

**Baimuratova Mayrash Aushatovna** - candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Public Health and Social Sciences», LLP Kazakhstan's Medical University «KSPH», Almaty, Kazakhstan, E-mail: mairash@list.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-0219-7874>.

**Ryskulova Alma-Gul Rakhimovna** - candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Department of Population Health and Social Sciences, LLP Kazakhstan's Medical University «KSPH», Almaty, Kazakhstan, E-mail: r.alma@bk.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-4768-4799>.

**Sarsenbaeva Maira Zamanbekovna** - candidate of Medical Sciences, senior lecturer, LLP Kazakhstan's Medical University, «KSPH», Almaty, Kazakhstan, E-mail: maira.sarsenbaeva@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0921-2224>.

*Article submitted: 13.03.2023*

*Accepted for publication: 28.03.2023*

УДК: 614.2+616.36-003.826-071  
МРНТИ: 76.29.34.

DOI: 10.24412/1609-8692-2023-1-23-30

## КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (обзор литературы)

\* М. Азнабакиева, Е. Авдеева, Ф. Башатова, К. Гусеинов, Т. Каримов,  
Ж. Маюкова, А. Имаматдинова  
НАО «Казахский национальный медицинский университет  
им. С.Д. Асфендиярова»,  
г. Алматы, Казахстан

### Аннотация

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (далее - НАЖБП) является самым распространенным заболеванием печени, поразившим около четверти населения мира. Знание основных факторов риска НАЖБП, позволит вовремя диагностировать и, что немаловажно, предотвратить прогрессирование заболевания. Используя литературный анализ, изучив ранее проведенные исследования, посвященные этой теме, нами были выделены основные факторы риска неалкогольной жировой болезни печени: ожирение (90%), сахарный диабет 2 типа, генетические мутации, возраст, пол, а также образ жизни пациента. На основании всех данных, нами был сделан вывод о том, что вклад каждого фактора риска НАЖБП по отдельности не оценим, так как он варьируется в зависимости от сопутствующих заболеваний и географического положения.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), факторы риска, ожирение, сахарный диабет, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП).

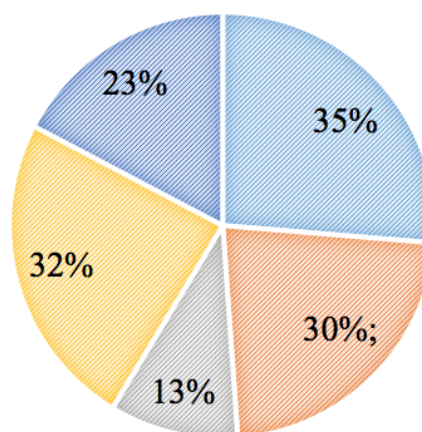
**Введение.** Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это макровезикулярный стеатоз в  $\geq 5\%$  гепатоцитов, который возникает при отсутствии вторичной причины, такой как алкоголь. Она охватывает целый спектр заболеваний от неалкогольной жировой болезни печени, которая протекает в большинстве случаев доброкачественно, до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), прогрессирующего в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [1].

**Основная часть.** Целью данного литературного обзора является определение основных клинически значимых факторов риска НАЖБП. Поиск литературы был осуществлен с использованием баз данных PubMed, GoogleScholar, Medline, Cyberleninka и электронной библиотеке eLIBRARY, по ключевым словам, (неалкогольная жировая болезнь печени, факторы риска,

метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, ожирение) с 2015 по 2023 год.

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) растет во всем мире беспрецедентными темпами, параллельно с увеличением ожирения и признаков метаболического синдрома. На сегодняшний день НАЖБП, поразившая 25,24% населения, является наиболее распространенным заболеванием печени. Самые высокие показатели заболеваемости на Ближнем Востоке (32%) и в Южной Америке (30%), а самые низкие в Африке (13%) (диаграмма 1). И с каждым годом эти показатели только увеличиваются [1]. Тенденции к распространению НАЖБП характерны и для Казахстана. Так, например, согласно исследованию, проведенному А. Нерсесовым в 2015-2017 гг. [2], неалкогольная жировая болезнь печени встречается у 40% населения Казахстана.

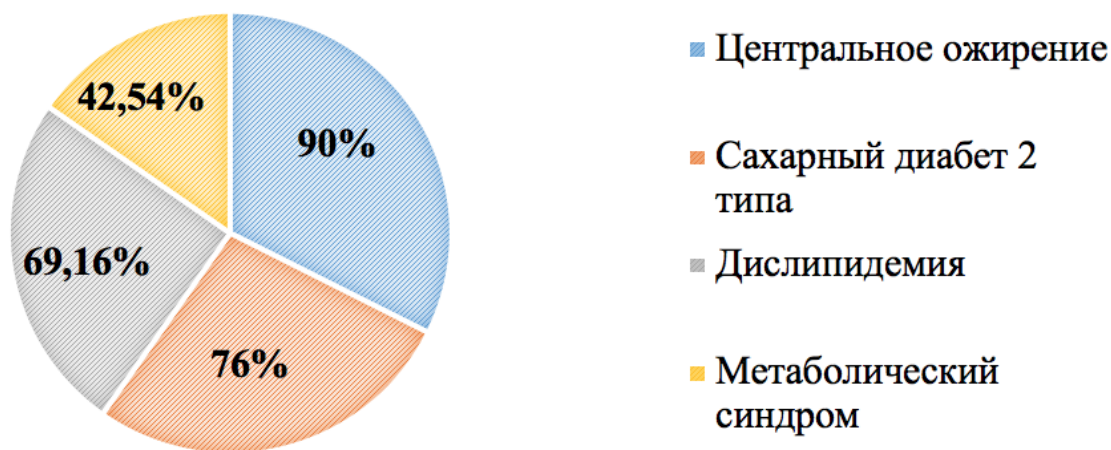
- Северная Америка
- Южная Америка
- Африка
- Ближний Восток
- Европа



*Диаграмма 1. Распространённость НАЖБП в мире.*

НАЖБП представляет собой широкий спектр повреждений печени, которые могут варьироваться от легких форм (стеатоз) до более тяжелых, злокачественных форм (неалкогольный стеатогепатит, прогрессирующий фиброз, цирроз и печеночная недостаточность) [3]. Путь по спектру от стеатоза до прогрессирующего фиброза является гетерогенным и

представляет собой сложную интеграцию метаболических расстройств, генетических мутаций, возраста, этнической принадлежности и образа жизни человека [4]. НАЖБП очень тесно связана с ожирением (90%), сахарным диабетом 2 типа (76%), дислипидемией (69,16%) и метаболическим синдромом (42,54%) [5] (диаграмма 2).

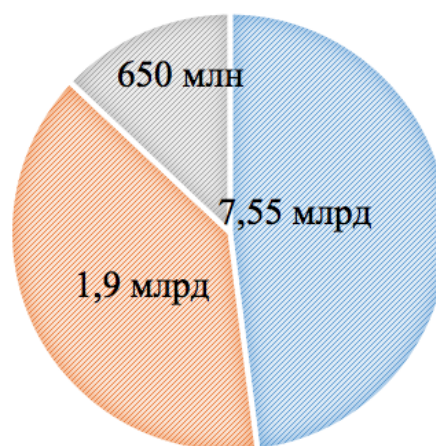


*Диаграмма 2. Распространенность НАЖБП у пациентов с ожирением, СД 2 типа, дислипидемией и метаболическим синдромом в мире.*

Все эти патологические состояния влияют на отложение жира в печени и, как правило, влияют на ускорение прогрессирования заболевания и развитие печеночных и внепеченочных осложнений. Такие пациенты составляют группу риска развития НАЖБП [6,7].

**Ожирение.** В 2016 году ВОЗ определила, что с 1975 года показатели избыточного веса и ожирения во всем мире почти утроились - более 1,9 (39% взрослого населения) миллиарда взрослых имеют избыточный вес, из которых 650 (13% населения мира) миллионов страдают ожирением [8] (диаграмма 3).

- Население мира
- Люди с избыточной массой тела
- Люди с ожирением



*Диаграмма 3. Данные ВОЗ (2016 год) об избыточном весе и ожирении.*

Продолжающаяся глобальная эпидемия ожирения по прогнозам в ближайшем будущем приведет к увеличению числа пациентов с НАЖБП, а также с НАСГ [9]. Уже доказано, что ИМТ выше 30 кг/м<sup>2</sup> в 90-95% сопровождается развитием стеатоза печени и в 20-47% - неалкогольного стеатогепатита [10]. Но не всегда НАЖБП ассоциирована с ожирением. Она также может развиваться у людей с нормальным индексом массы

тела и в таком случае называется «тощей», НАЖБП (lean NAFLD, non-overweight NAFLD) или НАЖБП без ожирения (non-obese NAFLD) и наиболее распространена в регионах Азии [9]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, масса тела считается нормальной при индексе массы тела (ИМТ) от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup>. Особенностью таких пациентов по сравнению со здоровыми людьми является

измененный метаболизм в виде высокого уровня циркулирующих триглицеридов и инсулинорезистентности. Но при этом у них меньшая окружность талии и ИМТ по сравнению с пациентами, имеющими НАЖБП с ожирением [11].

**Сахарный диабет 2 типа.** Параллельно с высокой распространенностью ожирения растет и заболеваемость сахарным диабетом 2 типа [9]. Международная федерация диабета сообщает, что по состоянию на 2015 год более 400 (5% всего населения мира) миллионов человек страдали диабетом [12] 90% людей, страдающих диабетом во всем мире, имеют именно сахарный диабет 2 типа [13]. Общая распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди пациентов с сахарным диабетом 2 типа составляет 76%, тогда как глобальная распространенность неалкогольного стеатогепатита среди пациентов с сахарным диабетом составляет 37,3% [14]. Тесная взаимосвязь диабета и НАЖБП подтверждается тем, что оба заболевания характеризуются нарушением метаболизма глюкозы и инсулинорезистентностью [15]. Периферическая и печеночная инсулино-

резистентность, которые участвуют в развитии НАЖБП, вызывают недостаточное подавление глюконеогенеза в печени, снижение гликогенеза и более высокие темпы накопления липидов [16]. Хотя сахарный диабет 2 типа также тесно связан с НАЖБП, как и ожирение, его актуальность при данном заболевании в 2 раза выше. Несмотря на то, что распространенность НАЖБП у пациентов с ожирением (90%) выше, чем у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (76%), наличие диабета ускоряет течение НАЖБП и является предиктором прогрессирующего фиброза и смертности [14].

**Генетические факторы.** Немаловажную роль в развитии неалкогольной жировой болезни печени играют генетические особенности [17]. Общегеномная ассоциация (GWAS) выявила основные генетические факторы риска НАЖБП [18]. В настоящее время пять вариантов генов надежно связаны с предрасположенностью к НАЖБП. Это PNPLA3, TM6SF2, GSKR и HSD17B13 [19]. При возникновении мутаций в этих генах происходят различные изменения, которые предрасполагают к развитию НАЖБП. (таблица 1).

*Таблица 1. Эффекты мутаций в генах, тесно связанных с развитием НАЖБП.*

Ген	Функция	Основные изменения	Эффект после мутации
<b>PNPLA3</b>	Ремоделирование липидных капель. Регуляция липидного обмена	Мутации потери функции: rs738409 C>G / I148M	Накопление ТАГ в печени, снижение липидирования ЛПОНП
<b>TM6SF2</b>	Транспорт и секреция ЛПОНП и холестерина	Мутации потери функции: rs58542926 C > T / E167K	Повышение накопления липидов в печени
<b>GSKR</b>	Регуляция липогенеза, гомеостаз глюкозы в крови	Мутации потери функции: rs1260326 C> T / p.P446L и rs780094 C> T	Повышение поглощения глюкозы печенью и ускоряет липогенез за счет увеличения ингибитора глюкокиназы
<b>MBOAT7</b>	Снижение уровня арахидоновой кислоты в нейтрофилах	Мутации потери функции: rs641738 (C> T)	Индукция апоптоза гепатоцитов, которая вызывает воспаление и фиброз ткани печени

**Возраст и пол.** Известно, что НАЖБП и старение тесно взаимосвязаны, причем увеличение возраста является одним из самых сильных эпидемиологических факторов НАЖБП, НАСГ и фиброза [20]. Распространенность жировой дистрофии печени достигает пика в возрасте 40-50 лет у мужчин и 60-69 лет у женщин, часто незначительно снижаясь в более старших (> 70 лет) группах. [21]. Недавние исследования показывают, что

НАЖБП чаще встречается у мужчин, чем у женщин [22] до наступления менопаузы, после чего такие различия, нивелируются [23].

На более поздний рост НАЖБП у женщин влияют гормональные изменения [24]. Повышенная резистентность к инсулину и висцеральное ожирение, возникающие во время менопаузы, предрасполагают женщин в этот период к развитию жировой дистрофии [25].

**Таблица 2. Основные факторы риска НАЖБП**

<b>Ожирение</b>	<b>Ожирение в 90-95% случаев сопровождается развитием стеатоза печени</b>
<b>Сахарный диабет 2 типа</b>	Наличие сахарного диабета 2 типа не только предрасполагает к развитию НАЖБП (76%), а также ускоряет течение заболевания и прогрессирование его до более тяжелых форм
<b>Генетические особенности</b>	Определяют предрасположенность к НАЖБП отдельные группы людей. В настоящее время известны 5 генетических вариантов, которые тесно связаны с предрасположенностью к стеатозу
<b>Возраст и пол</b>	Пик заболеваемости НАЖБП приходится на возраст 40-50 лет у мужчин и 60-69 лет у женщин До развития у женщин менопаузы, НАЖБП чаще встречается у мужчин, но после ее наступления, половые различия нивелируются

**Выводы.** В настоящее время НАЖБП -это одна из актуальных проблем здравоохранения во всем мире. В целом, все исследования подтверждают, что НАЖБП является сложным заболеванием, на которое влияют метаболические и экологические факторы, а также генетические предрасположенности. Как показали многочисленные исследования, основными факторами риска неалкогольной жировой болезни печени являются именно ожирение, сахарный диабет 2 типа,

генетические факторы, образ жизни, а также возраст пациента. Точный вклад каждого из факторов риска в развитие неалкогольной жировой болезни печени оценить довольно трудно, так как он может варьироваться в зависимости от географического положения и состояния организма пациента.

В связи с чем, изучение и знание основных факторов риска играет огромное значение в своевременной диагностике, а также в снижении уровня заболеваемости.

## CLINICALLY SIGNIFICANT RISK FACTORS FOR NAFLD

(literature review)

**\*M. Aznabakiyeva, E. Avdeyeva, F. Bashatova, K. Guseinov, T. Karimov,  
Zh. Mayukova, A. Imamatdinova**

«Kazakh National Medical University named after S.D. Asfendiyarov»,  
Almaty, Kazakhstan

### Summary

Currently, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease affecting about a quarter of the world's population. Knowledge of the main risk factors for NAFLD will allow timely diagnosis and, importantly, prevent the progression of the disease. Using the literature analysis, having studied the earlier conducted studies on this topic, we identified the main risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: obesity, type 2 diabetes mellitus, genetic mutations, age, gender, and lifestyle of the patient. Based on all the data, we concluded that the contribution of each NAFLD risk factor cannot be assessed separately, since it varies depending on concomitant diseases and geographical location.

**Key words:** NAFLD, risk factors, obesity, diabetes mellitus, MAFLD.

## БАУЫРДЫҢ АЛКОГОЛЬСІЗ МАЙЛЫ АУРУЫ ҮШІН КЛИНИКАЛЫҚ МАҢЫЗДЫ ҚАУІП ФАКТОРЛАРЫ

(әдебиеттік шолу)

**\*М. Азнабакиева, Е. Авдеева, Ф. Башатова, К. Гусинов, Т. Каримов,  
Ж. Маюкова, А. Имамадинова**

«С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті» Ке АҚ,  
Алматы қ., Қазақстан

### Түйіндеме

Қазіргі уақытта алкогольсіз майлы бауыр ауруы әлем халқының төрттен біріне әсер ететін ең көп таралған бауыр ауруы болып табылады. Алкогольсіз майлы бауыр ауруы үшін негізгі қауіп факторларын білу уақытында диагноз қоюға және, ең бастысы, аурудың дамуын болдырмауға мүмкіндік береді. Әдеби талдауды қолдана отырып, осы тақырыпқа арналған ерте жүргізілген зерттеулерді зерттей отырып, біз алкогольсіз майлы бауыр ауруының негізгі қауіп факторларын атап өттік: семіздік, 2 типті қант диабеті, генетикалық мутациялар, жас, жыныс және науқастың өмір салты. Барлық деректерге сүйене отырып, біз алкогольсіз майлы бауыр ауруы үшін әрбір қауіп факторының үлесін жеке бағаламаймыз деген қорытындыға келдік, өйткені ол қатар жүретін аурулар мен географиялық жағдайға байланысты өзгереді.

**Түйінді сөздер:** бауырдың алкогольсіз майлы ауруы, қауіп факторлары, семіздік, қант диабеті, бауырдың алкогольсіз майлы ауруы.

### Список литературы:

1. Younossi Z. M. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—metaanalytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes //Hepatology. – 2016. – Т. 64. – №. 1. – С. 73-84.

2. Нерсесов В.А. В. Обзор исследований 2015-2017 годов по клинико-эпидемиологической характеристике болезней печени в Казахстане //Medicine. – 2017. – №. 9 (183). – С. 4. {Nersesov V A. V. Obzor issledovaniy 2015-2017 godov po kliniko-jepidemiologicheskoy harakteristike boleznej pecheni v Kazahstane //Medicine. – 2017. – №. 9 (183). – S. 4}

3. Pouwels S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss //BMC endocrine disorders. – 2022. – T. 22. – №. 1. – C. 1-9.
4. Eslam M., George J. Genetic contributions to NAFLD: leveraging shared genetics to uncover systems biology //Nature reviews Gastroenterology & hepatology. – 2020. – T. 17. – №. 1. – C. 40-52.
5. Rich N. E. et al. Racial and ethnic disparities in nonalcoholic fatty liver disease prevalence, severity, and outcomes in the United States: a systematic review and meta-analysis //Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2018. – T. 16. – №. 2. – C. 198-210. e2.
6. Eslam M. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement //Journal of hepatology. – 2020. – T. 73. – №. 1. – C. 202-209.
7. Pipitone R. M. et al. MAFLD: a multisystem disease //Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. – 2023. – T. 14. – C. 20420188221145549.
8. Song C. et al. Physical activity and sedentary behavior among Chinese children aged 6–17 years: a cross-sectional analysis of 2010 – 2012 China National Nutrition and health survey //BMC public health. – 2019. – T. 19. – №. 1. – C. 1-8.
9. Younossi Z. M. Non-alcoholic fatty liver disease—a global public health perspective //Journal of hepatology. – 2019. – T. 70. – №. 3. – C. 531-544.
10. Arab J. P., Arrese M., Trauner M. Recent insights into the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease //Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. – 2018. – T. 13. – C. 321-350.
11. Younossi Z. et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention //Nature reviews Gastroenterology & hepatology. – 2018. – T. 15. – №. 1. – C. 11-20.
12. Atlas D. et al. International diabetes federation //IDF Diabetes Atlas, 7th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. – 2015. – T. 33.
13. Hipp J. A., Chalise N. Peer reviewed: spatial analysis and correlates of county-level diabetes prevalence, 2009–2010 //Preventing chronic disease. – 2015. – T. 12.
14. Younossi Z. M. et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis //Journal of hepatology. – 2019. – T. 71. – №. 4. – C. 793-801.
15. Cláudia B. M. S. et al. Impact of diabetes mellitus and insulin on nonalcoholic fatty liver disease in the morbidly obese //Annals of hepatology. – 2018. – T. 17. – №. 4. – C. 585-591.
16. Tilg H., Moschen A. R., Roden M. NAFLD and diabetes mellitus //Nature reviews Gastroenterology & hepatology. – 2017. – T. 14. – №. 1. – C. 32-42.
17. Strela L. A. M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question //World journal of gastroenterology: WJG. – 2015. – T. 21. – №. 14. – C. 4103
18. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: clinical impact //Journal of hepatology. – 2018. – T. 68. – №. 2. – C. 268-279.
19. Abul-Husn N. S. et al. A protein-truncating HSD17B13 variant and protection from chronic liver disease //New England Journal of Medicine. – 2018. – T. 378. – №. 12. – C. 1096-1106
20. Bonacini M. et al. Racial differences in prevalence and severity of non-alcoholic fatty liver disease //World Journal of Hepatology. – 2021. – T. 13. – №. 7. – C. 763.
21. Alqahtani S. A., Schattenberg J. M. NAFLD in the Elderly //Clinical interventions in aging. – 2021. – C. 1633-1649.
22. Lonardo A. et al. Sex differences in nonalcoholic fatty liver disease: state of the art and identification of research gaps //Hepatology. – 2019. – T. 70. – №. 4. – C. 1457-1469
23. Wang Z. et al. Sex-specific prevalence of fatty liver disease and associated metabolic factors in Wuhan, south central China //European journal of gastroenterology & hepatology. – 2014. – T. 26. – №. 9. – C. 1015-1021.

24. Puig J. et. al. Nonalcoholic fatty liver disease and age are strong indicators for atherosclerosis in morbid obesity //Clinical Endocrinology. – 2015. – Т. 83. – №. 2. – С. 180-186.

25. Lee C., Kim J., Jung Y. Potential therapeutic application of estrogen in gender disparity of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis //Cells. – 2019. – Т. 8. – №. 10. – С. 1259.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Вклад авторов.** Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи. Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

**Финансирование.** Отсутствует

#### Сведения об авторах

**Корреспондирующий автор.** Азнабакиева Малика Маликқызы, НАО «НМУ им. С.Д. Асфендиярова», Казахстан, г. Алматы. E-mail: Abazika\_99@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0009-0009-2346-5103>.

**Авдеева Екатерина Андреевна** - интерн 7 курса, НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», Казахстан, г. Алматы. E-mail: avdeevakate@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0009-0000-2039-3663>.

**Баишатов Фария Алишеровна** - интерн 7 курса, НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», Казахстан, г. Алматы. E-mail: fariyabashatova@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0009-0007-7125-9596>.

**Гусейнов Киряз Ганиязович** - интерн 7 курса, НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», Казахстан, г. Алматы. E-mail: kiriyas92@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0009-0005-0336-9916>.

**Каримов Тимур Османович** - интерн 7 курса, НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», Казахстан, г. Алматы. E-mail: tima220298@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0009-0001-9558-4955>.

**Маюкова Жанара Каиржановна** - Интерн 7 курса, НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», Казахстан, г. Алматы. E-mail: maikova\_zhanara@mail.ru, ORCID <https://orcid.org/0009-0009-6458-0802>.

**Имаматдинова Азиза Махмудкызы** - Ассистент кафедры «Политика и менеджмент здравоохранения» НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», Казахстан, г. Алматы. E-mail: azizaimamatdinova0@gmail.com, ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2233-4522>.

**Статья поступила:** 10.03.2023г.

**Статья принята:** 29.03.2023г.