

Еволюція уявлень про неалкогольну жирову хворобу печінки: від ризику до катастрофи

Ю. М. Степанов^{1,A,C,E,F}, О. Ю. Філіппова² *^{2,A,B,C,D}

¹ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», м. Дніпро, ²ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – дослідити процес розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), що супроводжується зміною клінічного перебігу, діагностичних підходів, перетворенням лікувальних підходів у коморбідного пацієнта.

Матеріали та методи. Здійснили ретроспективний і проспективний аналіз фахової літератури та досліджень щодо НАЖХП в умовах її коморбідного перебігу.

Результати. В огляді наукової літератури наведені дані про розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки в умовах коморбідності, результати клінічних досліджень, а також власних спостережень. Розглянуті основні причини та фактори ризику, патогенез, поширеність і типовий перебіг НАЖХП, що є печінковим проявом метаболічного синдрому. Визначили критерії встановлення діагнозу НАЖХП, діагностичні можливості різних інвазивних і неінвазивних методів, сучасні підходи до ведення хворих. Доведено, що сучасне лікування НАЖХП має враховувати всі наявні фактори ризику та включати модифікацію способу життя, вплив на компоненти метаболічного синдрому, гепатопротекторну терапію, корекцію кишкової мікробіоти.

Висновки. НАЖХП – одне з найбільш поширених захворювань серед населення України у загальній структурі патології внутрішніх органів. Недостатня вивченість особливостей коморбідного перебігу НАЖХП обмежує можливості діагностики та лікування таких хворих. Отже, історія розвитку, прогресування та лікування коморбідного перебігу НАЖХП постійно удосконалюється.

Ключові слова:

неалкогольна
жирова хвороба
печінки, стеатоз,
стеатогепатит,
клініка, діагно-
стика, лікування,
коморбідність.

Запорізький
медичний журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 267-274

*E-mail:
Filippova404dsma@
gmail.com

Evolving ideas on non-alcoholic fatty liver disease: from risk to catastrophe

Yu. M. Stepanov, O. Yu. Filippova

The aim of the work is to study the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) accompanied by changes in the clinical course and general transformation of diagnostic and therapeutic approaches to a patient with comorbid conditions.

Materials and methods. A retrospective and prospective analysis of the specialized literature and research on NAFLD associated with comorbid clinical conditions was carried out.

Results. The review of the scientific literature provides data on the development of NAFLD associated with comorbidity, the results of clinical studies, as well as own observations. The main causes and risk factors, pathogenesis, prevalence and course of NAFLD, which is a hepatic manifestation of metabolic syndrome, are discussed. The criteria for NAFLD diagnosis, diagnostic capabilities of various invasive and non-invasive methods, and modern approaches to the management of patients are presented. It has been shown that modern NAFLD treatment should take into account all existing risk factors including lifestyle modification, implications for metabolic syndrome components, hepatoprotective therapy, and correction of the intestinal microbiota.

Conclusions. NAFLD in modern conditions is one of the most common diseases among the Ukrainian population in the overall structure of the internal organ pathology. Insufficient information on the features of NAFLD comorbid course limits the possibilities of diagnosis and treatment for this category of patients. Thus, the history of the development, progression and treatment of NAFLD comorbid course is constantly being improved.

Key words:

non-alcoholic
fatty liver disease,
fatty liver,
steatohepatitis,
clinic, diagnosis,
treatment,
comorbidity.

Zaporozhye
medical journal
2020; 22 (2), 267-274

Еволюція представлений о неалкогольной жировой болезни печени: от риска до катастрофы

Ю. М. Степанов, А. Ю. Филиппова

Цель работы – исследовать процесс развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), сопровождающийся изменением клинического течения, диагностических подходов, преобразованием лечебных подходов у коморбидного пациента.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный и проспективный анализ специализированной литературы и исследований по НАЖБП в условиях ее коморбидного течения.

Результаты. В обзоре научной литературы приведены данные о развитии неалкогольной жировой болезни печени в условиях коморбидности, результаты клинических исследований, а также собственных наблюдений. Рассмотрены основные причины и факторы риска, патогенез, распространенность и течение НАЖБП, которая является печеночным проявлением метаболіческого синдрому. Представлены критерии постановки диагноза НАЖБП, диагностические возможности различных инвазивных и неинвазивных методов, современные подходы к ведению больных. Показано, что современное

Ключевые слова:

неалкогольная
жировая болезнь
печени, стеатоз,
стеатогепатит,
клиника,
диагностика,
лечение,
коморбидность.

Запорожский
медический журнал.
2020. Т. 22, № 2(119).
С. 267-274

лечение НАЖБП должно учитывать все имеющиеся факторы риска и включать модификацию образа жизни, влияние на компоненты метаболического синдрома, гепатопротекторную терапию, коррекцию кишечной микробиоты.

Выводы. НАЖБП – одно из самых распространенных заболеваний среди населения Украины в общей структуре патологии внутренних органов. Недостаточная изученность особенностей коморбидного течения НАЖБП ограничивает возможности диагностики и лечения таких больных. Таким образом, история развития, прогрессирования и лечения коморбидного течения НАЖБП постоянно совершенствуется.

Жирова хвороба печінки (ЖХП) уже багато століть – у центрі уваги клініцистів і патологів. Колишні уявлення про неї як про достатньо нешкідливу патологію, що пов'язана з переїданням та надлишковою масою тіла, суттєво змінилися [7, 18, 23]. ЖХП розглядають із позиції ризику та наступної катастрофи, вважають хронічним захворюванням, яке прогресує і здатне трансформуватися зі стеатозу печінки в стеатогепатит із розвитком фіброзу, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми, а також негативно впливати на стан серцево-судинної системи, підшлункової залози, щитоподібної залози, нирок і кісткової тканини [1, 19, 20, 30].

Мета роботи

Дослідити процес розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки, що супроводжується зміною клінічного перебігу, діагностичних підходів, перетворенням лікувальних підходів у коморбидного пацієнта.

Здійснили ретроспективний і проспективний аналіз фахової літератури та досліджень щодо неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) в умовах її коморбидного перебігу.

Уперше жирову хворобу печінки виявили у хворих на цукровий діабет (ЦД), пізніше встановили на тлі ожиріння. Це свідчило про метаболічний характер ураження з наявністю декількох захворювань в одного пацієнта [5, 8]. У 1884 р. видатний німецький клініцист F.T. von Frerichs уперше описав ураження печінки на тлі цукрового діабету як діабетичний жировий гепатоз. У 1949 р. з'явилися роботи О. Л. М'ясникова про наявність жирової дистрофії печінкової тканини у хворих на цукровий діабет [17]. Історія появи метаболічного синдрому (МС) бере початок від 1922 р., коли Г. Ф. Ланг уперше визначив у хворих на ожиріння високу частоту артеріальної гіпертензії, порушення вуглеводного обміну та подагри [17]. У 1957 р. Н. Thaler дослідив патологію печінки при цукровому діабеті, яку характеризував як стеатоз печінки з наявністю запальної реакції. У 1952 р. S. Zelman описав зміни печінкової тканини в пацієнтів з ожирінням [29]. У 1958 р. J. Westwater і D. Fainer знайшли підтвердження, що в багатьох пацієнтів з ожирінням відбувалися зміни печінкових проб, а також морфологічні зміни, що зменшувалися на тлі зниження маси тіла [27]. У 1980 р. J. Ludwig запропонував термін неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) на означення самостійного захворювання, встановив його основні діагностичні критерії: ознаки жирової дистрофії печінки з лобулярним гепатитом і відсутністю даних за зловживання алкоголем у 20 пацієнтів, які перебували під спостереженням у клініці (Mayo Clinic) протягом 10-річного періоду [17]. У 1986 р. запропоновано новий, ширший термін «неалкогольна жирова хвороба печінки» (НАЖХП), який нині став загальновідомим [18]. У 2003–2007 рр. Ю. М. Степанов визначив стеатоз і стеатогепатит у пацієнтів з ожирінням

і патологією біліарного тракту [5]. У деяких із цих хворих під час морфологічного дослідження встановили ознаки простого стеатозу, балонної дистрофії, запалення на тлі відсутності змін печінкових ферментів. Це свідчило, що аланінамінотрансфераза та інші печінкові показники не завжди можуть бути основними біологічними маркерами НАСГ.

Епідеміологія НАЖХП та асоційованих метаболічних захворювань. Основні епідеміологічні докази та взаємозв'язки. За даними різних авторів, поширеність НАЖХП у загальній популяції становить від 6 % до 40 % [18, 23]. Варіабельність частоти виникнення НАЖХП у популяції пов'язана з різними методами виявлення стеатозу печінки та інтерпретацією результатів дослідження. Епідеміологічні дані про поширеність НАЖХП варіюють залежно від регіону. За останніми даними, поширеність НАЖХП у Західній Європі становить 20–30 %, у країнах Азії – 15 %, у США майже 40 % населення мають НАЖХП, приблизно у 20 % цих людей спостерігають запальне захворювання печінки, що прогресує, – НАСГ [3, 20]. В Україні масштабні дослідження щодо поширення НАЖХП не здійснювали.

НАЖХП має статус міждисциплінарної проблеми у зв'язку з великою кількістю коморбидних хвороб, які асоційовані з жировою дистрофією печінки (табл. 1). У ХХІ сторіччі метаболічні захворювання, що асоційовані з НАЖХП, набули характеру епідемії – майже 366 млн людей хворіють на ЦД, майже 1,6 млрд людей мають надлишкову масу тіла, понад 400 млн людей страждають на ожиріння (ОЖ) [13, 19, 28]. В Україні серед дорослого населення надлишкову масу тіла (НМТ) мають 39,18 % осіб, ОЖ – у 31,56 % осіб, а морбідне ОЖ – в 1,4 % осіб [9]. Найбільш значущий медичний наслідок ОЖ – цукровий діабет 2 типу, оскільки ОЖ є найважливішим серед провідних факторів ризику розвитку ЦД 2 типу. Поширеність НАЖХП в осіб із ЦД 2 типу становить 42,6–69,0 %. НАЖХП пов'язують із ЦД не тільки 2 типу, але і 1 [22].

НАЖХП позиціонується як самостійний фактор ризику серцево-судинних захворювань, серед них у загальній популяції виявилася дисліпідемія (75,9 % пацієнтів), артеріальна гіпертензія (49,5 %), ішемічна хвороба серця [14, 16]. Експертами Національного Інституту Здоров'я США НАЖХП визнана шостим критерієм метаболічного синдрому та одним із головних факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань і їхніх ускладнень [19].

Метаболічний синдром, у рамках якого сьогодні розглядають НАЖХП, суттєво збільшує ризик не тільки серцево-судинної патології, але й жовчо- та сечокам'яної хвороби [19]. Нині не виникає сумнівів у наявності тісного зв'язку між НАЖХП і жовчокам'яною хворобою (ЖКХ). Встановлено, що висока поширеність і темпи прогресування НАЖХП (так само як і ЖКХ) залежать від низки факторів ризику, які здебільшого є загальними [5, 10]. Так, метаболічні фактори, порушення дієти, ОЖ

можуть збільшити обсяг холестерину, що екскретується в жовч на 20 мг/добу. У результаті перенасичення жовчі холестерином вона згущується, що спричиняє розвитку біліарної недостатності, що реалізується як функціональні розлади жовчного міхура, хронічного холециститу та ЖКХ.

Доведено вплив НАЖХП на формування хронічної хвороби нирок (ХХН). У низці проспективних досліджень зафіксована висока поширеність ХХН у хворих на НАЖХП і ЦД 2 типу. Встановлено, що поширеність ХХН серед пацієнтів із НАЖХП становить 20–55 %, серед осіб без НАЖХП – 5–35 % [18].

Ще одним асоційованим із НАЖХП захворюванням є подагра, яка вражає 1–6 % дорослого населення в розвинених країнах, найчастіше її діагностують у чоловіків. Низка епідеміологічних досліджень свідчить: захворюваність на подагру суттєво збільшилася за останні десятиліття та продовжує неухильно зростати на тлі напруженої епідеміологічної ситуації з неінфекційних захворювань, як-от метаболічний синдром, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, ожиріння та НАЖХП [2].

НАЖХП часто поєднується з дисфункцією щитоподібної залози. Захворювання печінки супроводжуються розладами секреції та метаболізму тиреоїдних гормонів. Гіпотиреоз є одним із найчастіших захворювань ендокринної системи, здебільшого поєднується з жировою дистрофією печінки [23].

У випадку глютензалежних захворювань, целиакії збільшується проникність слизової кишечника. Крім того, безглютенова дієта часто призводить до збільшення маси тіла. Однак вплив целиакії на ризик НАЖХП досліджено мало. У хворих на целиакію ризик НАЖХП вище, ніж у населення загалом [23].

За даними наукової літератури, синдром надлишкового бактеріального росту (СНБР) у тонкій кишці спостерігають при НАЖХП у 69 % хворих і стадії цирозу печінки, корелює з тяжкістю захворювання печінки, з портальною гіпертензією – наявністю асциту, вищим ступенем варикозного розширення вен стравоходу [12].

НАЖХП має високий онкологічний потенціал. У пацієнтів із НАЖХП майже в 17 разів частіше розвивається гепатоцелюлярна карцинома, вдвічі частіше – колоректальний рак у чоловіків, у жінок – рак молочної залози [19].

Результати останніх досліджень показали, що особи похилого віку, які хворі на псоріаз, на 70 % частіше мають НАЖХП, ніж ті, в кого такий діагноз відсутній [4].

Перебіг, основні причини та фактори ризику НАЖХП.

За рекомендаціями AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases), ACG (American College of Gastroenterology), AGA (American Gastroenterological Association) та вітчизняними нормативними документами (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826), нозологічна форма НАЖХП включає стеатоз печінки, НАСГ, фіброз і цироз печінки. Доведеними факторами ризику НАЖХП є ожиріння, ЦД 2 типу, дисліпідемія, метаболічний синдром [19,22]. Фактори ризику НАСГ: старший вік, чоловіча стать, іспанська етнічна належність [3,23]. Основні фактори ризику НАЖХП наведені в таблиці 2. Основний шлях прогресування НАЖХП має кілька етапів із розвитком неалкогольного стеатозу печінки

Таблиця 1. Метаболічні та коморбідні з НАЖХП стани з доведеним взаємозв'язком

НАЖХП	Метаболічні та коморбідні з НАЖХП стани
Здорова печінка ↓ Стеатоз печінки ↓ Стеатогепатит ↓ Фіброз печінки ↓ Цироз печінки	Ожиріння
	Цукровий діабет 1 та 2 типу
	Ішемічна хвороба серця
	Артеріальна гіпертензія
	Атерогенна дисліпідемія
	Сечокам'яна хвороба
	Хронічна хвороба нирок
	Жовчокам'яна хвороба
	Подагра
	Гіпотиреоз
	Глютензалежні захворювання
Синдром надлишкового бактеріального росту, дисбіоз кишечника	
Колоректальний рак	
Псоріаз	

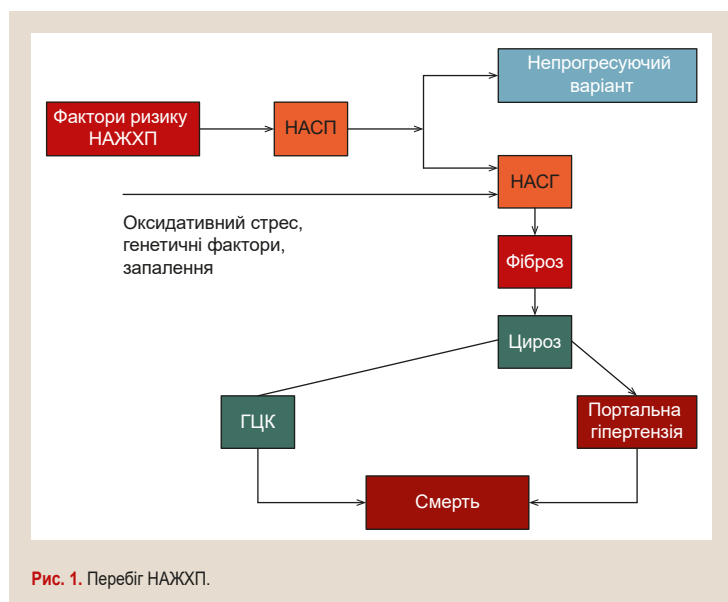


Рис. 1. Перебіг НАЖХП.

(НАСП), неалкогольного стеатогепатиту, послідовних стадій фіброзу з можливістю формування цирозу або гепатоцелюлярної карциноми (рис. 1).

Модель патогенезу НАЖХП: «теорія 3 поштовхів».

Узагальнений патогенез прогресування НАЖХП можна навести як «теорію 3 поштовхів»: «1 поштовх» – стеатоз, «2 поштовх» – ліпотоксичність, «3 поштовх» – запалення (рис. 2).

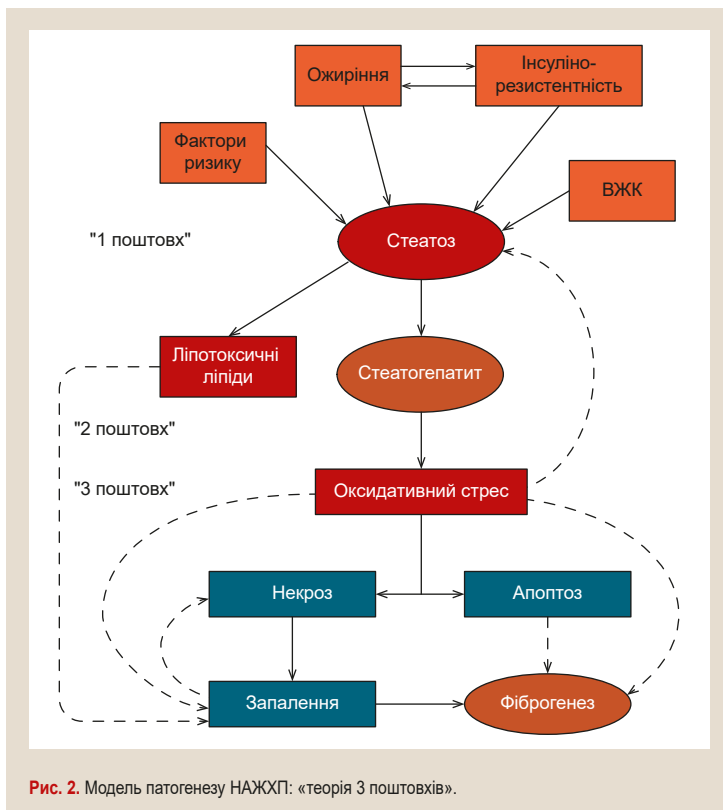
«1 поштовх» – стеатоз. Стеатоз виникає в результаті взаємодії факторів ризику, генетичних чинників, змін у характері харчування, порушень у складі кишкової мікробіоти [11].

«2 поштовх» – ліпотоксичність. Вільні жирні кислоти, що утворюються в печінці можуть спричинити утворення ліпотоксичних сполук (лізофосфатиділхоліну, діацилгліцеридів). Ці ліпотоксичні сполуки призводять до порушення функціонування мітохондрій.

«3 поштовх» – запалення. Стеатоз призводить до активації ядерного транскрипційного фактора каппа-β в адипоцитах і гепатоцитах. Цей процес запускає продукцію прозапальних медіаторів, як-от фактор некрозу пухлини альфа, інтерлейкіни [21].

Таблиця 2. Основні причини, фактори ризику і прогресування НАЖХП

Метаболічні фактори	<ul style="list-style-type: none"> – інсулінорезистентність – ожиріння – цукровий діабет – гіперліпідемія – швидке зниження маси тіла – повне парентеральне харчування
Генетичні фактори	<ul style="list-style-type: none"> – дефекти окиснення – зміна мітохондріальної ДНК – певні локуси антигенів системи HLA – фактор некрозу пухлин α
Хірургічні втручання	<ul style="list-style-type: none"> – накладення єюноїлеального анастомозу – гастропластика з приводу патологічного ожиріння – накладення біліарно-панкреатичної стоми – велика резекція тонкої кишки
Лікарські засоби	<ul style="list-style-type: none"> – аміодарон – ніфедипін – дилтіазем – глюкокортикостероїди – синтетичні естрогени – тамоксифен – метотрексат
Інші фактори	<ul style="list-style-type: none"> – вік (40–65 років) – генетична схильність – малорухливий спосіб життя, відсутність фізичного навантаження – етнічність – вищий ризик у іспаномовних і азіатів, нижчий ризик у афроамериканців – дивертикулез – СНБЗ – регіональна ліподистрофія – беталіпопротеїнемія – хвороба Вебера–Крісчена – синдром полікістозних яєчників – обструктивне апное уві сні



Вплив порушень кишкової мікробіоти на розвиток НАЖХП. В останні роки широко обговорюють роль кишкової мікробіоти в регуляції маси тіла та розвитку НАЖХП (рис. 3). Печінка та кишечник пов'язані анатомічно через печінкову порталну систему, тому кишкова мікробіота та її метаболічні побічні продукти можуть

впливати на печінкову патологію. Порушення метаболізму холіну може зумовлювати підвищення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і зниження холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) із формуванням надалі дисліпідемій [12].

Генетичні фактори ризику розвитку та прогресування НАЖХП. Встановили генетичні фактори ризику розвитку та прогресування НАЖХП. Довели участь гена PNPLA3/148M у формуванні цирозу та первинного раку печінки [3,24]. Наявність стеатогепатиту асоціюється з появою поліморфізму IRS1, що відповідальний за підвищений ризик розвитку фіброзу, а також PPAR-альфа, блоkada якого викликає стеатоз [26].

Визначили передумови до формування НАЖХП у пацієнтів із метаболічними порушеннями. Це зумовлено вірогідною асоціацією алелів і генотипів поліморфного маркера гена адипонектину-1 (ADIPOR1) [3].

Нині можна вважати встановленим факт, що в розвитку НАЖХП та її прогресуванні беруть участь імунні механізми [2, 15]. Коморбідний перебіг НАЖХП може супроводжуватися змінами показників Т- і В-клітинного імунітету [6].

Еволюція наукових знань протягом останніх років призвела до розуміння: розвиток і прогресування НАЖХП – результат множинних факторів і поєднаної дії поведінкових, генетичних і соціальних факторів. Незважаючи на велику кількість досліджень, патогенез НАЖХП у коморбідного пацієнта досі вивчено недостатньо.

Первинне оцінювання, клінічна картина та діагностика НАЖХП. Діагноз НАЖХП встановлюють за наявності стеатозу печінки з результатами інструментальних методів обстеження, а також за морфологічними даними; за відсутності зловживання алкоголем (при споживанні алкоголю <20 г для жінок і <30 г для чоловіків на день); за відсутності конкурентних етіологічних факторів стеатозу печінки та супутніх причин хронічного захворювання печінки [19].

Стеатоз печінки може мати безсимптомний перебіг, і тому його діагностують випадково під час обстеження пацієнта з іншого приводу. Додатковими, «непрямыми» симптомами НАЖХП можуть бути відповідність скарг компонентам метаболічного синдрому, відчуття слабкості, підвищена стомлюваність, дратівливість, нудота, особливо під час приймання жирної їжі, відчуття сухості в роті незалежно від часу доби, синдром нічного апное [5,9].

Обстежуючи пацієнта, у якого припущено наявність НАЖХП, важливо виключити причини хронічного ураження печінки: гемохроматоз, захворювання печінки аутоімунної природи, хронічний вірусний гепатит і хворобу Вільсона [23]. Змін у біохімічних аналізах крові пацієнтів із НАЖХП, як правило, немає. У понад 80 % пацієнтів із НАЖХП визначають нормальні результати рутинних печінкових показників крові. Аланінамінотрансферазу (АЛТ) вважають сурогатним маркером ураження печінки. До 60 % пацієнтів із НАСГ, що підтверджений біопсією, мають нормальний рівень АЛТ [30]. Під час дослідження ліпідних показників сироватки крові хворих можливе виявлення гіперліпідемії, гіпертригліцеридемії, особливо при ОЖ, ЦД 2 типу, підвищення рівня тимолової проби, α₂-, β- і γ-глобулінів [14]. Для встановлення наявності НАЖХП часто необхідно визначити інсулінорезистент-

ність (IP) [19]. Оцінювання IP здійснюють за значенням сурогатного показника Homeostasis Model Assessment (HOMA).

Для оцінювання НАСП найчастіше використовують індекс ожиріння печінки (fatty liver index – FLI), SteatoTest® і шкалу вмісту жиру при НАЖХП (NAFLD liver fat score). Для оцінювання фіброзу (як найважливішого прогностичного маркера при НАЖХП) використовують шкалу фіброзу (NAFLD fibrosis score; NFS), індекс фіброзу-4 (FIB-4) і FibroTest [13]. Ультразвукове дослідження (УЗД) гепатобіліарної системи – інструментальна неінвазивна діагностика першої лінії для верифікації НАЖХП. УЗД, як правило, – це скринінгове дослідження на наявність жирової хвороби печінки, але методика не надає інформації про запалення та фіброз [7].

Останніми роками з'явився новий інструмент для кількісного оцінювання стеатозу печінки – визначення коефіцієнта загасання (КЗ), або стеатометрія за допомогою ехолокації на ультразвуковому обладнанні. За допомогою стеатометрії розрізняють 3 ступені стеатозу. Неінвазивні методи оцінювання фіброзу печінки засновані на двох різних методах: кількісний метод визначення біомаркерів у зразках сироватки крові та фізичний метод, що полягає у вимірюванні щільності печінкової тканини (еластографія). Методика еластометрії, що реалізована в апараті FibroScan, призначена для встановлення ступеня фіброзу або наявності цирозу печінки із застосуванням індукованих механічних коливань низької частоти та амплітуди, які викликають у печінці еластичну хвилю зрушення, швидкість якої прямо пропорційна ступеню фіброзної трансформації печінки [23].

Під час гістологічного дослідження печінкової тканини НАСП включає стеатоз печінки, стеатоз із лобулярним або портальним запаленням без балонної дистрофії, стеатоз із балонною дистрофією, але без запалення [7]. Для підтвердження діагнозу НАСГ необхідна наявність стеатозу, балонної дистрофії та лобулярного запалення одночасно (рис. 4).

Сучасні принципи лікування НАЖХП. Лікувальних рекомендацій щодо ведення пацієнтів із НАЖХП, що засновані на великих рандомізованих контрольованих дослідженнях, майже немає. Лікування пацієнтів із НАЖХП передбачає лікування не тільки хвороби печінки, але й пов'язаних із нею метаболічних розладів і супутніх станів [1, 10]. Передусім пацієнтам із НАЖХП необхідна модифікація способу життя – саме це вважають терапією першої лінії. Модифікація способу життя для цих пацієнтів включає і дієтотерапію, і збільшення фізичної активності. У хворих з ОЖ вважають за необхідне зменшити масу тіла. Дієтичні рекомендації передбачають обмеження калорій, зниження споживання насичених жирів, підвищене споживання харчових волокон [10]. Мінімальне споживання калорій на добу має бути не менше ніж 1200 ккал для жінок і не менш ніж 1500 для чоловіків. Дотримання середземноморського типу харчування може зменшити стеатоз печінки навіть без зниження ІМТ. Середземноморська дієта характеризується відносно низьким вмістом вуглеводів, особливо рафінованих, і цукрів (40 % калорійності), високим вмістом мононасичених і омега-3-жирних кислот (40 % калорійності внаслідок наявності жирів) [23]. Регулярні фізичні вправи сприяють підвищенню вмісту кисню в

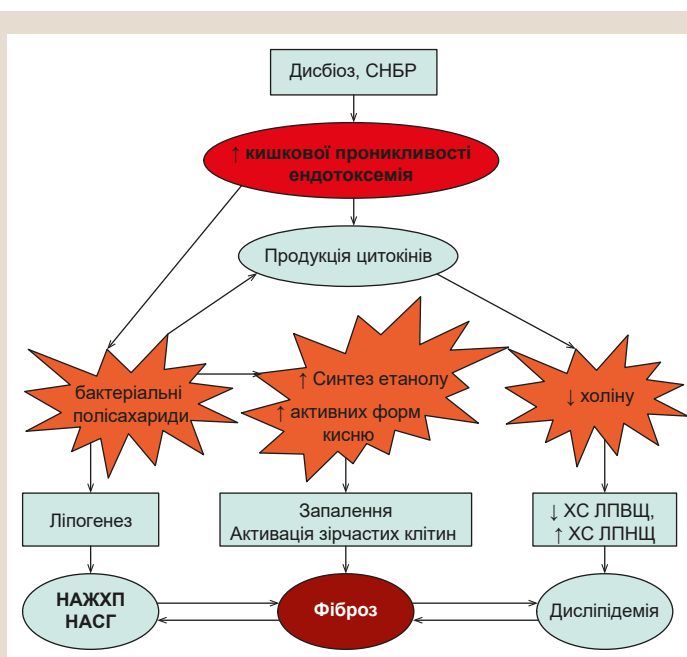


Рис. 3. Вплив порушень кишкової мікробіоти на розвиток і прогресування НАЖХП.

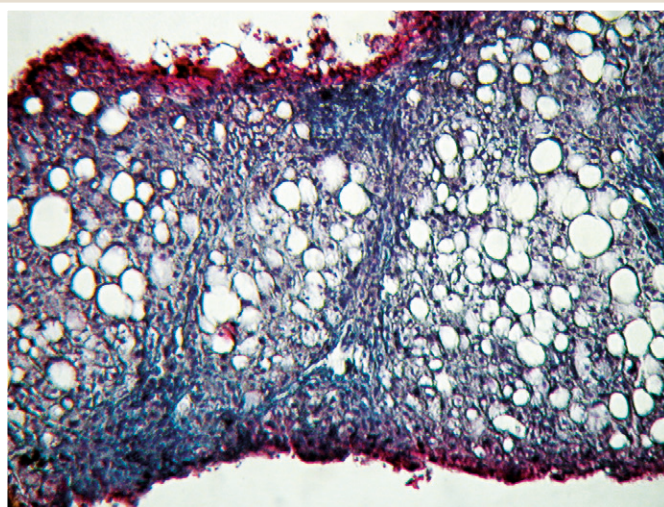


Рис. 4. Неалкогольний стеатогепатит у хворого з ожирінням II ст. Макровезикулярний стеатоз печінки 90 % площі (3 ст.). Повні фіброзні септи в паренхимі печінки. Забарвлення за Маллорі в модифікації М. З. Слінченко. $\times 100$ (власне спостереження).

міоцитах та утилізації жирних кислот шляхом їхнього окиснення, що призводить до зниження акумуляції жирних кислот і тригліцеридів у міоцитах і підвищення чутливості до інсуліну [10]. На всіх етапах терапії НАЖХП патогенетично обґрунтованим є застосування гепатотропних препаратів, передусім тих, що впливають на метаболізм у печінці, та антиоксидантів. Критичний аналіз з погляду доказової медицини показує, що ідеального гепатотропного засобу досі немає.

Широкий спектр дії мають есенціальні фосфоліпіди (ЕФЛ). Як мембранотропні засоби, ЕФЛ усувають пошкодження ліпідного бішару мембран, чинять гіполіпідемічну, дезагрегуючу, імуномодулювальну дію [19]. Ще один активний компонент у лікуванні НАЖХП – урсодезокси-холова кислота (УДХК) у дозі 10–15 мг·кг⁻¹·д⁻¹, що харак-

теризується цитопротективною, гіпохолестеринемічною, імуномодулювальною та антиапоптотичною дією. Це позитивно впливає на біохімічні показники при стеатозі печінки, поліпшує реологічні властивості жовчі. Останнє велике рандомізоване контрольоване дослідження результатів 2-річного застосування УДХК у дозі 13–15 мг·кг⁻¹·д⁻¹ у пацієнтів із НАСГ не показало переваг і не підтвердило її вплив на гістологічну картину печінки [25].

Встановили виражену дію нового терапевтичного агента – обетихолевої кислоти, що сприяє зменшенню ІР при ЦД 2 типу та НАЖХП. У дослідженні ІІв фази FLINT 72-тижневий курс лікування обетихолевою кислотою в пацієнтів із НАСГ призводив до зниження вираженості НАСГ і фіброзу печінки [30].

Гепатотропні препарати з антиоксидантними властивостями поліпшують функціональний стан печінки та посідають одне з провідних місць у лікуванні хворих на НАЖХП. Їхнє застосування показано передусім при алкогольному та неалкогольному ураженні печінки, і не тільки на стадії жирового гепатозу в коморбідного пацієнта, але й гепатиту й навіть цирозу. Завдяки участі амінокислот у нейтралізації аміаку підвищується детоксикаційна функція печінки, зменшується накопичення метаболітів у печінці, посилюється регенерація в печінці [10].

Ґрунтуючись на великій кількості опублікованих досліджень про ключову роль ФНП-α в розвитку та прогресуванні НАЖХП, дослідники припустили, що лікарські препарати, які блокують ефекти ФНП-α, можуть бути потенційно корисними для лікування НАЖХП [18]. За поширеними уявленнями про роль ФНП-α у патогенезі НАЖХП, призначають приймання активної речовини схізандрину, яка є біологічно активною сполукою групи лігнанів лимонника китайського. Доклінічні випробування препаратів із лимонника китайського показали протизапальну й антиоксидантну дію, вплив на клітинну мембрану та мітохондрії гепатоцитів, уповільнення прогресування запалення та запобігання фіброзу печінки. Схізандрин пригнічує продукцію ФНП-α, С-реактивного протеїну активними нейтрофілами, купферівськими клітинами та макрофагами, а також сприяє виведенню з клітин вільних радикалів, пригнічує окислювальне напруження, викликане порушенням функції мітохондрій, що запобігає некрозу, апоптозу гепатоцитів, що стимульований ФНП-α і цитотоксичними Т-клітинами, призводячи до відновлення пошкоджень ядра та ДНК гепатоцитів. Отже, активна сполука схізандрин відновлює патоморфологічні порушення структури печінкової тканини, знижує активність АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, С-реактивного протеїну, ФНП-α.

Наявність стеатозу печінки та стеатогепатиту потребує диференційованого підходу до призначення гіполіпідемічних препаратів і пошуку альтернативних методів лікування. Для більшості гіполіпідемічних лікарських препаратів, зокрема і для статинів, гепатобіліарна система є мішенню побічних ефектів: внутрішньопечінкового холестазу, цитотоксичної дії, підвищення рівня печінкових функціональних проб, утворення каменів у жовчному міхурі, збільшення вмісту фібриногену у крові, збільшення спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів [25,30]. Наявність ІР у хворих на НАЖХП, що провокує розвиток запалення та фіброзу, – поштовх до здійснення пілотних досліджень із вивчення ефек-

тивності метформіну та інших агентів, що знижують ІР у пацієнтів із НАЖХП і ЦД 2 типу або без нього. Щодо лікування вітаміном Е виникають сумніви, що стосуються безпеки його тривалого використання, оскільки визначають збільшення загальної смертності, частоти геморагічного інсульту, раку простати в чоловіків віком понад 50 років. Вітамін Е можна використовувати для пацієнтів із гістологічно підтвердженим НАСГ і за відсутності цирозу і ЦД. Застосування піоглітазону поліпшує всі гістологічні показники (за винятком фіброзу печінки) та порівняно з плацебо частіше призводить до регресу НАСГ. Незважаючи на профіль безпеки і стерпності, піоглітазон можна використовувати тільки в деяких пацієнтів із НАСГ, особливо при ЦД 2 типу, оскільки застосування препарату при цьому захворюванні схвалене [30].

Важливими моментами в корекції мікробіоти при НАЖХП в умовах коморбідності є приймання препаратів, що впливають на кишкову мікрофлору, а також лікувальне харчування, що забезпечує підтримку екосистеми кишечника [12]. Серед лікарських препаратів, що використовуються для оптимізації стану кишкового мікріоценозу, вирізняють кишкові антибіотики з групи рифаксиміну, пробіотики, пребіотики, синбіотики.

Враховуючи важливе патогенетичне значення метаболічних розладів у механізмах розвитку НАЖХП, для її корекції доцільно застосовувати метаболічні препарати з доведеною ефективністю – L-карнітин, лецитин, холін, вітаміни групи В [14].

Висновки

1. НАЖХП – одне з найпоширеніших серед населення країни захворювань у загальній структурі патології внутрішніх органів. Нерідко діагностують поєднану патологію печінки, біліарного тракту як поєднання НАСП і НАСГ з ожирінням, цукровим діабетом і багатьма іншими захворюваннями.

2. Недостатня вивченість особливостей коморбідного перебігу НАЖХП обмежує можливості діагностики та лікування таких хворих. Отже, теорія розвитку, прогресування та лікування коморбідного перебігу НАЖХП постійно удосконалюється.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 06.05.2019

Після доопрацювання / Revised: 21.10.2019

Прийнято до друку / Accepted: 01.11.2019

Відомості про авторів:

Степанов Ю. М., д-р мед. наук, професор, головний спеціаліст НАМН України з гастроентерології та дієтології, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», заслужений лікар України, м. Дніпро.

Філіппова О. Ю., д-р мед. наук, професор каф. внутрішньої медицини 2 і фтизіатрії, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.
ORCID ID: 0000-0003-3816-7095

Information about authors:

Stepanov Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Director of the SI "Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Dnipro.

Filippova O. Yu., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine 2 and Phthysiology, SI "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro.

Сведения об авторах:

Степанов Ю. М., д-р мед. наук, профессор, главный специалист НАМН Украины по гастроэнтерологии и диетологии, директор ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», заслуженный врач Украины, г. Днепро.

Филиппова А. Ю., д-р мед. наук, профессор каф. внутренней медицины 2 и физиотриии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины», г. Днепро.

Список літератури

- [1] Базилевич А. Я. Неалкогольный стеатогепатит как новый фактор розвитку ішемічної хвороби серця. *ScienceRise. Medical science*. 2015. № 10. С. 171-175. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.52369>
- [2] Набиева Д. А. Иммунологические механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени у больных подагрой и псевдоподагрой: обзор литературы. *Научно-практическая ревматология*. 2017. Т. 55. № 5. С. 560-565. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-560-565>
- [3] Пальгова Л. К. Генетические факторы патогенеза неалкогольной жировой болезни печени: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения? *Consilium Medicum. Гастроэнтерология*. 2014. № 1. С. 18-23.
- [4] Патология гепатобилиарной системы и псориаз: взаимосвязи и взаимовлияния / Л. П. Розумбаева и др. *Современные проблемы науки и образования*. 2014. № 4. URL : <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=14105>
- [5] Степанов Ю. М., Филиппова А. Ю. Клинические особенности течения неалкогольного стеатогепатита в зависимости от сопутствующих заболеваний. *Сучасна гастроентерологія*. 2006. № 3. С. 4-7. URL : http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/gastro/337868311858671_15062009105858.pdf
- [6] Степанов Ю. М., Філіппова О. Ю. Особливості змін показників Т- та В-клітинного імунітету залежно від індексу маси тіла у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту. *Український терапевтичний журнал*. 2016. № 4. С. 46-54. URL : http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/utj/utj5108iutj4-16.pdf
- [7] Степанов Ю. М., Філіппова О. Ю. Морфологічні основи оцінки стеатозу, стеатогепатиту та фіброзу у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту. *Гастроентерологія*. 2017. Т. 51. № 3. С. 41-49. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.51.3.2017.112636>
- [8] Філіппова О. Ю. Надлишкова маса тіла та ожиріння як причина прогресування ендегенної інтоксикації в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки. *Запорозький медичинський журнал*. 2016. № 3. С. 63-66. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.3.76985>
- [9] Філіппова О. Ю. Клінічна характеристика хворих на стеатоз печінки та неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту залежно від індексу маси тіла. *Медичні перспективи*. 2016. Т. 21. № 1. С. 70-79.
- [10] Філіппова О. Ю. Динаміка антропометричних і біохімічних показників під впливом різних схем лікування у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту. *Лікарська справа*. 2017. № 5-6. С. 54-61.
- [11] Bao Y. The progress of studying the mechanisms of immune cells in the regulation of non-alcoholic fatty liver diseases. *Zhonghua gan zang bing za zhi*. 2017. Vol. 25. Issue 7. P. 553-556. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.07.018>
- [12] Cani P. D., Everard A., Duparc, T. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Current Opinion in Pharmacology*. 2013. Vol. 13. Issue 6. P. 935-940. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.09.008>
- [13] Della Corte C., Mazzotta A. R., Nobili, V. Fatty liver disease and obesity in youth. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. 2016. Vol. 23. Issue 1. P. 66-71. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000221>
- [14] Endothelial dysfunction, level of leptin and body mass index in patient with coronary heart disease with preserved systolic function in combination with hepatic steatosis. Abstracts of Heart Failure 2016 and the 3rd World Congress on Acute Heart Failure (Florence, Italy 21-24 May 2016) / M. M. Grechanyk, N. M. Grechanyk, A. J. Filippova, A. V. Kuryata. *European Journal of Heart Failure*. 2016. Vol. 18. Suppl. 1. P. 273. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ehf.12181>
- [15] Filippova O. Yu. Imbalance of the Humoral Component of the Immune System as a Basis for the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver

Disease in Patients with Obesity and Concomitant Biliary Tract Pathology. *Архів клінічної медицини*. 2016. № 2. С. 43-47. <https://doi.org/10.21802/acm.2016.2.9>

- [16] Grechanyk N., Filippova A., Kuryata A. Endothelial dysfunction, blood lipid spectrum, level of leptin and mass of body in patient with coronary heart disease in combination with hepatic steatosis. *Atherosclerosis*. 2016. Vol. 252. P. e161. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.774>
- [17] Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease / J. Ludwig, T. R. Viggiano, D. B. McGill, B. J. Oh. *Mayo Clinic Proceedings*. 1980. Vol. 55. Issue 7. P. 434-438.
- [18] Manne V., Handa P., Kowdley K. V. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease*. 2018. Vol. 22. Issue 1. P. 23-37. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.007>
- [19] Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome / A. Lonardo et al. *Digestive and Liver Disease*. 2015. Vol. 47. Issue 3. P. 181-190. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.09.020>
- [20] Non alcoholic-fatty liver disease causes selective CD4⁺ T lymphocytes loss and promotes hepatocarcinogenesis / A. L'Hermitte, S. Pham, M. Cadoux, J.-P. Couty. *Medecine Sciences (Paris)*. 2016. Vol. 32. Issue 11. P. 1023-1026. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163211021>
- [21] Oxidative Stress as a Critical Factor in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis / S. Spahis, E. Delvin, J.-M. Borys, E. Levy. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2017. Vol. 26. Issue 10. P. 519-541. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6776>
- [22] Ray I., Bhattacharya A., De R. K. OCDD: an obesity and co-morbid disease database. *BioData Mining*. 2017. Vol. 10. P. 33. <https://doi.org/10.1186/s13040-017-0153-5>
- [23] Risk factors and metabolic abnormality of patients with non-alcoholic fatty liver disease: Either non-obese or obese Chinese population / S.-W. Lee et al. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2018. Vol. 17. Issue 1. P. 45-48. <https://doi.org/10.1016/j.hbpd.2018.01.007>
- [24] Sookoian S., Pirola C. J. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011. Vol. 53. Issue 6. P. 1883-1894. <https://doi.org/10.1002/hep.24283>
- [25] Ursodeoxycholic acid in treatment of non-cholestatic liver diseases: A systematic review / J. Reardon et al. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2016. Vol. 4. Issue 3. P. 192-205. <https://doi.org/10.14218/jcth.2016.00023>
- [26] Valenti L., Alisi A., Nobili V. I148M PNPLA3 variant and progressive liver disease: a new paradigm in hepatology. *Hepatology*. 2012. Vol. 56. Issue 2. P. 1883-1889.
- [27] Westwater J. O., Fainer D. Liver impairment in the obese. *Gastroenterology*. 1958. Vol. 34. Issue 4. P. 686-693.
- [28] Obesity and overweight // *World Health Organization*. 2020. URL : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- [29] Zelman S. The liver in obesity. *Archives of Internal Medicine*. 1952. Vol. 90. Issue 2. P. 141-156. <https://doi.org/10.1001/archinte.1952.00240080007002>
- [30] Zhang Q. Q., Lu L. G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Dyslipidemia, Risk for Cardiovascular Complications, and Treatment Strategy. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2015. Vol. 3. Issue 1. P. 78-84. <https://doi.org/10.14218/jcth.2014.00037>

References

- [1] Bazylevych, A. Ya. (2015). Nealkoholnyi steatohepatyt yak noviy faktor rozvytku ishemichnoi khvoroby sertsia [Non-alcoholic steatohepatitis as a new factor of developing ischaemic heart disease]. *ScienceRise*, (10), 171-175. <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.52369> [in Ukrainian].
- [2] Nabieva, D. A. (2017). Immunologicheskie mekhanizmy razvitiya nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni u bol'nykh podagroji i psevdopodagroji: obzor literatury [Immunological mechanisms for the development of nonalcoholic fatty liver disease in patients with gout and pseudogout: a review of literature]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*, 55(5), 560-565. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-560-565> [in Russian].
- [3] Pal'gova, L. K. (2014). Geneticheskie faktory patogeneza nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni: fundamental'nye i prikladnye aspekty. Est' li puti resheniya? [Genetic factors in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: fundamental and applied aspects. Are there any solutions?]. *Consilium Medicum. Gastroenterologiya*, (1), 18-23. [in Russian].
- [4] Rozumbaeva, L. P., Kozlova, I. V., Bykova, A. P., Safonova, M. V., & Pakhomova, A. L. (2014). Patologiya gepatobiliarnoy sistemy i psoriaz: vzaimosvyazi i vzaimovlianiya [Psoriasis and pathology of the hepatobiliary system: the relationship and mutual influence]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, (4). [in Russian]. <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=14105>

- [5] Stepanov, Yu. M., & Filippova, A. Yu. (2006). Klinicheskie osobennosti techeniya nealkogol'nogo steatogepatita v zavisimosti ot soputstvuyushchikh zabolevaniy [Peculiarities of the clinical course of nonalcoholic steatohepatitis depending on concomitant diseases]. *Suchasna gastroenterologiya*, (3), 4-7. http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/gastro/337868311858671_15062009105858.pdf [in Russian].
- [6] Stepanov, Yu. M., & Filippova, O. Yu. (2016). Osoblyvosti zmin pokaznykiv T- ta V-klitynnoho imunitetu zalezno vid indeksu masy tila u patsientiv z nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky u poiednanni z ozhyrinniam i patolohieiu biliarnoho traktu [The features of the changes of T- and B-cell immunity depending on the body mass index in the patients with the nonalcoholic fatty liver disease in combination with the obesity and the pathology of biliary tract]. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal*, (4), 46-54. http://www.vitapol.com.ua/user_files/pdfs/utj/utj51108iutj4-16.pdf [in Ukrainian].
- [7] Stepanov, Yu. M., & Filippova, A. Yu. (2017). Morfolohichni osnovy otsynky steatozu, steatohepatytu ta fibrozu u khvorykh na nealkoholnu zhyrovu khvorobu pechinky v poiednanni z ozhyrinniam i patolohieiu biliarnoho traktu [Morphological basis for the assessment of steatosis, steatohepatitis and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease associated with obesity and pathology of the biliary tract]. *Hastroenterologia*, 51(3), 196-204. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.51.3.2017.112636> [in Ukrainian].
- [8] Filippova, A. Yu. (2016). Nadyshkova masa tila i ozhyrinnia yak prychna prohresuvannia endohennoi intoksykatsii u patsientiv z nealkoholnoiu zhyrovoiu khvoroboiu pechinky [Excessive body mass and obesity as a cause of progression of endogenous intoxication in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Zaporozhye medical journal*, (3), 63-66. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2016.3.76985> [in Ukrainian].
- [9] Filippova, A. Yu. (2016). Klinichna kharakterystyka khvorykh na steatoz pechinky ta nealkoholnyi steatohepatyt u poiednanni z ozhyrinniam i patolohieiu biliarnoho traktu zalezno vid indeksu masy tila [Clinical characteristics of patients with hepatic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis, combined with obesity and disorders of the biliary tract, depending on the body mass index]. *Medychni perspektyvy*, 21(1), 70-79. [in Ukrainian].
- [10] Filippova, A. Yu. (2017). Dynamika antropometrychnykh i biokhimichnykh pokaznykiv pid vplyvom riznykh skhem likuvannia u khvorykh na nealkoholnu zhyrovu khvorobu pechinky u poiednanni z ozhyrinniam i patolohieiu biliarnoho traktu [Dynamics of anthropometric and biochemical parameters under the influence of different treatment regimens in patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with obesity and pathology of the biliary tract]. *Likarska sprava*, (5-6), 54-61. [in Ukrainian].
- [11] Bao, Y. (2017). The progress of studying the mechanisms of immune cells in the regulation of non-alcoholic fatty liver diseases. *Zhonghua gan zang bing za zhi*, 25(7), 553-556. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.07.018> [in Chinese].
- [12] Cani, P. D., Everard, A., & Duparc, T. (2013). Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism. *Current Opinion in Pharmacology*, 13(6), 935-940. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.09.008>
- [13] Della Corte, C., Mazzotta, A. R., & Nobili, V. (2016). Fatty liver disease and obesity in youth. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 23(1), 66-71. <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000221>
- [14] Grechanyk, M. M., Grechanyk, N. M., Filippova, A. J., & Kuryata, A. V. (2016). Endothelial dysfunction, level of leptin and body mass index in patient with coronary heart disease with preserved systolic function in combination with hepatic steatosis. *European Journal of Heart Failure*, 18(Suppl. 1), 273. <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/18790844/18/S1>
- [15] Filippova, O. Yu. (2016). Imbalance of the Humoral Component of the Immune System as a Basis for the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Obesity and Concomitant Biliary Tract Pathology. *Arkhiv klinichnoi medytsyny*, (2), 43-47. <https://doi.org/10.21802/acm.2016.2.9>
- [16] Grechanyk, N., Filippova, A., & Kuryata, A. (2016). Endotelial dysfunction, blood lipid spectrum, level of leptin and mass of body in patient with coronary heart disease in combination with hepatic steatosis. *Atherosclerosis*, 252, Article e161. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.774>
- [17] Ludwig, J., Viggiano, T. R., McGill, D. B., & Oh, B. J. (1980). Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proceedings*, 55(7), 434-438.
- [18] Manne, V., Handa, P., & Kowdley, K. V. (2018). Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinics in Liver Disease*, 22(1), 23-37. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.08.007>
- [19] Lonardo, A., Ballestri, S., Marchesini, G., Angulo, P., & Loria, P. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease: A precursor of the metabolic syndrome. *Digestive and Liver Disease*, 47(3), 181-190. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.09.020>
- [20] L'Hermitte, A., Pham, S., Cadoux, M., & Couty, J.-P. (2016). Non alcoholic-fatty liver disease causes selective CD4⁺ T lymphocytes loss and promotes hepatocarcinogenesis. *Medecine Sciences (Paris)*, 32(11), 1023-1026. <https://doi.org/10.1051/medsci/20163211021> [in French].
- [21] Spahis, S., Delvin, E., Borys, J. -M., & Levy, E. (2017). Oxidative Stress as a Critical Factor in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Pathogenesis. *Antioxidants & Redox Signaling*, 26(10), 519-541. <https://doi.org/10.1089/ars.2016.6776>
- [22] Ray, I., Bhattacharya, A., & De, R. K. (2017). OCDD: an obesity and co-morbid disease database. *BioData Mining*, 10, Article 33. <https://doi.org/10.1186/s13040-017-0153-5>
- [23] Lee, S. -W., Lee, T. -Y., Yang, S. -S., Tung, C. -F., Yeh, H. -Z., & Chang, C. -S. (2018). Risk factors and metabolic abnormality of patients with non-alcoholic fatty liver disease: Either non-obese or obese Chinese population. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 17(1), 45-48. <https://doi.org/10.1016/j.hbpsd.2018.01.007>
- [24] Sookoian, S., & Pirola, C. J. (2011). Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 53(6), 1883-1894. <https://doi.org/10.1002/hep.24283>
- [25] Reardon, J., Hussaini, T., Alsahafi, M., Azalgar, V. M., Erb, S. R., Partovi, N., & Yoshida, E. M. (2016). Ursodeoxycholic acid in treatment of non-cholestatic liver diseases: A systematic review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 4(3), 192-205. <https://doi.org/10.14218/jcth.2016.00023>
- [26] Valenti, L., Alisi, A., & Nobili, V. (2012). I148M PNPLA3 variant and progressive liver disease: a new paradigm in hepatology. *Hepatology*, 56(2), 1883-1889.
- [27] Westwater, J. O., & Fainer, D. (1958). Liver impairment in the obese. *Gastroenterology*, 34(4), 686-693.
- [28] World Health Organization. (2020, March 3). *Obesity and overweight*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- [29] Zelman, S. (1952). The liver in obesity. *Archives of Internal Medicine*, 90(2), 141-156. <https://doi.org/10.1001/archinte.1952.00240080007002>
- [30] Zhang, Q. Q., & Lu, L. G. (2015). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Dyslipidemia, Risk for Cardiovascular Complications, and Treatment Strategy. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 3(1), 78-84. <https://doi.org/10.14218/jcth.2014.00037>