



# Практические аспекты клинических проявлений, патогенеза и терапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени: мнение экспертов

В.В. Цуканов<sup>1,\*</sup>, М.Ф. Осипенко<sup>2</sup>, Е.В. Белобородова<sup>3</sup>, М.А. Ливзан<sup>4</sup>, И.Б. Хлынов<sup>5</sup>, С.А. Алексеенко<sup>6</sup>, Ю.П. Сиволап<sup>7</sup>, Ю.Л. Тонких<sup>1</sup>, А.В. Васютин<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр»» Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

<sup>6</sup> ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

<sup>7</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

**Цель:** изложить результаты экспертного обсуждения современных аспектов клинических проявлений, патогенеза и лечения алкогольной болезни печени (АБП) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

**Основные положения.** АБП и НАЖБП характеризуются высокой распространенностью и оказывают значительное влияние на здоровье населения. Для диагностики патологии печени большое значение имеют определение стадии фиброза и тяжести обострения заболевания. В лечении АБП рекомендуется достижение абстиненции, правильное питание, назначение витаминов группы В, препаратов с цитопротективной активностью. При тяжелом гепатите возможно назначение кортикостероидов. В терапии НАЖБП эффективны модификация диеты и образа жизни, снижение веса, применение препаратов, повышающих чувствительность клеток к инсулину, витамина Е, статинов (при наличии гиперлипидемии) и препаратов с метаболической активностью.

В настоящее время активно высказывается точка зрения о синергизме действия алкоголя и метаболического синдрома на развитие фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Современный международный консенсус рекомендует изменить номенклатуру НАЖБП и АБП и предлагает термины «метаболически ассоциированная стеатотическая болезнь печени» и «метаболически ассоциированная алкогольная болезнь печени».

**Заключение.** Близость клинических проявлений и патогенеза АБП и НАЖБП обосновывает внимание к препаратам с метаболической активностью, которые рекомендуются Российской гастроэнтерологической ассоциацией и Российским обществом по изучению печени для терапии этих заболеваний. Эксперты поддерживают предложение количественно оценивать потребление алкоголя у пациентов с НАЖБП для изменения при необходимости тактики ведения пациентов.

**Ключевые слова:** алкогольная болезнь печени (АБП), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), алкоголь, клиника, патогенез, лечение

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Цуканов В.В., Осипенко М.Ф., Белобородова Е.В., Ливзан М.А., Хлынов И.Б., Алексеенко С.А., Сиволап Ю.П., Тонких Ю.Л., Васютин А.В. Практические аспекты клинических проявлений, патогенеза и терапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени: мнение экспертов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13>

## Practical Aspects of Clinical Manifestations, Pathogenesis and Therapy of Alcoholic Liver Disease and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Expert Opinion

Vladislav V. Tsukanov<sup>1,\*</sup>, Marina F. Osipenko<sup>2</sup>, Ekaterina V. Beloborodova<sup>3</sup>, Maria A. Livzan<sup>4</sup>, Igor B. Khlynov<sup>5</sup>, Sergei A. Alekseenko<sup>6</sup>, Yuri P. Sivolap<sup>7</sup>, Julia L. Tonkikh<sup>1</sup>, Alexander V. Vasyutin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Science", Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

<sup>4</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

<sup>5</sup> Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>6</sup> Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

<sup>7</sup> RUDN University, Moscow, Russian Federation

**Aim:** to present the results of an expert discussion of modern aspects of the clinical manifestations, pathogenesis and treatment of alcoholic liver disease (ALD) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

**Key points.** ALD and NAFLD are characterized by high prevalence and have a significant impact on public health. For the diagnosis of liver pathology, it is important to determine the stage of fibrosis and the severity of the exacerbation of the disease. In the treatment of ALD, it is recommended to achieve abstinence, proper nutrition, the appointment of B vitamins, drugs with cytoprotective activity. In severe hepatitis, corticosteroids may be prescribed. In the treatment of NAFLD, diet and lifestyle modification, weight loss, the use of insulin sensitizers, vitamin E, statins (in the presence of hyperlipidemia) and drugs with metabolic activity are effective.

Currently, a point of view is being actively expressed about the synergism of the action of alcohol and the metabolic syndrome on the development of fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. The current international consensus recommends a change in the nomenclature of NAFLD and ALD and proposes the terms "metabolically associated steatotic liver disease" and "metabolically associated alcoholic liver disease".

**Conclusion.** The closeness of the clinical manifestations and pathogenesis of NAFLD and ALD justifies attention to drugs with metabolic activity, which are recommended by the Russian Gastroenterological Association and Russian Scientific Liver Society for the treatment of these diseases. The experts support the suggestion to quantify alcohol consumption in patients with NAFLD in order to change the management of patients, if necessary.

**Keywords:** alcoholic liver disease (ALD), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), alcohol, clinical picture, pathogenesis, treatment

**Conflict of interest:** the authors declare that there is no conflict of interest.

**For citation:** Tsukanov V.V., Osipenko M.F., Beloborodova E.V., Livzan M.A., Khlynov I.B., Alekseenko S.A., Sivolap Yu.P., Tonkikh J.L., Vasyutin A.V. Practical Aspects of Clinical Manifestations, Pathogenesis and Therapy of Alcoholic Liver Disease and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Expert Opinion. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13>

В рамках форума «АБП и НАЖБП: две стороны одной медали», который состоялся 20 мая 2023 г., ведущие эксперты Урала, Сибири, Дальнего Востока и Москвы обсудили различные аспекты алкогольной болезни печени (АБП) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с целью оптимизации диагностической и лечебной тактики данной категории пациентов. В настоящей публикации представлен краткий обзор состоявшейся дискуссии.

Во вступлении модератор форума, доктор медицинских наук, профессор В.В. Цуканов привел определение НАЖБП, которое дал в 1980 г. J. Ludwig: «Неалкогольный стеатогепатит — это плохо изученное и не имеющее названия заболевание, которое гистологически имитирует алкогольную болезнь печени (АБП) и также может прогрессировать в фиброз» [1]. В 1980-е годы С. Lieber в серии работ подчеркнул метаболические аспекты патогенеза АБП [2]. В 2020 г. международная группа экспертов предложила термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь

печени» (МАЖБП) как более полно отвечающий сущности жировой болезни печени [3]. В последние 2–3 года метаболические аспекты АБП и НАЖБП обсуждаются на международном уровне чрезвычайно интенсивно, что обуславливает тематику состоявшегося мероприятия.

Эксперты выступили на форуме с монотематическими сообщениями. Профессор Е.В. Белобородова обратила внимание на важность для диагностики АБП правильной коммуникации с пациентом, целесообразности использования специальных опросников для идентификации употребления алкоголя. При формировании диагноза следует определить стадию фиброза печени и степень тяжести обострения гепатита при помощи специальных шкал. В лечении АБП важное значение имеют правильное питание, назначение витаминов группы В; при тяжелом гепатите возможно назначение преднизолона и антиоксидантов (адemetионин). В работе П.Е. Ткаченко и соавт. показана эффективность совместного применения преднизолона с адemetионином в дозе 1200 мг/сут. в течение 2 недель

у больных АБП. Это улучшало ответ на преднизолон на 30 % ( $p = 0,01$ ), уменьшало частоту развития гепаторенального синдрома на 20 % ( $p = 0,03$ ) и снижало общую летальность на 10 % [4]. Хорошо известно исследование J. Mato et al. у больных с алкогольным циррозом печени. На фоне длительной терапии адеметионином (непрерывно до 2 лет по 1200 мг/сут.) отмечалось снижение смертности в группе пациентов с алкогольным циррозом в сравнении с группой плацебо в 2,5 раза ( $p < 0,05$ ) [5].

Профессор Ю.П. Сиволап подчеркнул, что в последних европейских эпидемиологических исследованиях продемонстрировано негативное воздействие даже небольших доз алкоголя на здоровье. Очень важно для лечения АБП добиться прекращения употребления алкоголя, но это является достаточно трудной задачей. До 75 % пациентов не в состоянии воздерживаться от употребления алкоголя. Для достижения абстиненции важно уменьшать проявления коморбидной депрессии, уменьшения симптомов которой — наряду с традиционными антидепрессантами — позволяет добиться назначение адеметионина.

Член-корреспондент РАН, профессор М.А. Ливзан указала на эпидемию НАЖБП в современном мире. В настоящее время широко обсуждается термин МАЖБП. Принципиально важно определять фиброз печени у больных НАЖБП для определения прогноза и тактики лечения. Патогенез НАЖБП и АБП имеет общие черты. Нет достаточных данных о безопасности низких доз алкоголя при НАЖБП. В терапии НАЖБП рекомендуется модификация диеты и образа жизни; снижение веса; применение препаратов, повышающих чувствительность клеток к инсулину; витамина Е; статинов (при наличии гиперлипидемии) и препаратов с цитопротективной активностью.

Профессор С.А. Алексеенко привел клинический пример, разобрав данные двух пациентов. При внешне сходной клинической симптоматике у одного из больных определялись повышение трансаминаз и признаки выраженного фиброза печени. У второго пациента результаты обследования были нормальными. Это стало основанием для диагностики стеатогепатита и назначения медикаментозного лечения в первом случае и регистрации стеатоза печени с рекомендациями по коррекции диеты, образа жизни и снижению веса — во втором случае.

Профессор М.Ф. Осипенко обратила внимание на отсутствие объективных методов определения количества алкоголя, употребляемого пациентом, что нередко приводит к ошибкам в диагностике. Новые исследования [6] показывают, что более четверти всех пациентов с НАЖБП употребляют алкоголь в количестве от умеренного до избыточного. Ключевые звенья патогенеза АБП и НАЖБП имеют общие черты. Это усложняет постановку диагноза. В этой связи применение диагностического подхода МАЖБП может быть полезным.

Подходы к лечению АБП и НАЖБП базируются на стратификации риска прогрессирования патологии, которое определяет интенсивность проводимой терапии. Рационально обратить внимание на препараты, способные оптимизировать метаболические процессы, изменяющиеся при заболеваниях печени. В современных научных работах подчеркивается способность адеметионина влиять на процессы клеточного деления, васкуляризацию, пролиферацию, апоптоз, стабилизацию РНК, борьбу с продуктами ПОЛ, вопросы геномной стабильности [7]. В заключение был сделан вывод, что при обнаружении стеатоза или стеатогепатита необходимо тщательно исключать различные причины патологии и подходить к пациентам с позиций коморбидности, предполагая возможность влияния алкоголя в качестве основного или дополнительного фактора, сочетанного с метаболическими расстройствами.

Доктор медицинских наук И.Б. Хлынов дал краткий обзор клинических рекомендаций по ведению больных с НАЖБП или АБП и отметил, что общие подходы заключаются в коррекции метаболических нарушений, для чего используются адеметионин, урсодезоксихолевая кислота и эссенциальные фосфолипиды. Доказана роль адеметионина в метаболизме мембран, липидов, нейротрансмиттеров, в регулировании транссульфурирования и образовании глутатиона — регулятора свободнорадикального окисления [8]. Известно, что чем более выражен фиброз печени, тем меньше содержание адеметионина в организме. В этой связи при любой патологии печени, сопровождающейся фиброзом, нужна заместительная терапия [9]. В клинических исследованиях показана эффективность адеметионина в дозах 800 или 1200 мг в сутки в течение 4 месяцев у больных НАЖБП [10].

В ходе дискуссии, которая продолжалась не только 20 мая, но и после завершения форума в онлайн-режиме, эксперты обратили внимание и обсудили следующие публикации. Z. Younossi et al. опубликовали в 2019 г. работу, в которой авторы наблюдали 4264 человека со стеатозом печени в течение 20 лет. 46 % пациентов имели метаболический синдром. Злоупотребление алкоголем определялось по дозе больше 3 дринок в день (1 дринок равен 10 г алкоголя). В конце наблюдения было установлено, что смертность была отчетливо более высокой среди лиц, злоупотреблявших алкоголем (32,2 %), в сравнении с пациентами с незначительным употреблением алкоголя (22,2 %;  $p = 0,003$ ). Злоупотребление алкоголем и метаболический синдром были независимыми факторами риска смертельных исходов [11].

В январском номере «Journal of Hepatology» в 2023 г. F. Aberg et al. [12] проанализировали современные данные по проблеме значения употребления алкоголя и метаболического синдрома для развития заболеваний печени. Авторы обратили внимание, что стеатоз печени развивается

у большинства пациентов при употреблении более 60 г этанола в сутки в течение периода более двух недель [13]. Вместе с тем риск цирроза печени возрастает при систематическом употреблении относительно небольших доз алкоголя. Метаанализ данных 2 629 272 чел. и 5505 пациентов с циррозом печени показал, что риск цирроза становится значительным при постоянном приеме одного дринка этанола в день в сравнении с абстинентами. В то же время цирроз печени или алкогольный гепатит развиваются только у 10–20 % лиц с хроническим алкоголизмом, что подчеркивает ключевую роль модификаторов эффекта алкоголя, к которым относятся женский пол, генетические факторы, курение, состояние кишечного микробиома, коморбидность и метаболические нарушения [14].

Результаты изучения влияния метаболического синдрома на патологию печени являются более гомогенными. Установлено, что метаболический синдром относится к факторам риска фиброза печени [15], гепатоцеллюлярной карциномы [16] и неблагоприятных исходов от заболеваний печени [17].

Взаимосвязь употребления алкоголя и метаболического синдрома является сложной и неоднозначной проблемой [18]. В современных работах активно высказывается точка зрения о синергизме действия алкоголя и метаболического синдрома на возникновение и прогрессирование заболеваний печени [19]. Возможные механизмы взаимодействия употребления алкоголя и метаболических нарушений вытекают из сходных гистологических проявлений АБП и НАЖБП [20], общего генетического фона (*PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*) и т.д. [21], комбинированного воздействия на митохондриальную дисфункцию, окислительного стресса [22], активации звездчатых клеток печени [23], влияния на кишечную микробиоту и проницаемость кишечника [24], воздействия на метаболизм желчных кислот [25]. В резюме авторы сделали вывод о несомненной перспективности и важности оценки взаимодействия употребления алкоголя и метаболических расстройств для оптимизации ведения больных с патологией печени [12].

Специалисты Американской ассоциации изучения заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) выпустили в майском номере журнала «Hepatology» в 2023 г. очередные клинические рекомендации по ведению больных с НАЖБП, в которых отметили, что употребление алкоголя может быть важным фактором прогрессирования патологии и должно быть количественно оценено у всех пациентов с НАЖБП. В рекомендациях зафиксировано, что употребление алкоголя в умеренных дозах повышает вероятность развития фиброза печени, особенно у лиц с ожирением или сахарным диабетом, что указывает на синергетические эффекты алкоголя и метаболических нарушений. В этой связи AASLD рекомендует лицам с фиброзом печени, равным

или больше F2, полностью отказаться от употребления алкоголя [26].

Большое значение имеет готовящийся к печати и находящийся в свободном доступе с июня 2023 г. в «Journal of Hepatology» консенсус AASLD, Европейской ассоциации изучения печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), Азиатско-Тихоокеанской ассоциации изучения печени (Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL), Латиноамериканской ассоциации изучения печени (Latin American Association for the Study of the Liver, ALEN) и других научных организаций по изменению номенклатуры жировой болезни печени [27]. Одновременно консенсус будет опубликован в журналах «Hepatology» и «Annals of Hepatology». Всего в составлении консенсуса участвовали 236 человек из 56 стран.

В результате нескольких заседаний делегаты пришли к выводу, что термины «неалкогольная» (61 % голосов) и «жировая» (66 % голосов) являются стигматизирующими. С учетом того, что термин «стигматизирующий» используется в консенсусе очень активно, позволим привести его определение. «Стигма» в древности означала клеймо, которое выжигали на коже преступников или рабов. Сейчас под стигматизацией понимают формирование негативного отношения к человеку на основании каких-то его особенностей. Предполагается, что люди, испытывающие стигматизацию, подвергаются пренебрежению, что негативно влияет на их положение в обществе и здоровье. В итоге в качестве замены термину «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) был избран термин «метаболически ассоциированная стеатотическая болезнь печени» (МАСБП; metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD). Критериями диагностики МАСБП рекомендовано считать наличие стеатоза печени и как минимум одного из пяти кардио-метаболических факторов: 1) индекс Кетле > 25; окружность талии > 94 см для мужчин и > 80 см для женщин; 2) содержание глюкозы натощак > 5,6 ммоль/л; 3) артериальное давление  $\geq 130/85$  мм рт. ст.; 4) содержание триглицеридов в крови  $\geq 1,7$  ммоль/л; 5) содержание холестерина липопротеидов высокой плотности в крови  $\leq 1$  ммоль/л. В случае наличия стеатоза печени без кардио-метаболических проявлений рекомендуется диагностировать криптогенную этиологию заболевания. Было принято решение сохранить термин «стеатогепатит», модифицировав его название в «метаболически ассоциированный стеатогепатит» (МАСГ; metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH).

Подавляющее большинство экспертов проголосовало за то, что потребление алкоголя > 30–60 г в день при НАЖБП влияет на естественное течение болезни (95 %) и меняет реакцию на терапевтические вмешательства (90 %). В этой связи было решено сохранить ограничение потребления алкоголя для диагностики МАСБП (MASLD),



а диагноз пациентов, злоупотребляющих алкоголем, формулировать как «метаболически ассоциированная алкогольная болезнь печени» (МААБП; MetALD) [27].

Российские эксперты в рамках форума «НАЖБП и АБП: две стороны одной медали» детально обсудили новую информацию и пришли к выводу, что взаимодействие алкоголя и метаболических факторов является сложным процессом, требующим дополнительного изучения. Несомненно, что употребление алкоголя может влиять на течение НАЖБП и потенцировать неблагоприятное течение заболевания печени. Препараты, обладающие действием на метаболические процессы, в частности адеметионин, заслуживают приоритетного применения у больных АБП (МААБП) и НАЖБП (МАСБП).

### Резюме модератора форума профессора В.В. Цуканова

Проблема взаимосвязи употребления алкоголя и метаболических изменений действительно представляется весьма непростой и носит фундаментальный

характер. В этой связи есть смысл продолжить эти дискуссии и заседания экспертного совета. Создание компактной рабочей группы будет полезным для систематического изучения этого вопроса. Заслуживают внимания работы, демонстрирующие синергизм действия алкоголя и метаболического синдрома на развитие патологии печени. Идея количественно оценивать потребление алкоголя у пациентов с НАЖБП для изменения тактики ведения пациентов выглядит рациональной. Вызывает интерес предложение стратифицировать показатели пациентов со стеатозом печени для обоснования применения метаболической терапии. Близость клинических проявлений и патогенеза НАЖБП и АБП обосновывает внимание к препаратам с метаболической активностью, таких как адеметионин, рекомендованных Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА) и Российским обществом по изучению печени (РОПИП) для терапии этих заболеваний [28, 29]. Несомненно, что вероятные изменения номенклатуры НАЖБП и АБП нуждаются во внимательном рассмотрении на заседаниях РГА и РОПИП.

### Литература / References

- Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55(7):434–8.
- Lieber C.S. Alcohol and the liver: 1984 update. *Hepatology.* 1984;4(6):1243–60. DOI: 10.1002/hep.1840040625
- Éslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M., 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
- Tkachenko P., Maevskaya M., Pavlov A., Komkova I., Pavlov C., Ivashkin V. Prednisolone plus S-adenosyl-L-methionine in severe alcoholic hepatitis. *Hepatol Int.* 2016;10(6):983–7. DOI: 10.1007/s12072-016-9751-4
- Mato J.M., Cámara J., Fernández de Paz J., Caballería L., Coll S., Caballero A., et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol.* 1999;30(6):1081–9. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80263-3
- Staufer K., Mangal B., Trauner M. Detection of unreported alcohol consumption in fatty liver disease. *J Hepatol.* 2023;78(2):e67–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.10.016
- Pascale R.M., Simile M.M., Calvisi D.F., Feo C.F., Feo F. S-adenosylmethionine: From the discovery of its inhibition of tumorigenesis to its use as a therapeutic agent. *Cells.* 2022;11(3):409. DOI: 10.3390/cells11030409
- Noureddin M., Sander-Struckmeier S., Mato J.M. 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
- Murphy S.K., Yang H., Moylan C.A., Pang H., Delinger A., Abdelmalek M.F., et al. Relationship between methylome and transcriptome in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2013;145(5):1076–87. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.047
- Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2010;9(1):3–10. [Baranovsky A.Yu., Raykhelson K.L., Marchenko N.V. Application of S-adenosylmethionine (Heptral®) in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2010;9(1):3–10. (In Russ.)].
- Younossi Z.M., Stepanova M., Ong J., Yilmaz Y., Duseja A., Eguchi Y., et al. Effects of alcohol consumption and metabolic syndrome on mortality in patients with non-alcoholic and alcohol-related fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(8):1625–33. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.033
- Åberg F., Byrne C.D., Pirola C.J., Männistö V., Sookoian S. Alcohol consumption and metabolic syndrome: Clinical and epidemiological impact on liver disease. *J Hepatol.* 2023;78(1):191–206. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.030
- Crabb D.W., Im G.Y., Szabo G., Mellinger J.L., Lucey M.R. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2020;71(1):306–33. DOI: 10.1002/hep.30866
- Roerecke M., Vafaei A., Hasan O.S.M., Chrystoja B.R., Cruz M., Lee R., et al. Alcohol consumption and risk of liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(10):1574–86. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000340
- Long M.T., Zhang X., Xu H., Liu C.T., Corey K.E., Chung R.T., et al. Hepatic fibrosis associates with multiple cardiometabolic disease risk factors: The Framingham Heart Study. *Hepatology.* 2021;73(2):548–59. DOI: 10.1002/hep.31608
- Welzel T.M., Graubard B.I., Zeuzem S., El-Serag H.B., Davila J.A., McGlynn K.A. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: A study in the SEER-Medicare database. *Hepatology.* 2011;54(2):463–71. DOI: 10.1002/hep.24397
- Ren H., Wang J., Gao Y., Yang F., Huang W. Metabolic syndrome and liver-related events: A systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):40. DOI: 10.1186/s12902-019-0366-3
- Knott C., Bell S., Britton A. Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of more than 1.9 million individuals from 38 observational studies. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1804–12. DOI: 10.2337/dc15-0710
- Åberg F., Färkkilä M., Männistö V. Interaction between alcohol use and metabolic risk factors for liver disease:

- A critical review of epidemiological studies. *Alcohol Clin Exp Res.* 2020;44(2):384–403. DOI: 10.1111/acer.14271
20. Boyle M., Masson S., Anstee Q.M. 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
  21. Jamialahmadi O., Mancina R.M., Ciociola E., Tavaglione F., Luukkonen P.K., Baselli G., et al. Exome-wide association study on alanine aminotransferase identifies sequence variants in the GPAM and APOE associated with fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1634–46.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.023
  22. Li S., Tan H-Y., Wang N., Feng Y., Wang X., Feng Y. Recent insights into the role of immune cells in alcoholic liver disease. *Front Immunol.* 2019;10:1328. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01328
  23. Ramos-Tovar E., Muriel P. Molecular mechanisms that link oxidative stress, inflammation, and fibrosis in the liver. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(12):1279. DOI: 10.3390/antiox9121279
  24. Lemmer P., Manka P., Best J., Kahraman A., Kalsch J., Vilchez-Vargas R., et al. Effects of moderate alcohol consumption in non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Med.* 2022;11(3):890. DOI: 10.3390/jcm11030890
  25. Idalsoaga F., Kulkarni A.V., Mousa O.Y., Arrese M., Arab J.P. Non-alcoholic fatty liver disease and alcohol-related liver disease: Two intertwined entities. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:448. DOI: 10.3389/fmed.2020.00448
  26. Rinella M.E., Neuschwander-Tetri B.A., Siddiqui M.S., Abdelmalek M.F., Caldwell S., Barb D., et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023;77(5):1797–835. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000323
  27. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratzin V., Francque S.M., Sanyal A.J., Kanwal F., et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023;S0168-8278(23)00418-X. (Online ahead of print). DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.003
  28. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(4):104–40. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A., et al. Clinical practice guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on diagnosis and treatment of non-alcoholic liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(4):104–40. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
  29. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволуп Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(6):20–40. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Sivolap Yu.P., Lunikov V.D., Zharkova M.S., et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(6):20–40. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40

### Сведения об авторах

**Цуканов Владислав Владимирович\*** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».

Контактная информация: gastro@impn.ru;  
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

**Осипенко Марина Федоровна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ngma@bk.ru;  
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

**Белобородова Екатерина Витальевна** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: belobekaterina@yandex.ru;  
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-5924>

### Information about the authors

**Vladislav V. Tsukanov\*** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department for Gastrointestinal Pathology in Adults and Children, Federal Research Centre “Krasnoyarsk Science Centre” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science”, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.

Contact information: gastro@impn.ru;  
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

**Marina F. Osipenko** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases at the Department of General Medicine, Novosibirsk State Medical University.

Contact information: ngma@bk.ru;  
630091, Novosibirsk, Krasny Avenue, 52.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

**Ekaterina V. Beloborodova** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy at the Department of General Medicine, Siberian State Medical University.

Contact information: belobekaterina@yandex.ru;  
634050, Tomsk, Moskovsky Highway, 2.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-5924>

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Ливзан Мария Анатольевна** — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации».

Контактная информация: mlivzan@yandex.ru;  
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

**Хлынов Игорь Борисович** — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru;  
620029, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

**Алексеев Сергей Алексеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: k\_gter@mail.fesmu.ru;  
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

**Сиволоп Юрий Павлович** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Контактная информация: yura-sivolap@yandex.ru;  
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4494-149X>

**Тонких Юлия Леонгардовна** — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».

Контактная информация: tjulia@bk.ru;  
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>

**Васютин Александр Викторович** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».

Контактная информация: alexander\_vasyutin@mail.ru;  
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3-г.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>

**Maria A. Livzan** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Correspondent Member of RAS, Head of Faculty Therapy and Gastroenterology Department, Rector, Omsk State Medical University.

Contact information: mlivzan@yandex.ru;  
644099, Omsk, Lenina str., 12.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

**Igor B. Khlynov** — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Faculty Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University.

Contact information: hlinov.doc@yandex.ru;  
620029, Ekaterinburg, Repina str., 3.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

**Sergei A. Alekseenko** — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy at the Department of General Medicine, Far-Eastern State Medical University.

Contact information: k\_gter@mail.fesmu.ru;  
680000, Khabarovsk, Muravyov-Amursky str., 35.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

**Yury P. Sivolap** — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, RUDN University.

Contact information: yura-sivolap@yandex.ru;  
117198, Moscow, Mikloukho-Maklaya str., 6.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4494-149X>

**Julia L. Tonkikh** — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department for Gastrointestinal Pathology in Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science”, Separate Division “Scientific Research Institute of Medical Problems of the North”.

Contact information: tjulia@bk.ru;  
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>

**Alexander V. Vasyutin** — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department for Gastrointestinal Pathology in Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science”, Separate Division of “Scientific Research Institute of Medical Problems of the North”.

Contact information: alexander\_vasyutin@mail.ru;  
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>

Поступила: 30.06.2023 Принята: 01.08.2023 Опубликовано: 30.08.2023  
Submitted: 30.06.2023 Accepted: 01.08.2023 Published: 30.08.2023