijen N, et al. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2007;47(4):571-79. doi: 10.1016/j.jhep.2007.04.019
27. Petrasko J, Csak T, Ganz M, Szabo G. Differences in innate immune signaling between alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(1):93-8. doi: 10.1111/jgh.12020
28. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, et al. Effects of alcohol consumption and metabolic syndrome on mortality in patients with nonalcoholic and alcohol-related fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(8):1625-33. doi: 10.1016/j.cgh.2018.11.033
29. Ekstedt M, Franzén LE, Holmqvist M, et al. Alcohol consumption is associated with progression of hepatic fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(3):366-74. doi: 10.1080/00365520802555991
30. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology.* 2001;121:91-100. doi: 10.1053/gast.2001.25540
31. Dunn W, Sanyal AJ, Brunt EM, et al. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol.* 2012;57:384-91. doi: 10.1016/j.jhep.2012.03.024
32. Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Low to moderate lifetime alcohol consumption is associated with less advanced stages of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52:159-65. doi: 10.1080/00365521.2016.1239759
33. Sookoian S, Castaño GO, Pirola CJ. Modest alcohol consumption decreases the risk of non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of 43 175 individuals. *Gut.* 2014;63(3):530-2. doi: 10.7717/peerj.2633
34. Sookoian S, Flichman D, Castaño GO, Pirola CJ. Mendelian randomisation suggests no beneficial effect of moderate alcohol consumption on the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(11-12):1224-34. doi: 10.1111/apt.13828
35. Cao G, Tingzhuang Yi, Liu Q, et al. Alcohol consumption and risk of fatty liver disease: a meta-analysis. *PeerJ.* 2016;4:e2633. doi: 10.7717/peerj.2633
36. Ajmera VH, Terrault NA, Harrison SA. Is moderate alcohol use in non-alcoholic fatty liver disease good or bad? A critical review. *Hepatology.* 2017;65(6):2090-9. doi: 10.1002/hep.29055
37. Ahmed A, James E. Rohrer Patterns of alcohol drinking and its association with obesity: data from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. *BMC Public Health.* 2005;5:126. doi: 10.1186/1471-2458-5-126
38. Moriya A, Iwasaki Y, Ohguchi S, et al. Roles of alcohol drinking pattern in fatty liver in Japanese women. *Hepatol Int.* 2013;7(3):859-68. doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.025
39. Yamada K, Mizukoshi E, Seike T, et al. Light alcohol consumption has the potential to suppress hepatocellular injury and liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Plos One.* 2018;13(1):e0191026. doi: 10.1371/journal.pone.0191026
40. Baur A, Pearson KJ, Price NL, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature.* 2006;444(7117):337-42. doi: 10.1038/nature05354
41. Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2008;47(6):1947-54. doi: 10.1002/hep.22292
42. Ajmera V, Belt P, Wilson LA, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Among Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Modest Alcohol Use Is Associated With Less Improvement in Histologic Steatosis and Steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(9):1511-20.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2018.01.026
43. Mulazzani L, Alvisi M, Goio E, et al. Moderate alcohol consumption is associated with higher grade of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Abstract book NAFLD summit 2019. Summit 2019, 26-28 September 2019, Seville, Spain. 2019:94. Accessed September 6, 2020. <https://www.easl.eu/naflD2019/wp-content/uploads/2019/09/NAFLD-Summit-2019-Abstract-book.pdf>
44. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51(6):1972-8. doi: 10.1002/hep.23527
45. 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;71(3):835-48. doi: 10.1002/hep.30864
46. Loomba CR, Yang HI, Su J, et al. Synergism between obesity and alcohol in increasing the risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort stud. *Am J Epidemiol.* 2013;177(4):333-42. doi: 10.1093/aje/kws252
47. Bush K, Kivlahan DR, McDonnell MB, et al. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): An effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol use disorders identification test. *Arch Intern Med.* 1998;158(16):1789-95. doi: 10.1001/archinte.158.16.1789
48. Wang J, Li P, Jiang Z, et al. Diagnostic value of alcoholic liver disease (ALD)/nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) index combined with γ -glutamyl transferase in differentiating ALD and NAFLD. *Korean J Intern Med.* 2016;31(3):479-87. doi: 10.3904/kjim.2015.253

49. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating non-alcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1018. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01006.x
50. Dunn W, Angulo P, Sanderson S, et al. Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2006;131(4):1057-63. doi: 10.1053/j.gastro.2006.08.020
51. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(6):20-40 [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Rus J Gastroenterol, Hepatol, Coloproctol.* 2017;27(6):20-40 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40
52. Клинические рекомендации: алкогольная болезнь печени у взрослых. *Терапия.* 2020;4:10-35 [Clinical recommendations: alcoholic liver disease in adult. *Therapy.* 2020;4:10-35 (In Russ.)]. doi: 10.18565/therapy.2020.4.10-35
53. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018;69(1):154-81. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018
54. 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. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;2:24-42 [Ivashkin VT, Maevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;2:24-42 (In Russ.)]. doi: 10.22416/1382-4376-2016-2-24-42
55. Alkhoury N, Scott A. An update on the pharmacological treatment of nonalcoholic fatty liver disease: beyond lifestyle modifications. *Clin Liver Dis.* 2018;11(4):82-6. doi: 10.1002/cld.708
56. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149:367-78. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005
57. Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2012;57(1):157-66. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.023
58. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, et al. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(3):460-8. doi: 10.1038/ajg.2010.488
59. Gepner Y, Shelef I, Komy O, et al. The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. *J Hepatol.* 2019;71(2):379-88. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.013
60. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2018;67(1):328-57. doi: 10.1002/hep.29367
61. Burton R, Sheron N. No level of alcohol consumption improves health. *Lancet.* 2018;392(10152):987-88. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31571-X
62. Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(2):175-94. doi: 10.1038/ajg.2017.469
63. Liu Y-L, Patman GL, Leathart JBS, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2017;61:75-81. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.030
64. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675-85. doi: 10.1056/NEJMoa0907929
65. Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305:1659-68. doi: 10.1001/jama.2011.520
66. Пудын Н, Миѳкус К, Јура Ј, Котлинowski Ј. New therapeutic strategies in nonalcoholic fatty liver disease: a focus on promising drugs for non-alcoholic steatohepatitis. *Pharmacol Rep.* 2020;72:1-12. doi: 10.1007/s43440-019-00020-1
67. Francque S, Vonghia L. Pharmacological Treatment for Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Adv Ther.* 2019;36:1052-74. doi: 10.1007/s12325-019-00898-6
68. Younossi ZM. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10215):2184-96. doi: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7
69. Harrison SA, Goodman Z, Jabbar A, et al. A randomized, placebo-controlled trial of emricasan in patients with NASH and F1-F3 fibrosis. *J Hepatol.* 2020;72(5):816-27. doi: 10.1016/j.jhep.2019.11.024
70. GENFIT: Announces Results from Interim Analysis of RESOLVE-IT Phase 3 Trial of Elafibranor in Adults with NASH and Fibrosis. May 11, 2020. Accessed September 6, 2020. <https://ir.genfit.com/news-releases/news-release-details/genfit-announces-results-interim-analysis-resolve-it-phase-3>
71. Harrison SA, Wai-Sun Wong V, Okanoue T, et al. Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials. *J Hepatol.* 2020;73(1):26-39. doi: 10.1016/j.jhep.2020.02.027
72. Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1619-28. doi: 10.1056/NEJMoa1412278
73. Mato JM, Cámara J, Fernández de Paz J, et al. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol.* 1999;30:1081-9. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80263-3
74. Elliott C, Frith J, Day CP, et al. Functional impairment in alcoholic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease is significant and persists over 3 years of follow-up. *Dig Dis Sci.* 2013;58(8):2383-91. doi: 10.1007/s10620-013-2657-2
75. Assimakopoulos K, Karaivazoglou K, Tsermpini EE, et al. Quality of life in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Psychosom Res.* 2018;112:73-80. doi: 10.1016/j.jpsychores.2018.07.004
76. Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.А. Адеметинион в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):134-42 [Raikhel'son KL, Kondrashina EA. Ademetionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review. *Therapeutic Archive.* 2019;91(2):134-42 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000130
77. Noureddin M, Sander-Struckmeier S, Mato JM. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. *World J Hepatol.* 2020;12(2):46-63. doi: 10.4254/wjh.v12.i2.46
78. Saigal S, Kapoor D, Roy DS. Ademetionine in patients with liver disease: a review. *Int J Res Res Med Sci.* 2019;7(6):2482-93. doi: 10.18203/2320-6012.ijrms20192550
79. Noureddin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Exp Biol Med (Maywood).* 2015;240(6):809-20. doi: 10.1177/1535370215579161
80. Mato JM, Martinez-Chantar ML, Shelly CL. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. *Ann Hepatol.* 2013;12(2):183-9.
81. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol.* 2012;57(5):1097-109. doi: 10.1016/j.jhep.2012.04.041
82. Fiorelli G. S-Adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Curr Ther Res.* 1999;60:335-48. doi: 10.1016/S0011-393X(99)80010-1
83. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольной стеатогепатитом. *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2010;9(1):3-10 [Baranovsky AY, Raykhel'son KL, Marchenko NV. S-adenosylmethionine (Heptral®) in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2010;9(1):3-10 (In Russ.)].
84. Virukalpattigopalratnam MP, Singh T, Ravishankar AC. Heptral® (Ademetionine) in intrahepatic cholestasis due to chronic non-alcoholic liver disease: subgroup analysis of results of a multicentre observational study in India. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(Suppl. 2):S33. doi: 10.1016/j.jceh.2014.02.071
85. Boming L. Observation of efficacy of ademetionine for treating non-alcoholic fatty liver disease. *Chin J Hepatol.* 2011;16(4):350-1.

Поступила 23.09.2020