

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-109-117>



## Диетотерапия у больных с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени: на чем основывается выбор для конкретного пациента

Лялюкова Е. А.<sup>1</sup>, Друк И. В.<sup>1</sup>, Долгалев И. В.<sup>2</sup>, Чернышева Е. Н.<sup>3</sup>, Логинова Е. Н.<sup>1</sup>, Лялюков А. В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России. 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121.

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО Сочинский государственный университет. 354000, г. Сочи, ул. Пластунская, 94.

**Для цитирования:** Лялюкова Е. А., Друк И. В., Долгалев И. В., Чернышева Е. Н., Логинова Е. Н., Лялюков А. В. Диетотерапия у больных с метаболически ассоциированной жировой болезнью печени: на чем основывается выбор для конкретного пациента. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;194(10): 109–117. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-109-117

**Лялюкова Елена Александровна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

**Друк Инна Викторовна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО

**Долгалев Игорь Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии

**Чернышева Елена Николаевна**, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой кардиологии

**Логинова Екатерина Николаевна**, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

**Лялюков Александр Васильевич**, аспирант

✉ Для переписки:

**Лялюкова**

**Елена Александровна**

[lyalykova@rambler.ru](mailto:lyalykova@rambler.ru)

### Резюме

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) — широко распространенное заболевание. Основной стратегией лечения МАЗБП является коррекция метаболических факторов, изменение образа жизни, нормализация массы тела, которая достигается применением диетотерапии и физической активностью.

**Цель данного обзора** — представить характеристику диет, которые были исследованы при лечении пациентов с МАЗБП.

**Результаты.** Наибольшую доказательную базу по эффективности и безопасности лечения МАЗБП имеет применение средиземноморской диеты и диеты с низким гликемическим индексом. Пациентам следует рекомендовать снижение потребления сахара, насыщенных жирных кислот и трансжиров, обогащение рациона пищевыми волокнами. Соблюдение сбалансированной диеты с ограничением калорий может помочь сформировать привычки здорового образа жизни и здорового питания, которые имеют большое значение для профилактики и лечения МАЗБП. Наследственные факторы, состав микробиоты кишечника, коморбидная патология также могут влиять на результаты диетотерапии, что подчеркивает острую необходимость индивидуализированного подхода в лечении данного заболевания.

**Ключевые слова:** метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, диета

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-194-10-109-117>

## Diet therapy in patients with metabolically associated fatty liver disease: what is the choice for particular patient?

E. A. Lyalyukova<sup>1</sup>, I. V. Druk<sup>1</sup>, I. V. Dolgalev<sup>2</sup>, E. N. Chernysheva<sup>3</sup>, E. N. Loginova<sup>1</sup>, G. M. Konovalova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Omsk State Medical University, ul. Lenina, 12, Omsk 644099, Russia.

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Moskovskiy tr., 2, Tomsk 634050, Russia.

<sup>3</sup> Astrakhan State Medical University, ul. Bakinskaya, 121, Astrakhan 414000, Russia.

<sup>4</sup> Sochi State University, ul. Plastunskaya, 94, Sochi, 354000, Russia.

**For citation:** Lyalyukova E. A., Druk I. V., Dolgalev I. V., Chernysheva E. N., Loginova E. N., Konovalova G. M. Diet therapy in patients with metabolically associated fatty liver disease: what is the choice for particular patient? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;194(10): 109–117. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-194-10-109-117

✉ *Corresponding author:*

**Elena A. Lyalyukova**  
lyalyukova@rambler.ru

**Elena A. Lyalyukova**, MD, PhD, Associate Professor, Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine of postgraduate education; ORCID: 0000-0003-4878-0838

**Inna V. Druk**, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases and Family Medicine of postgraduate education; ORCID: 0000-0001-8317-7765, Scopus Author ID: 56165927600

**Igor V. Dolgalev**, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy with the Course of Clinical Pharmacology.

**Elena N. Chernysheva**, MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Cardiology

**Ekaterina N. Loginova**, PhD, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine of postgraduate education; ORCID: 0000-0002-0601-7044, Scopus Author ID: 57190962149

**Alexander V. Lyalyukov**, post-graduate student of Sochi State University.

### Summary

Metabolically associated fatty liver disease is a widespread disease (MAFLD).

**The main** treatment strategy for MAFLD is the correction of metabolic factors, changes in lifestyle, normalization of body weight, which is achieved by the use of diet therapy and physical activity.

**The purpose** of this review is to present the characteristics of diets that have been studied in the treatment of patients with MAFLD.

**Results.** The greatest evidence base on the effectiveness of treatment of MAFLD and the safety profile is the use of the Mediterranean diet and the diet with a low glycemic index. Patients should be advised to reduce their sugar intake, reduce their intake of saturated fatty acids and trans fats, and increase their intake of dietary fiber. Eating a balanced, calorie-restricted diet can help to provide healthy lifestyle and healthy eating habits, which are essential for the prevention and treatment of MAFLD. Hereditary factors, the composition of the intestinal microbiota, comorbid pathology can affect the results of diet therapy, which emphasizes the urgent need for an individualized approach in the treatment of this disease.

**Keywords:** metabolically associated fatty liver disease, diet

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

### Актуальность

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), ранее имевшая название неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) – широко распространенное заболевание, имеющее тенденцию к увеличению частоты встречаемости во всех странах мирах [1]. В международном консенсусе экспертов 2020 года предложены новые диагностические критерии МАЗБП, конкретизированы факторы риска, позволяющие

определить таргетную терапию заболевания [2]. Инсулинорезистентность считается основным триггером поражения печени при МАЗБП. Высокий уровень инсулина является результатом действия множества факторов, включающих как экологические, так и генетические, дисбаланс которых определяет фенотип и течение заболевания [3].

МАЗБП – мультисистемное заболевание, которое включает разнонаправленные метаболические

нарушения. Большинство пациентов имеют избыточный вес или ожирение и страдают сахарный диабетом 2 типа (СД 2 типа), а изменение образа жизни, корректировка режима питания, снижение массы тела являются основой лечения МАЖБП. Заболевание нередко выявляется и среди лиц без избыточного веса, когда другие факторы, в том числе наследственная предрасположенность, могут привести к схожему поражению печени. Генетические исследования выявили ряд полиморфных генов-кандидатов (*PNPLA3*, *MBOAT7*, *TM6SF2*), которые связаны с более агрессивным течением МАЖБ [4–6]. Возможную роль играет также этническая принадлежность. В частности, среди населения Китая может быть высокий наследственный риск МАЖБ из-за более частых несинонимичных мутаций в генах, регулирующих липидный обмен [7]. Кроме того, экспрессия генов формируется агентами окружающей среды, которые действуют как эпигенетические модуляторы транскрипции и синтеза специфических белков. Нерациональное питание может способствовать экспрессии соответствующих генов с неблагоприятными клиническими последствиями.

Тесная связь между печенью и кишечником поддерживает идею о том, что микробиота кишечника неразрывно связана с заболеваниями печени. Изменения кишечного эпителиального барьера, нарушения микробиоценоза кишечника вносят определенный вклад в повреждение печени [8]. У пациентов с ожирением наблюдаются выраженные нарушения микробиоценоза, которые корректируются диетой [9]. Уменьшение гетерогенности кишечной микробиоты приводит к уменьшению количества короткоцепочечных жирных кислот и увеличению липополисахаридов, причем оба этих фактора связаны с инсулинорезистентностью [3, 10, 11]. Высококалорийное питание, богатое насыщенными жирами, напитками, обогащенными моносахаридами, продуктами с рафинированными углеводами и высоким гликемическим индексом, вредные пищевые привычки и малоподвижный образ жизни способствуют инсулинорезистентности и, как следствие, развитию МАЖБП. Таким образом, основной стратегией лечения МАЖБП

является коррекция метаболических факторов, изменение образа жизни, нормализация массы тела, которые достигаются применением диетотерапии и увеличением физической активности.

**Цель данного обзора** – представить характеристику диет, которые были исследованы при лечении пациентов с МАЖБП.

В последнее десятилетие проблема метаболических нарушений печени и способы их коррекции привлекает пристальное внимание многих исследователей. Одно из первых таких наблюдений провел Vilar-Gomez с соавторами [12]. В исследование включены 293 пациента с НАЖБП, которым на 52 недели модифицировали образ жизни путем перехода на малокалорийную диету с низким содержанием жиров и режим дополнительных физических нагрузок. В результате убедительно показано, что потеря массы тела более чем на 10% от первоначальной улучшала морфологические параметры печени. В частности, в 90% случаев купировались проявления стеатогепатита и в 45% случаев происходил регресс фиброза. Однако таких результатов смогли достичь только 10% наблюдаемых пациентов [12]. Аналогичные данные были получены в результате другого рандомизированного контролируемого исследования, проведенного с участием 31 больного с избыточной массой тела или ожирением с подтвержденным биопсией неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Данное исследование продолжалось 48 недель. Оказалось, что изменение образа жизни и последовавшее за этим снижение массы тела как минимум на 7% ассоциировались со значительным снижением воспалительной активности в ткани печени [13].

В последние годы получено большое количество новых сведений об эффективности диетотерапии в лечении МАЖБП, включая диету с ограничением калорий, диету с низким гликемическим индексом, диету с низким содержанием углеводов, периодическое голодание, диету с высоким содержанием белка и средиземноморскую диету. Выбор диетотерапии основывается на научных данных, полученных по результатам клинических исследований, а также зависит от национальных особенностей и индивидуальных предпочтений пациентов.

## Диета с ограничением калорий

Диета с ограничением калорий предусматривает сохранение соотношения макроэлементов, соответствующее сбалансированному питанию. Снижение потребления калорий может быть осуществлено следующими тремя способами: 1. снижением потребления калорий на 30% ~ 50% от суточного рациона; 2. ежедневным сокращением потребления около 500 ккал; 3. ограничением общего суточного потребления до 1000 ~ 1500 ккал. При этом ежедневное целевое потребление калорий должно быть скорректировано в соответствии с полом, возрастом, ростом, массой тела и уровнем физической активности. Диета с ограничением калорий подходит для всех людей, которым необходимо похудеть, благодаря сбалансированному соотношению питательных веществ. Она также

является основным рекомендованным режимом диетического лечения в некоторых странах с целью профилактики и лечения метаболических расстройств [14].

Проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование, проходившее в Иране, показало, что диета с ограничением калорий в течение 12 недель не только улучшает антропометрические показатели у пациентов, но и сопровождается снижением сывороточных печеночных ферментов аланиновой трансаминазы (АЛТ) и аспарагиновой трансаминазы (АСТ), но без уменьшения признаков стеатоза по данным УЗИ брюшной полости [15].

Модель очень низкокалорийной диеты у пациентов с диабетом была недавно исследована

в Великобритании на 45 пациентах с МАЖБП [16]. Через 9 месяцев наблюдения было зарегистрировано статистически значимое улучшение антропометрических показателей, снижение АЛТ и АСТ; значительное уменьшение сердечно-сосудистого риска (снижалось артериальное давление и QRISK2), улучшение показателей метаболического здоровья (глюкоза натощак, инсулин, HbA1c). Исследователи подчеркивают, что результаты диеты с ограничением калорий во многом зависели от длительности лечения и приверженности пациента рекомендациям [16].

В 2021 году шведскими учеными опубликованы результаты рандомизированного контролируемого 12-недельного исследования с участием 74 пациентов, изучавшего влияние периодического ограничения калорий (диета 5:2) и диеты с низким

содержанием углеводов и высоким содержанием жиров (low-carb high-fat diet, LCHF) на снижение стеатоза печени по данным магнитно-резонансной спектроскопии. Диета LCHF и диета 5:2 продемонстрировали статистически значимые результаты по сравнению с контрольной группой (без диетической терапии) в снижении стеатоза (LCHF: -7.2%; «диета 5:2»: -6.1%) и массы тела (LCHF: -7.3 г; «диета 5:2»: -7.4 кг). При этом по обоим параметрам между вариантами питания «LCHF» и «диета 5:2» не было разницы ( $p = 0,41$  для стеатоза и  $0,78$  для массы тела) [17].

Вместе с тем, многие данные свидетельствуют о том, что не только сокращение калорий, но, возможно, в большей степени качество и энергетическая ценность пищевых компонентов способствуют управлению МАЖБ.

## Низкоуглеводная диета

Низкоуглеводная диета подразумевает снижение потребления калорий за счет уменьшения потребления углеводов: содержание углеводов в низкоуглеводной диете составляет менее 45% (125 г/сутки). Преимущество низкоуглеводной диеты заключается в том, что за короткое время можно уменьшить массу тела и объем висцерального жира, подавить аппетит, снизить уровень глюкозы в крови натощак и уровень гликозилированного гемоглобина, а также снизить системное воспаление. Было обнаружено быстрое снижение содержания жира в печени с заметным снижением липогенеза. Кроме того, на фоне диеты отмечено значительное увеличение концентрации  $\beta$ -гидроксо-

сидутирата в сыворотке, отражающее усиление митохондриального  $\beta$ -окисления жирных кислот, а также выявлено восстановление кишечной микробиоты и снижение ряда кардиометаболических факторов риска [18].

Однако следует подчеркнуть, что данные об эффективности диеты у больных с МАЖБП ограничены [19]. Низкоуглеводная диета как терапевтическая стратегия выглядит перспективной только из-за ее выраженного краткосрочного эффекта в отношении снижения массы тела. Отсутствие данных о безопасности для длительного применения, быстрое восстановление массы тела после отмены диеты ограничивают ее использование.

## Диета с низким гликемическим индексом

Инсулинорезистентность – центральный аспект патофизиологии МАЖБП, поэтому вмешательства, направленные на улучшение чувствительности к инсулину, являются краеугольным камнем лечения заболевания. Гликемический индекс (ГИ) отражает скорость, с которой повышается уровень глюкозы в крови после приема пищи. Индекс меньше 46 характеризует продукты с низким ГИ,  $46 \leq \text{ГИ} \leq 70$  – со средним и более 70 – с высоким ГИ. Продукты с высоким ГИ быстрее перевариваются и всасываются, после еды быстрее возвращается чувство голода. Глюкоза быстро попадет в кровоток, что сопровождается повышением уровня инсулина, при этом требуемая энергия используется в печени или мышцах, а избыточная энергия преобразуется в жир. Пища с низким ГИ медленно переваривается и усваивается, в результате чего уровень глюкозы в крови повышается медленно, позднее появляется чувство голода. В то же время происходит снижение уровня инсулина, стимулируется липолиз. Гликемическая нагрузка (ГН) объединяет ГИ с количеством доступных углеводов, потребляемых во время приема пищи,  $\text{ГН} = \text{ГИ} \times \text{содержание углеводов (г)} / 100 \text{ г пищи}$  [20].

Взаимосвязь между ГИ и ГН не всегда последовательна. Продукты с высоким ГИ могут иметь

низкую ГН при небольшом потреблении, в то время как продукты с низким ГИ могут иметь высокий ГН, если их потребление избыточно [20].

Поэтому простой выбор пищи на основе уровня ГИ может вызвать ошибки. Для диет с низким ГИ рекомендуется заменить шлифованный рис и белую муку на цельнозерновой хлеб, на коричневый и черный рис, кукурузу и другие цельнозерновые продукты. Поскольку ГИ возрастает с увеличением времени приготовления продукта, диета с низким ГИ предполагает сокращение времени приготовления блюд. Рекомендуется готовить пищу на пару, использовать методы кипячения, заправки в холодной воде, так же следует снизить количество масла, сахара, соли и воздерживаться от жарки и маринования [20].

В 2019 году исследователями из США опубликован систематический обзор 4 исследований с участием 281 пациента с НАЖБП [20]. Результаты обзора показали, что диета с низкими показателями ГИ и ГН эффективна в снижении массы тела, содержания жира в печени и снижении уровней АЛТ. Влияние диеты на другие метаболические показатели (уровни триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, холестерина липопротеинов низкой плотности) на сегодняшний день является спорным [20].

У пациентов с сахарным диабетом потребление продуктов с высоким ГИ может иметь особенно неблагоприятные последствия. Долгосрочная диета с низким ГИ способствует снижению гликированного гемоглобина и уровня глюкозы крови натощак [21]. Таким образом, эта стратегия питания может быть

наиболее применима для группы пациентов с СД и МАЖБП. В целом, применение диеты с низким ГИ выглядит достаточно перспективной, т.к. она оказывает существенное положительное влияние на течение МАЖБП, хорошо переносится пациентами, безопасна и легко реализуется в повседневной жизни.

## Диета с ограничением потребления моносахаридов

Вредное действие фруктозы при гиперкалорийной диете приводит к усилению липогенеза и липотоксичности. Эти два основных фактора участвуют в прогрессировании заболевания. Abdelmalek M. F. с соавторами исследовали связь между потреблением фруктозы и тяжестью НАЖБП [22]. В исследование было включено 427 взрослых с НАЖБП. Анкеты по

потреблению фруктозы собраны в течение 3 месяцев до биопсии печени. Потребление фруктозы (фруктовые соки) было рассчитано в порциях в неделю (<7 порций/неделю) и в ежедневных порциях (> или = 7 порций/неделю). В результате установлено, что ежедневное потребление фруктозы больными с НАЖБП связано с повышением степени фиброза [22].

## Прерывистое голодание

В разработке диетических программ необходимо учитывать национальные и генетические особенности пациентов. Данные, полученные на азиатских популяциях показывают, что в этих странах пациенты имеют низкую приверженность к диетам, рекомендованным в странах Европы. Действующий консенсус экспертов по лечебному питанию у пациентов с избыточным весом/ожирением в Китае рекомендует режим диеты «5 + 2», когда обычное питание в течение 5 дней в неделю чередуется с 2 днями ограничения калорий (женщинам до 500 ккал / сут., мужчинам – до около 600 ккал / сут.) [23]. На основе этой рекомендации были разработаны две новые модели питания, а именно питание с ограничением по времени (Time-Restricted Feeding – TRF) и голодание через день (Alternate-day fasting – ADF). В первом варианте требуется завершить питание в течение 8 часов, далее следует голодание в течение 16 часов. Второй вариант подразумевает питание без ограничения калорий в первый день и лимит на потребление калорий на второй день (от первого дня 75%), и так поочередно и многократно. Исследования подтвердили, что питание с ограничением по времени может значительно снизить массу тела и уровень липидов в крови пациентов с метаболическим

синдромом [24]. Рандомизированное контролируемое исследование, в котором на протяжении 12 недель проводили сравнение TRF, ADF и контрольной диеты (потребление калорий снижено на 20% без изменений пищевых привычек), показало, что и ADF, и TRF приводят в сравнении с группой контроля к более выраженной потере массы тела [ADF (–4,04 ± 0,54) кг, (5,4 ± 0,7)%; TRF (–3,25 ± 0,67) кг, (4,3 ± 0,9)%], снижению массы висцерального жира, значительному снижению степени стеатоза. Так же, общий холестерин был значительно снижен [ADF: (–0,64 ± 0,06) ммоль / л, (25 ± 1,9)%; TRF: (0,58 ± 0,07) ммоль / л, (20 ± 1,7)%]. Не было различий в динамике липопротеинов, инсулина натощак, глюкозы, степени фиброза печени, измеренной с помощью FibroScan, и уровней систолического или диастолического артериального давления [25].

Таким образом, прерывистое голодание может привести к снижению веса и уменьшению дислипидемии и стеатоза у пациентов с МАЖБП за относительно короткий период времени (4–12 недель), однако, на фоне таких диет следует учитывать и нежелательные эффекты, связанные с голоданием, такие как риск формирования конкрементов в билиарном тракте, обострения желчно-каменной болезни и кислотозависимых заболеваний.

## Диета с высоким содержанием белка

Высокобелковая диета означает, что белок составляет более 20% энергетической суточной ценности пищи, потребление достигает, как правило, 1,5–2 г на килограмм массы тела. В отличие от диеты с ограничением энергии, упомянутой выше, она не способствует потреблению организмом накопленного избыточного жира для снижения веса и улучшения МАЖБП за счет отрицательного энергетического баланса, но высокие уровни аминокислот с разветвленной цепью используются для активации рапамицина в скелетных мышцах, что может положительно влиять на инсулинорезистентность. Употребление в пищу продуктов, богатых белком, может увеличивать секрецию

гормонов, подавляющих аппетит, тем самым сохраняя чувство сытости в течение более длительного времени [26].

В Германии, в проспективном исследовании с включением 37 пациентов с МАЖБП и СД 2 типа, получавших в течение 6 недель белковые продукты животного происхождения (n = 18) или богатые растительным белком (бобовый белок, n = 19), оценивалась степень стеатоза с помощью магнитно-резонансной спектроскопии в начале исследования и через 6 недель диеты [26]. Исследовали также липидный профиль крови, маркеры воспаления, сывороточные уровни фактора роста фибробластов 21 (FGF21) и активацию сигнальных путей

в жировой ткани. Результаты показали, что уровни аминокислот с разветвленной цепью и метионина после приема пищи у субъектов, которые получали диету, богатую животным белком, были значительно выше, чем у субъектов, которые получали диету с растительным белком [26]. Постпрандиальные уровни метионина и аминокислот с разветвленной цепью были значительно выше у лиц, соблюдающих диету на основе животного белка по сравнению с диетой на основе растительного белка. В течение 6 недель обе диеты снизили степень стеатоза на 36%-48. Это снижение не было связано с изменением массы тела, но коррелировало с изменениями липолиза в жировой ткани и положительной динамикой липидом крови. Сывороточный уровень FGF21 снизился на 50% в каждой группе, что коррелировало с уменьшением стеатоза. При анализе экспрессии генов в жировой ткани, экспрессия кофактора рецептора FGF21  $\beta$ -klotho была связана со сниженной экспрессией генов, кодирующих липолитические и липогенные белки. У пациентов, соблюдающих каждую диету, снижались уровни печеночных ферментов и маркеров воспаления, повышалась чувствительность к инсулину и снижался уровень кератина-18 в сыворотке крови [26]. Таким образом, в проспективном исследовании установлено, что диета с высоким содержанием белка (животного или растительного происхождения) значительно уменьшает стеатоз печени независимо от массы тела, маркеры инсулинорезистентности и воспаления печени. Отрицательных эффектов диеты в этом 6-недельном исследовании не было обнаружено. Исследователи сделали вывод,

что изокалорийная диета с высоким содержанием животного или растительного белка уменьшает степень стеатоза и воспаления в печени у пациентов с СД 2 типа. [26].

Проспективное открытое перекрестное контролируемое 12-недельное исследование в Дании с включением пациентов с МАЖБП и диабетом показало, что, по сравнению с традиционной диабетической диетой, уровень гликозилированного гемоглобина был ниже на фоне высокобелковой диеты с ограничением углеводов ( $p < 0,001$ ), а количественное содержание жира в печени и содержание жира в поджелудочной железе уменьшилось по данным МРТ ( $p < 0,05$ ); не было никакой разницы во влиянии двух диет на содержание жира в мышцах, внутренних органах и подкожной клетчатке [27].

Вышеупомянутые исследования показывают, что в краткосрочной перспективе диета с высоким содержанием белка оказывает положительное влияние на инсулинорезистентность и уменьшает стеатоз. Вместе с тем, известно, что длительная диета с высоким содержанием белка может привести к увеличению аммиачной нагрузки в толстой кишке, снизить скорость клубочковой фильтрации. Нитрозамины, образующиеся при разложении белков в толстой кишке, тесно связаны с возникновением колоректального рака, а высокий метаболизм белка может ускорить прогрессирование хронического заболевания почек. Кроме того, сульфаты и фосфаты, образующиеся в результате распада белков, могут нарушать кислотно-щелочной баланс и способствовать потере кальция с мочой, приводя к увеличению риска остеопороза.

## Средиземноморская диета

Диетические схемы, приближенные к средиземноморской диете, неоднократно оценивались у пациентов с метаболическими заболеваниями. В метаанализе 50 исследований с участием 534 906 человек соблюдение средиземноморской диеты было ассоциировано со снижением риска метаболического синдрома и, что важно, общей смертности. Это сопровождалось улучшением антропометрических показателей, улучшением показателей углеводного обмена, в частности, инсулинорезистентности, улучшением показателей липидного обмена, показателей систолического и диастолического артериального давления [28].

Средиземноморская структура питания включает продукты с низким гликемическим индексом, более высокие пропорции мононенасыщенных жирных кислот или полиненасыщенных жирных кислот с минимальным содержанием насыщенных жиров, ежедневное употребление оливкового масла и умеренное потребление красного вина во время еды в качестве источников полифенолов, спорадическое употребление картофеля, красного мяса, сладостей. Модель средиземноморской диеты основана на продуктах, которые способствуют снижению уровня инсулина и более низкому риску развития инсулинорезистентности [28].

Интересно, что такая диета снижает резистентность к инсулину даже при отсутствии потери веса,

действуя на патофизиологическом уровне, снижает уровни трансаминаз в крови как суррогатных маркеров воспалительных изменений в печени, а также жесткость печени по данным эластографии через 6 месяцев ее применения [29].

Европейское проспективное популяционное исследование 2019 года, проведенное с участием 2288 швейцарцев без исходного стеатоза печени в течение 5,3 года, показало, что более высокая приверженность средиземноморской диете была связана со сниженным риском развития МАЖБП [30].

Ненасыщенные жирные кислоты в составе средиземноморской диеты являются полезным компонентом диеты. Химическая связь, содержащаяся в их составе, оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие. Высокая доля пищевых волокон позволяет снизить потребление калорий и создает длительное ощущение сытости, а также может поддерживать оптимальный баланс кишечной микробиоты. С другой стороны, это может улучшить микробиологический дисбаланс в кишечнике, ассоциированный с МАЖБП, и способствовать выработке полезных метаболитов с противовоспалительными эффектами, такими как короткоцепочечные жирные кислоты. В настоящее время средиземноморская диета является первым выбором для диетического вмешательства в соответствии с Европейскими рекомендациями [31]. Сравнительное исследование,

оценивающее терапевтический эффект средиземноморской диеты и диеты с низким содержанием жиров у 278 участников с МАЖБП, абдоминальным ожирением и дислипидемией в течение 18-месячного пе-

риода показало, что средиземноморская диета имеет преимущества перед диетой с низким содержанием жиров в лечении стеатоза в печени в долгосрочной перспективе [32].

## Диетические подходы при лечении гипертонии

Диетические рекомендации пациентам с артериальной гипертонией, как правило, включают ограничение сладостей, жиров и красного мяса, низкое содержание натрия, высокое содержание калия и магния, что способствует снижению артериального давления [33]. Исследование с включением 3051 пациента, проведенное китайской группой по питанию и здоровью, проанализировало взаимосвязь такой «антигипертензивной» диеты и распространенностью МАЖБП [34]. Обнаружена отрицательная корреляция между диетическими рекомендациями и распространенностью МАЖБП ( $p=0,009$ ). Эффект диеты объясняется снижением сывороточного ретинолсвязывающего белка-4 и провоспалительных цитокинов, снижением уровня сывороточных триглицеридов, коррекции инсулинорезистентности и индекса массы тела, рисков прогрессирования и возникновения МАЖБП. Исследователи указывают, что соблюдение данного типа диеты имеет большое значение для профилактики и лечения МАЖБП. [34]. Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование, проведенное в Иране, так же показало, что 8 – недельный курс данного типа диеты более эффективен в лечении

МАЖБП по сравнению с простым ограничением потребления калорий [35]. Соблюдение антигипертензивной диеты значительно снизило массу тела, индекс массы тела, уровень АЛТ, купировало проявления инсулинорезистентности. Показатели тяжелой степени стеатоза, оцененные с помощью ультразвука, снизились с 33% от исходного уровня до 0%, в то время как в контрольной группе значительного улучшения не наблюдалось (26,7% против 20,0%), что позволяет предположить, что краткосрочный курс диетических рекомендаций при лечении гипертонии положительно влияет на течение МАЖБП, корректируя метаболические параметры и уменьшая проявления стеатоза печени. Однако долгосрочные эффекты диеты еще предстоит изучить [35]. Все приведенные выше исследования небольших выборок предполагают, что данный тип диеты может быть эффективным диетическим вмешательством, но количество исследований невелико, а контроль стеатоза ограничивается лучевым методом – ультразвуковым исследованием. Для получения доказательств, подтверждающих эффективность данного типа диеты, должны быть проведены более масштабные исследования.

## Диетотерапия НАЖБП в рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов (2020) и Научного общества гастроэнтерологов России (2020)

Согласно рекомендациям, подбор диеты, как и выбор типа и объема физической нагрузки должен быть адаптирован к индивидуальным предпочтениям пациента [36]. Целесообразным является адаптация диеты, методов снижения веса и увеличения физической нагрузки к индивидуальным потребностям пациента, поскольку важным яв-

ляется сохранение достигнутого изменения в образе жизни на длительный период. Пациентам с НАЖБП противопоказано злоупотребление алкоголем. В настоящее время нет единой точки зрения на роль умеренных количеств потребления алкоголя и характера алкогольных напитков при НАЖБП. [36].

## Заключение

В последние годы использование постоянного контроля за динамикой снижения массы тела и коррекция метаболических нарушений с помощью диеты все шире используются в лечении МАЖБП. Для их эффективного применения требуется тесное сотрудничество клиницистов, диетологов, самих пациентов и членов их семей. Основная цель – вернуться к здоровому образу жизни. Наибольшую доказательную базу по эффективности лечения МАЖБП имеет применение средиземноморской диеты и диеты с низким ГИ. По другим диетическим методикам информации недостаточно, и они имеют противопоказания для длительного применения при сопутствующей патологии. Однако, всем пациентам рекомендуется снизить потребление

простых сахаров, сократить потребление насыщенных жирных кислот и трансжиров, увеличить потребление пищевых волокон. Соблюдение сбалансированной диеты с ограничением калорий может помочь сформировать привычки здорового образа жизни и здорового питания, которое имеет большое значение для профилактики и лечения МАЖБП. При разработке диетических методов лечения для людей с избыточным весом, ожирением, пожилых полиморбидных пациентов, детей и подростков необходимо взвесить все «за» и «против».

Генетические особенности, состав микробиоты кишечника могут влиять на результаты диетотерапии, что, как правило, не учитывается в клинических исследованиях. Нужно учитывать также

дополнительное влияние сопутствующих метаболических нарушений, как причину высокой вариабельности ответа на диетические вмешательства. С другой стороны, существенные различия исследуемых популяций не дает возможности рекомендовать использование полученных результатов во всех регионах.

Учитывая, что большинство диет, рекомендованных для лечения МАЖБП, позволяют достичь

эффект в долгосрочной перспективе, необходимо с первых дней рассмотреть вопрос медикаментозной терапии, которая обеспечит более быстрое снижение выраженности окислительного стресса, воспаления, фиброобразования. С этой целью рекомендованы к применению гепатопротекторы – препараты различных фармакологических групп, способные воздействовать на звенья патогенеза МАЖБ.

## Литература | References

- YE J.Z., LIN Y.S., ZHONG B.H. Research advances in dietary intervention in the treatment of metabolic associated fatty liver disease[J]. *J Clin Hepatol.* 2021, 37(3): 709–713. doi: 10.3969/j.issn.1001–5256.2021.03.042.
- Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020 Jul;73(1):202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32278004.
- Armandi A., Schattenberg J.M. Beyond the Paradigm of Weight Loss in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: From Pathophysiology to Novel Dietary Approaches. *Nutrients.* 2021 Jun 8;13(6):1977. doi: 10.3390/nu13061977. PMID: 34201382; PMCID: PMC8226973.
- Romeo S., Kozlitina J., Xing C., et al. Genetic Variation in PNPLA3 Confers Susceptibility to Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nat. Genet.* 2008;40:1461–1465. doi: 10.1038/ng.257.
- Mancina R.M., Dongiovanni P., Petta S., et al. The MBOAT7-TMC4 Variant Rs641738 Increases Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Individuals of European Descent. *Gastroenterology.* 2016;150:1219–1230.e6. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.032.
- Kozlitina J., Smagris E., Stender S., et al. Exome-Wide Association Study Identifies a TM6SF2 Variant That Confers Susceptibility to Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Nat. Genet.* 2014;46:352–356. doi: 10.1038/ng.2901.
- Zhou F., Zhou J., Wang W., et al. Unexpected Rapid Increase in the Burden of NAFLD in China From 2008 to 2018: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology.* 2019, 70, 1119–1133.
- Wu G.D., Chen J., Hoffmann C., et al. Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes. *Science.* 2011;334:105–108. doi: 10.1126/science.1208344
- Cotillard A., Kennedy S.P., Kong L.C., et al. Dietary Intervention Impact on Gut Microbial Gene Richness. *Nature.* 2013;500:585–588. doi: 10.1038/nature12480.
- Saad M.J.A., Santos A., Prada P.O. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology.* 2016 doi: 10.1152/physiol.00041.2015.
- Wang D.D., Nguyen L.H., Li Y., et al. The Gut Microbiome Modulates the Protective Association between a Mediterranean Diet and Cardiometabolic Disease Risk. *Nat. Med.* 2021;27:333–343. doi: 10.1038/s41591-020-01223-3.
- Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., et al. Weight Loss through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149:367–378.e5. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.005
- Promrat K., Kleiner D.E., Niemeier H.M., et al. Randomized Controlled Trial Testing the Effects of Weight Loss on Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51:121–129. doi: 10.1002/hep.23276.
- National Workshop on Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease, Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Fatty Liver Expert Committee, Chinese Medical Doctor Association. [Guidelines of prevention and treatment for nonalcoholic fatty liver disease: a 2018 update]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2018 Mar 20;26(3):195–203. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007–3418.2018.03.008. PMID: 29804393.
- Asghari S., Asghari-Jafarabadi M., Somi M.H., et al. Comparison of calorie-restricted diet and resveratrol supplementation on anthropometric indices, metabolic parameters, and serum sirtuin-1 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled clinical trial[J]. *J Am Coll Nutr.* 2018, 37(3): 223–233. doi: 10.1080/07315724.2017.1392264.
- Scragg J., Avery L., Cassidy S., et al. Feasibility of a Very Low Calorie Diet to Achieve a Sustainable 10% Weight Loss in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020 Sep;11(9): e00231. doi: 10.14309/ctg.0000000000000231. PMID: 33094956; PMCID: PMC7494144.
- Holmer M., Lindqvist C., Petersson S., et al. Treatment of NAFLD with intermittent calorie restriction or low-carb high-fat diet – a randomised controlled trial. *JHEP Rep.* 2021 Feb 17;3(3):100256. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100256. PMID: 33898960; PMCID: PMC8059083.
- Mardinoglu A., Wu H., Bjornson E., Zhang C., et al. An Integrated Understanding of the Rapid Metabolic Benefits of a Carbohydrate-Restricted Diet on Hepatic Steatosis in Humans. *Cell Metab.* 2018 Mar 6;27(3):559–571.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2018.01.005. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29456073; PMCID: PMC6706084.
- Ahn J., Jun D.W., Lee H.Y., Moon J.H. Critical appraisal for low-carbohydrate diet in nonalcoholic fatty liver disease: Review and meta-analyses. *Clin Nutr.* 2019 Oct;38(5):2023–2030. doi: 10.1016/j.clnu.2018.09.022. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30314924.
- Parker A., Kim Y. The Effect of Low Glycemic Index and Glycemic Load Diets on Hepatic Fat Mass, Insulin Resistance, and Blood Lipid Panels in Individuals with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Metab Syndr Relat Disord.* 2019 Oct;17(8):389–396. doi: 10.1089/met.2019.0038. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31305201.
- Ojo O., Ojo O.O., Adebowale F., Wang X.H. The Effect of Dietary Glycaemic Index on Glycaemia in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2018, 10, 373.
- Abdelmalek M.F., Suzuki A., Guy C., Unalp-Arida A., Colvin R., Johnson R.J., Diehl A.M.; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver dis-

- ease. *Hepatology*. 2010 Jun;51(6):1961–71. doi: 10.1002/hep.23535. PMID: 20301112; PMCID: PMC2922495.
23. Chinese Journal of Diabetes 2016, 8 (9): 525–540.
  24. Wilkinson M.J., Manoogian E., Zadourian A., et al. A 10-hour time-limited meal reduces weight, blood pressure, and atherogenic lipid levels in patients with metabolic syndrome [J]. *Cell Metab*, 2020, 31 (1): 92–104. doi: 10.1016 / j.cmet.2019.11.00417.
  25. Cai H., Qin Y.L., Shi Z. Y., et al. Effects of every other day fasting on body weight and dyslipidemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial [J]. *BMC Gastroenterol*, 2019, 19 (1): 219. doi: 10.1186 / s12876-019-1132-8.
  26. Markova M., Pivovarova O., Hornemann S., et al. An isocaloric diet high in animal or vegetable protein reduces liver fat and inflammation in people with type 2 diabetes [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152 (3): 571–585. doi: 10.1053 / j.gastro.2016.10.007.
  27. Skytt M. J., Samkani A., Petersen A. D., et al. A low carbohydrate, high protein diet improves HbA1c and liver fat in stable weight participants with type 2 diabetes: a randomized controlled trial [J]. *Diabetology*. 2019, 62 (11): 2066–2078. doi: 10.1007 / s00125-019-4956-
  28. Kastorini C.M., Milionis H. J., Esposito K., Giugliano D., Goudevenos J. A., Panagiotakos D. B. The Effect of Mediterranean Diet on Metabolic Syndrome and Its Components: A Meta-Analysis of 50 Studies and 534,906 Individuals. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011, 57, 1299–1313.
  29. Katsagoni C.N., Papatheodoridis G. V., Ioannidou P., et al. Improvements in Clinical Characteristics of Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, after an Intervention Based on the Mediterranean Lifestyle: A Randomised Controlled Clinical Trial. *Br. J. Nutr*. 2018, 120, 164–175.
  30. Plaz Torres Mc., Aghemo A., Lleo A., et al. The Mediterranean diet and NAFLD: what we know and questions that still have to be answered [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (12) 2971. doi: 10.3390 / nu11122971.
  31. Khalatbari-Soltani S., Imamura F., Brage S., et al. The Association between Adherence to the Mediterranean Diet and Hepatic Steatosis: Cross-Sectional Analysis of Two Independent Studies, the UK Fenland Study and the Swiss CoLaus Study. *BMC Med*. 2019, 17, 1–14.
  32. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease [J]. *J. Hepatol*. 2016, 64 (6): 1388–1402. doi: 10.1016 / j.jhep.2015.11.004.
  33. Gepner I., Shelef I., Komi O., et al. The beneficial effects of a Mediterranean diet compared to a low-fat diet may be mediated by a decrease in liver fat [J]. *Hepatol Magazine*. 2019, 71 (2): 379–388. doi: 10.1016 / j.jhep.2019.04.013.
  34. Xiao M.L., Lin J.S., Li Y.H., et al. Adherence to dietary approaches to the diet to stop hypertension (DASH) is associated with lower incidence of non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged and older people [J]. *Public Health Nutr*. 2020, 23 (4): 674–682. doi: 10.1017 / S1368980019002568.
  35. Razavi Zade M., Telkabadi M. H., Bahmani F., et al. The effects of DASH diet on weight loss and metabolic status in adults with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized clinical trial[J]. *Liver Int*. 2016, 36(4): 563–571. doi: 10.1111/liv.12990.
  36. Лазебник Л.Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;185(1): 4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.