



Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и пожилой возраст

Сабиров И. С., Каршина О. О., Сабирова А. И., Халматов А. Н.

ГОУ ВПО Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента РФ Б.Н. Ельцина (ул. Киевская, д. 44, г. Бишкек, 720000, Кыргызстан)

Для цитирования: Сабиров И. С., Каршина О. О., Сабирова А. И., Халматов А. Н. Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени и пожилой возраст. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;223(3): 25–32. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-25-32

✉ Для переписки:

Сабиров

Ибрагим

Самижонович

sabirov_is@mail.ru

Сабиров Ибрагим Самижонович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапия № 2, специальности «Лечебное дело»
Каршина Олеся Олеговна, старший преподаватель, кафедра терапия № 2, специальности «Лечебное дело»
Сабирова Азиза Ибрагимовна, к.м.н., доцент, кафедра хирургической стоматологии
Халматов Абдимиталип Нышанбаевич, к.м.н., доцент, кафедра терапия № 2 специальности «Лечебное дело»

Резюме

В условиях расширяющейся эпидемии ожирения во всем мире метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), ранее называвшаяся неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), стала распространенной причиной заболеваний печени, в том числе у людей старших возрастных групп, количество которых значительно увеличивается благодаря значительному социально-экономическому развитию и усовершенствованию медицинской помощи в течение последних лет. В то время как НАЖБП в первую очередь фокусируется на накоплении жира в печени, МАЗБП учитывает как наличие жировой ткани в печени, так и связанные с ней метаболические факторы риска, такие как сахарный диабет, дислипидемия или ожирение, что обеспечивает более детальный подход к диагностике и лечению стеатозной болезни печени. Таким образом, введение термина МАЗБП отражает более комплексный подход к охвату разнообразного спектра пациентов, страдающих этим заболеванием, и признает сложную взаимосвязь между метаболическими нарушениями и здоровьем печени. Возраст-ассоциированные структурные изменения могут существенно повлиять на морфологию, физиологию и окислительную способность печени. С возрастом снижается масса печени, уменьшаются функциональные возможности клеток печени, приводящее к снижению скорости синтеза белков, уменьшается ее участие в жировом, углеводном, пигментном, водно-электролитном обмене, угнетаются деинтоксикационная функция и синтез витаминов. То есть, имеющееся в процессе старения инволютивное влияние на структуры и функциональную активность печени, наличие коморбидности и особенностей структурных и функциональных изменений при МАЗБП у лиц пожилого возраста требует особого подхода в выборе тактики ведения данной группы пациентов. В обзорной статье рассматриваются данные научных исследований по изучению особенностей распространенности и диагностики МАЗБП с учетом инволютивных изменений печени у лиц пожилого возраста.

EDN: BHIZWM



Ключевые слова: метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, неалкогольная жировая болезнь печени, старение, инволютивные изменения, пожилой возраст.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-223-3-25-32>

Metabolic-associated fatty liver disease and older age

I. S. Sabirov, O. O. Karshina, A. I. Sabirova, A. N. Khalmatov

Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B. N. Yeltsin (44, Kyiv Str., Bishkek, 720000, Kyrgyzstan)

For citation: Sabirov I. S., Karshina O. O., Sabirova A. I., Khalmatov A. N. Metabolic-associated fatty liver disease and older age. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;223(3): 25–32. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-223-3-25-32

✉ *Corresponding author:*

Ibragim S. Sabirov
sabirov_is@mail.ru

Ibragim S. Sabirov, MD, professor, Head Department of therapy № 2, specialty "General Medicine"; ORCID: 0000-0002-8387-5800

Olesia O. Karshina, PhD student, Department of therapy № 2, specialty "General Medicine"; ORCID: 0009-0008-9077-7679

Aziza I. Sabirova, Candidate of Medical Sciences, associate professor, Department of Operative Dentistry;

ORCID: 0000-0001-8055-6233

Abdimalip N. Khalmatov, Candidate of Medical Sciences, associate professor, Department of therapy № 2, specialty "General Medicine"; ORCID: 0000-0001-6727-7352

Summary

With the growing obesity epidemic around the world, metabolic associated fatty liver disease (MAFLD), formerly called non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), has become a common cause of liver disease, including in older age groups, the incidence of which is increasing significantly due to significant social change economic development and improvements in health care over recent years. While NAFLD primarily focuses on the accumulation of fat in the liver, MAFLD considers both the presence of fatty tissue in the liver and associated metabolic risk factors such as diabetes mellitus, dyslipidemia or obesity, providing a more detailed approach to diagnosis and treatment of steatotic liver disease. Thus, the introduction of the term MAFLD reflects a more comprehensive approach to encompass the diverse spectrum of patients affected by this disease and recognizes the complex relationship between metabolic disorders and liver health. Age-associated structural changes can significantly affect the morphology, physiology and oxidative capacity of the liver. With age, the weight of the liver decreases, the functionality of liver cells decreases, leading to a decrease in the rate of protein synthesis, its participation in fat, carbohydrate, pigment, water-electrolyte metabolism decreases, detoxification function and vitamin synthesis are inhibited. That is, the involutive effect on the structure and functional activity of the liver during the aging process, the presence of comorbidity and features of structural and functional changes in MAFLD in elderly people require a special approach in choosing tactics for managing this group of patients. The review article examines data from scientific studies on the prevalence and diagnosis of MAFLD, taking into account involutive changes in the liver in elderly people.

Keywords: metabolically associated fatty liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, aging, involuntary changes, old age

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Глобальная распространенность ожирения растет с каждым днем из-за неблагоприятного образа жизни, такого как чрезмерное потребление высокоэнергетической диеты и отсутствие адекватной физической активности. Ожирение определяется как индекс массы тела ≥ 30 кг/м², и, по оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 году 1,9 миллиарда (39%) взрослых в возрасте 18 лет и старше имели избыточный вес, причем из них более 650 миллионов (13%) страдали ожирением. Кроме того, ВОЗ отмечает, что большая часть населения мира живет в странах, где избыточный вес и ожирение убивают больше людей, чем недостаточный [1]. По мнению Jeevadeen M. et al. (2023) ожирение связано с различными метаболическими нарушениями, в частности, метаболически-ассоциированной жировой

болезнью печени (МАЖБП) и сахарным диабетом 2 типа (СД2) [2].

Международное экспертное консенсусное заявление экспертов из 22 стран во главе Eslam M. в 2020 году предложило новое определение диагностики МАЖБП, которое является всеобъемлющим и простым, и независимым от других заболеваний печени. МАЖБП, ранее называвшаяся неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), в настоящее время идентифицирована как наиболее распространенная причина хронических заболеваний печени в мире, затрагивающая более 30% населения планеты [3]. По определению Cusi K. et al. (2022) МАЖБП ассоциирована с накоплением жира в более 5% гепатоцитов при гистологическом исследовании или с использованием визуализационных доказательств более

5,6% жира печени при магнитно-резонансной спектроскопии [4].

По мнению Власова Н. Н. и Корниенко Е. А. из-за схожести патогенеза МАЖБП часто ассоциируется с другими расстройствами, связанными с образом жизни, такими как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и, самое главное, сахарный диабет 2 типа (СД2), который значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5]. Именно поэтому по мнению Бутуровой Л. И. МАЖБП можно охарактеризовать как печеночное проявление метаболического синдрома [6]. Также Yi M. et al. (2022) было обнаружено, что МАЖБП связана с повышенным риском внепеченочного рака, камней в желчном пузыре, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гипотиреоза,

мочекаменной болезни, хронической болезни почек (ХБП), депрессии и худших исходов для матери и плода во время беременности [7]. По данным Minhas A. et al. (2022) МАЖБП также ассоциирована со значительным увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности от ССЗ, при этом риск развития сердечной недостаточности (СН) повышается в 3,5 раза, а риск смертности от всех причин – в 1,93 раза [8]. Рассматривая геронтологические аспекты МАЖБП, следует отметить, что старение населения в мире за счет увеличения количества лиц старших возрастных групп требует особого подхода в диагностике, лечении и профилактике социально-значимых заболеваний, в том числе и метаболически ассоциированных.

Эпидемиологические аспекты МАЖБП и старения в мире

Недавнее популяционное исследование Wong V. et al. (2021) в Гонконге (Китай) применило новое определение МАЖБП и показало согласующиеся результаты между распространенностью МАЖБП и НАЖБП [9]. По данным авторов распространенность МАЖБП увеличивалась с увеличением возраста и колебалась от 11,7% среди пациентов в возрасте моложе 30 лет до 40,9% среди пациентов в возрасте старше 60 лет. Распространенность НАЖБП имела схожую тенденцию: от 13% среди пациентов в возрасте до 30 лет до 39,1% – в возрасте старше 60 лет [9]. Исследование, проведенное Lin S. et al. (2020), сравнило пациентов с МАЖБП и НАЖБП, где авторами было показано, что больные с МАЖБП были старше лиц с НАЖБП ($48,39 \pm 15,20$ против $46,81 \pm 15,77$ года, $p < 0,001$) [10]. Проведенный Ayuda I. et al. (2022) недавний мета-анализ общей популяции показал, что пациенты, которые соответствовали критериям МАЖБП, имели более высокий риск фиброза печени, изменениям уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), чем те, кто соответствовал только критериям НАЖБП [11]. Younossi Z. et al. (2016) при оценке распространенности НАЖБП у пожилых людей отмечают, что данный показатель варьирует от 32,8% по данным Роттердамского исследования (средний возраст $66,0 \pm 7,6$ лет) до 50,1% по данным исследования стационарных больных в Тайване (средний возраст $70,3 \pm 4,6$ года) [12]. Проведенный авторами мета-анализ с использованием возрастной стратификации, глобальная распространенность НАЖБП составила 28,9% в возрасте 60–69 лет и 34,0% – в возрасте 70–79 лет [12]. Исследование Koehler E. et al. (2012) с участием пожилых людей с более преклонным возрастом показали увеличение распространенности с возрастом с последующим снижением данного показателя в более старшем возрасте [13]. Авторы в Роттердамском исследовании показали, что распространенность НАЖБП составляет 39,6%, 32,1% и 21,1% в возрасте 75–79, 80–84 и >85 лет соответственно [13]. Hartleb M. et al. (2017) при исследовании, проведенном в Польше, 3003 лиц пожилого возраста (средний возраст 79,6 лет, 46,8% мужчины) было обнаружено, что распространенность

НАЖБП у пожилых людей, диагностированных с помощью индекса жировой дистрофии печени, составляла 37,2% в общей популяции, участников в возрасте 65–70 лет данный показатель достигал 51,4% и снижался с возрастом ($P < 0,0001$) [14]. Исследование тайванских ученых среди пожилых жителей Тайваня в возрасте старше 65 лет выявило распространенность НАЖБП у 41,9% пациентов, диагностированных с помощью ультразвукового исследования [15]. Исследование также выявило возрастное снижение распространенности НАЖБП: с 45% в возрасте 65–70 лет до 31,8% у лиц старше 80 лет ($p = 0,01$). Кроме того, при анализе логистической регрессии у пожилых людей Chen T. et al. (2020) было обнаружено, что возраст отрицательно связан с ожирением печени [15].

Старение населения является глобальной проблемой, которая становится все более серьезной. Численность и структура населения во всем мире меняются, что приводит к заметным социальным, экономическим и медицинским сдвигам. По данным департамента ООН по экономическим и социальным вопросам население мира быстро стареет, и пожилые люди составляют большую долю населения мира, чем когда-либо прежде, и эта доля будет только увеличиваться в течение следующего столетия [16]. Эксперты ожидают, что к 2030 году глобальное число людей в возрасте ста лет и старше – увеличится более чем вдвое, а к 2050 году их число может достигнуть почти 3,4 миллиона [16]. Abegunde D. et al. (2007) утверждают, что из-за старения населения происходит трансформация основных угроз здоровью. В начале XX века основными угрозами здоровью были инфекционные и паразитарные заболевания, которые чаще всего уносили жизни младенцев и детей, а в настоящее время неинфекционные заболевания, которые обычно поражают взрослых и пожилых людей, создают самое большое глобальное бремя для здравоохранения [17]. Parambi D. et al. (2020) предлагают гипотезу «сжатия заболеваемости», которая оптимистично предполагает, что возрастные заболевания и инвалидность откладываются на последние годы жизни [18]. Другими словами, по мнению Omran A. (2005) в результате старения

населения формируются новые модели заболеваний. Это можно охарактеризовать как часть «эпидемиологического перехода» [19]. По данным Bloom D. et al. (2015) движущей силой этого «эпидемиологического перехода» являются три основных фактора: снижение рождаемости, увеличение продолжительности жизни и старение населения [20]. Авторы подчеркивают, что в 1950 году только 8% населения мира было старше шестидесяти лет; к 2010 году это число увеличилось до 11%, а в течение следующих нескольких десятилетий доля лиц пожилого возраста резко возрастет, достигнув прогнозируемого уровня 21,2% к 2050 году [20]. По мнению Bloom D. et al. (2015) и соавторов

эти демографические изменения особенно драматичны для группы лиц в возрасте восьмидесяти лет и старше, которая выросла с 0,6% в 1950 году до 1,6% – в 2010 году и, по прогнозам, к 2050 году составит 4,1% мирового населения [20].

По мнению Parambi D. et al. (2020) схемы укрепления здоровья и стратегии управления здравоохранением приводят к резкому росту показателей выживаемости пожилых людей, что сопровождается растущей потребностью в обученном персонале, специализированной помощи и бюджетной политике по выделению средств молодых налогоплательщиков на оплату гериатрической помощи [18].

Возрастные изменения гепатобилиарной системы

Schmucker D. (2005) отмечает, что понимание того, как старение может влиять на структурно-функциональную патологию заболеваний печени [21]. Автором в процессе возрастных изменений печени в старших возрастных группах было зарегистрировано уменьшение объема печени, увеличение липофуцина, умеренное снижение метаболизма I фазы некоторых лекарств, сдвиги в экспрессии различных белков и снижение гепатобилиарных функций. По мнению Schmucker D. (2005) другие, более тонкие изменения печеночной ткани (например, приглушенная реакция на окислительный стресс, снижение экспрессии генов, регулирующих рост, снижение скорости репарации ДНК, укорочение теломер) могут способствовать снижению регенеративной способности печени, сокращению выживаемости после трансплантации печени и повышению восприимчивости к определенным заболеваниям печени у пожилых людей [21].

Характеризуя возрастные изменения печени, системы пищеварения в целом, Лазебник Л. Б. в ряде публикаций с соавторами (2006, 2021, 2007) отмечает системные изменения в организме человека, характерные для стареющего организма [22, 23, 24]. По мнению авторов, эти инволютивные процессы в организме у лиц старше 60 лет выражаются в изменении интенсивности большинства обменных реакций, функции органов и систем с нарастанием регрессивных морфологических изменений, причем все более выраженными становятся атрофические и склеротические изменения.

По мнению Ghavimi S. et al. (2019) в процессе старения гепатобилиарной системы также могут увеличиваться риски различных заболеваний печени, что может служить неблагоприятным прогностическим фактором, вызывая увеличение смертности [25]. Sheedfar F. et al. (2013) отмечают, что снижение интенсивности большинства обменных процессов в период старения обуславливает возрастные изменения функций различных органов и систем, в том числе и гепатобилиарной [26]. Авторы подчеркивают, что инволютивные изменения организма в процессе старения предполагают более высокую уязвимость к экзогенным и эндогенным факторам, в том числе к триггерам окружающей среды (особенно окислительному стрессу), снижению скорости кровотока в печени, снижению

емкости митохондрий и нарушению иммунитета, что может иметь важное клиническое значение в геронтологии [26].

По мнению Hilmer S. et al. (2007) несмотря на то, что печень стареет, она не утрачивает своих функциональных способностей, а отсутствие специфических возрастных болезней печени, обнаруживаемых во многих других органах, возможно, связано с непрерывной стимуляцией купферовских клеток, функция которых заключается в удалении комплексов антиген-антитело или нано-частиц, таких как фрагменты стареющих клеток в синусоидальной сосудистой системе печени. С возрастом количество и уровень активации клеток Купфера увеличиваются [27]. Warren A. et al. (2011) отмечают, что хотя десмин-позитивные звездчатые клетки увеличиваются с возрастом, количество α -гладкомышечных актин-позитивных клеток Ито сохраняется на том же уровне [28]. Между тем, в исследовании Verma S. et al. (2012), анализирующем длину теломер у 73 доноров, было показано, что вызванное старением уменьшение длины теломер было ограничено только теломерами в клетках Купфера и печеночных звездчатых клетках, а длина теломер в холангиоцитах и гепатоцитах не уменьшалась [29].

Sheedfar F. et al. (2013) в процессе инволютивных изменений в печени отмечают снижение метаболизма липопротеидов низкой плотности на 35%, а содержание γ -глутамилтрансферазы и щелочной фосфатазы в сыворотке крови повышаются с возрастом, в то время как уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови постепенно снижаются независимо от компонентов метаболического синдрома [26]. Авторы отмечают, что у людей пожилого возраста наблюдается незначительное снижение концентрации альбумина в сыворотке или сохраняется нормальный уровень в процессе естественного старения [26]. Калинин А. Л. (2016) отмечает повышение уровня билирубина, а именно появление и увеличение содержания конъюгированного билирубина на 19,5% в среднем возрасте, на 33,4% – в пожилом и на 43% – в старческом, что автор объясняет снижением экскреторной функции печеночных клеток [30]. По мнению Gan L. et al. (2011) возраст-ассоциированные структурные

изменения могут существенно повлиять на морфологию, физиологию и окислительную способность печени [31]. По мнению Klotz U. (2009), первичное поглощение лекарств через печень (фаза I) у пожилых людей снижается, возможно, из-за уменьшения объема печени и печеночного кровотока, что приводит к снижению метаболизма препаратов в печени [32].

Инволютивные изменения объема печени и печеночного кровотока в сочетании со снижением уровня цитохрома P450 по мнению Wauthier V. et al. (2007) могут влиять на метаболизм лекарств, повышая восприимчивость к лекарственному поражению печени и приводя к увеличению частоты побочных эффектов [33].

Структурно-функциональные особенности МАЖБП у лиц пожилого возраста

Учитывая согласующиеся результаты между процессами развития и прогрессирования МАЖБП и НАЖБП, а также ограниченное количество исследований с включением лиц пожилого возраста, мы сочли возможным представить результаты структурно-функциональных особенностей НАЖБП у данной категории больных. По данным Chen T. et al. (2020) с возрастом наблюдалось увеличение распространенности прогрессирующего фиброза высокого риска у пожилых пациентов с НАЖБП, основанное на неинвазивной шкале [15]. Более того, по данным Hartleb M. et al. (2017) распространенность прогрессирующего фиброза, диагностируемая с использованием шкалы фиброза НАЖБП (NFS), составила 14,8% [14]. Chen T. et al. (2020) при проведении популяционного исследования, проведенное в Тайване, выявили что, распространенность прогрессирующего фиброза составила 12,3% случаев, диагностированных с использованием шкалы фиброза-4 (FIB-4), с увеличением уровня среди старших возрастных групп, который варьировал от 3,9% до 27% для лиц в возрасте 65–70 и старше 80 лет соответственно [15]. Однако, по мнению McPherson S. et al. (2017) показатели NFS и FIB-4 учитывают возраст, что, возможно, способствовало низкой специфичности в группе старшего возраста [35]. Роттердамское исследование среди населения в целом со средним возрастом $66,0 \pm 7,6$ лет измеряло фиброз печени с помощью транзитной эластографии и выявило прогрессирующий фиброз у 19 из 3014 участников (0,6% распространенность); у 11 из 19 (57,9%) участников был подтвержденный ультразвуковым исследованием стеатоз [13].

Многоцентровое исследование, проведенное Noureddin M. et al. (2013) в США, в котором использовались данные за период с 2004 по 2008 год, выявило более высокую распространенность прогрессирующего фиброза у пожилых пациентов с НАЖБП, чем у более молодых пациентов (44% против 25%; $p = 0,002$) [36]. Авторы выявили, что независимые предикторы прогрессирующего фиброза включали более высокий уровень АСТ (отношение шансов, ОШ = 1,08, $p = 0,007$), более низкий уровень АЛТ (ОШ = 0,91, $p = 0,002$) и низкий уровень

По мнению Slawik M. et al. (2006), как и в случае с другими органами, накопление липидов в печени может нарушить их нормальную функциональность, способствуя органоспецифической токсической реакции известной как липотоксичность [34]. Лазебник Л. Б. и Ильченко Л. Ю. (2007) отмечают, что в печени пожилых наблюдается ограниченное утолщение и склероз прослоек соединительной ткани около печеночных триад, причем стенки артерии (особенно), вен и желчных протоков обычно утолщены и фиброзированы [24]. Таким образом, инволютивное влияние на структуры и функциональную активность печени требует особого подхода в выборе тактики ведения пациентов с гепатобилиарной патологией, особенно в пожилом и старческом возрасте.

липопротеинов высокой плотности (ОШ = 8,35, $p = 0,02$) [36]. Данные Frith J. et al. (2009) показали, что доля стеатоза, наблюдаемого при биопсии печени, уменьшалась с увеличением возраста ($-0,23$, $p = 0,002$), и что в старшей группе были более высокие показатели фиброза печени [37].

Tallarico V. et al. (2020) при проведении поперечного исследования с использованием УЗИ было выявлено, что степень стеатоза снижается у пожилых людей в возрасте старше 65 лет (в возрасте 65–74 лет: 26,9% легкий стеатоз, 18,3% – умеренный и 3,4% – тяжелый по сравнению с когортой старше 75 лет: 23,4% – легкий стеатоз, 8,3% – умеренный и 0,7% – тяжелый стеатоз) [38].

Noureddin M. et al. (2013), подтверждая биопсией НАЖБП, показали, что у пожилых пациентов с НАЖБП наблюдалась более высокая распространенность неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) (72,1% в старшей группе против 56,1% в младшей группе, $p = 0,02$) [36]. Сравнивая пожилых и молодых пациентов с НАСГ, авторы показали более низкую степень стеатоза у пожилых пациентов (48% против 67% стеатоза; $p = 0,01$), но более высокую распространенность выраженного фиброза (52% против 35%, $p = 0,03$), баллонную дегенерацию, ацидофильные тельца, мегамитохондрии и тельца Мэллори–Денка. Возможным объяснением более низкой степени стеатоза у пожилых пациентов с НАЖБП с более высокой распространенностью выраженного фиброза, по мнению авторов, может быть ограничение накопления жира фиброзной печенью [36]. Несмотря на то, что уровни сывороточной аминотрансферазы (АСТ/АЛТ) обычно используются при наблюдении за пациентами с подозрением на НАЖБП, по мнению Skelly M. et al. (2001), они редко изменяются, и действительно, в 80% случаев НАЖБП они вообще не изменяются [39]. Кроме того, по мнению ряда исследований пониженный уровень АЛТ может быть обнаружен у пациентов на самых поздних стадиях заболевания [40, 41] и, по мнению Fracanzani A. et al. (2011), не коррелирует с гистологической картиной [42]. По данным Pitisuttithum P. и соавторов показатель активности НАЖБП существенно не отличался между пациентами старшей и младшей групп ($p = 0,332$) [43].

Крупномасштабное эпидемиологическое исследование Zhou M. et al. (2019) в Китае показало, что прибавка веса у взрослых увеличивается с возрастом, причем это увеличение было самым высоким в возрасте 45–50 лет, а затем оно уменьшалось [44]. Хотя в исследовании Yamada G. et al. (2021) с изучением 27064 лиц, не имевших ожирение и НАЖБП было обнаружено, что риск НАЖБП увеличивается на 60% при увеличении веса на 3 кг [45].

Следует отметить, что АГ является одним из важных компонентов метаболического синдрома, особенно у людей пожилого возраста. Zhao Y. et al. (2020) сообщает, что НАЖБП является фактором риска АГ, механизм которого может быть опосредован системным воспалением, резистентностью к инсулину и окислительным стрессом [46]. Крупный метаанализ проведенный Ciardullo S. et al. (2022) показал, что НАЖБП связана с увеличением

риска развития АГ примерно в 1,6 раза [47]. Wang B. et al. (2020) наблюдая за 4274 участниками исследования среднего и пожилого возраста в течение 4,4 лет подтвердили, что ухудшение гликемии связано с возникновением НАЖБП [48]. В другом исследовании взаимосвязи между концентрацией мочевой кислоты и НАЖБП Wei F. et al. (2020) изучали 2832 участника, не страдающих НАЖБП, в возрасте старше 63 лет и старше, и обнаружили, что кумулятивная частота заболеваемости НАЖБП увеличивалась с увеличением исходных уровней мочевой кислоты в сыворотке после 4 лет наблюдения, что позволило констатировать факт положительной корреляции содержания мочевой кислоты в крови и НАЖБП, а также возможность использования уровней мочевой кислоты в качестве независимого предиктора НАЖБП у пожилых людей [49].

Прогноз МАЖБП в пожилом возрасте

Исследование Ong J. et al. (2008) среди населения в целом показало, что наличие НАЖБП после поправки на возраст, пол, расу, образование, доход, индекс массы тела, АГ и СД, увеличивает общую смертность и смертность, связанную с печенью, и что пожилой возраст был связан с общей смертностью [50]. Исследование Stepanova M. et al. (2013), включающее подтвержденную биопсией НАЖБП (средний возраст на момент биопсии 50,2 ± 14,5 лет; средний период наблюдения 150 месяцев), показало, что возраст является независимым предиктором общей смертности, смертности от заболеваний печени и сердечно-сосудистой системы [51]. Исследование Lin H. et al. (2023), включающее пациентов с НАЖБП (>85% пациентов в возрасте >60 лет), показало, что смертность от заболеваний печени увеличивается с возрастом, особенно у женщин. В тройку основных причин смертности в этой когорте вошли пневмония, внепеченочный рак и сердечно-сосудистые заболевания [52]. Zhang X. et al. (2022) при изучении большой ретроспективной когорты пациентов с НАЖБП и СД 2 типа

(возраст на момент постановки диагноза НАЖБП 57,1 ± 14,0 лет) сообщила, что возраст, а не продолжительность СД 2 типа, является наиболее важным прогностическим фактором событий, связанных с печенью [53].

De Vincentis A. et al. (2019) при проведении популяционного исследования, проведенного в Италии, включали участников высокого риска в возрасте старше 65 лет, классифицированных NFS и FIB-4. Авторами было обнаружено, что у них была повышена общая и сердечно-сосудистая смертность по сравнению с участниками старшего возраста, отнесенными к группе низкого или среднего риска, независимо от сопутствующих заболеваний [54]. Исследование Valbusa F. et al. (2017) пожилых пациентов с сердечной недостаточностью (средний возраст 82 ± 9 лет), включая пациентов с НАЖБП, выявленным с помощью УЗИ, показало, что у них был более высокий риск 1-летней повторной госпитализации по всем причинам, чем у пациентов без НАЖБП, причем риск был особенно повышен у пациентов с НАЖБП с высоким уровнем FIB-4 [55].

Заключение

Таким образом, МАЖБП представляет собой растущее глобальное бремя для здоровья среди населения с высокой предрасположенностью к ожирению и резистентности к инсулину, как и число пожилых людей во всем мире. Факторы риска МАЖБП различаются в зависимости от возрастной группы. Исходный индекс массы тела и его изменения имеют высокую прогностическую ценность для лиц молодого возраста, тогда как факторы, связанные с метаболизмом, являются более важными

для пациентов пожилого возраста. Однако данных исследований по изучению распространенности МАЖБП и факторов риска его развития и прогрессирования у лиц пожилого возраста недостаточно, и порой они противоречивы, что требует дальнейших научных изысканий, что позволит индивидуализировать профилактику и лечение данной патологии печени с учетом сопутствующих факторов риска, в том числе и геронтологического характера.

Литература | References

- World Health Organization. Obesity and Overweight. Geneva: World Health Organization; 2020. (Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> Accessed: 2024 March 01).
- Jeeyavudeen M., Khan S., Fouda S. Pappachan J. Management of metabolic-associated fatty liver disease: The diabetology perspective. *World J Gastroenterol.* 2023;29(1):126–143. doi: 10.3748/wjg.v29.i1.126.
- Eslam M., Newsome P., Sarin S. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202–209. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- Cusi K., Isaacs S., Barb D. et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract.* 2022;28(5):528–562. doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.010.
- Vlasov N. N., Kornienko E. A. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in childhood. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;183(11):51–61. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-183–11–51–61.
Власов Н. Н., Корниенко Е. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром в детском возрасте. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;183(11):51–61. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-183–11–51–61.
- Buturova L. I. Non-alcoholic fatty liver disease as a manifestation of metabolic syndrome: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, principles of diagnosis, modern treatment options. Moscow, Forte print, 2012, 52p. (In Russ.) EDN: QMCEMX.
Буторова Л. И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения: Пособие для врачей. М.: Форте принт, 2012. 52с. EDN: QMCEMX.
- Yi M., Peng W., Feng X. et al. Extrahepatic morbidities and mortality of NAFLD: an umbrella review of meta-analyses. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;56(7):1119–1130. doi: 10.1111/apt.17165.
- Minhas A., Jain V., Maqsood M. et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Heart Failure, and Long-Term Mortality: Insights From the National Health and Nutrition Examination Survey. *Curr Probl Cardiol.* 2022;47(12):101333. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2022.101333.
- Wong V., Wong G., Woo J. et al. Impact of the New Definition of Metabolic Associated Fatty Liver Disease on the Epidemiology of the Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021; 19(10):2161–2171.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2020.10.046.
- Lin S., Huang J., Wang M. et al. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int.* 2020; 40(9):2082–2089. doi: 10.1111/liv.14548.
- Ayada I., van Kleef L., Alferink L. et al. Systematically comparing epidemiological and clinical features of MAFLD and NAFLD by meta-analysis: Focusing on the non-overlap groups. *Liver Int.* 2022;42(2):277–287. doi: 10.1111/liv.15139.
- Younossi Z., Koenig A., Abdelatif D. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
- Koehler E., Schouten J., Hansen B. et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study. *J Hepatol.* 2012;57(6):1305–11. doi: 10.1016/j.jhep.2012.07.028.
- Hartleb M., Barański K., Zejda J. et al. Non-alcoholic fatty liver and advanced fibrosis in the elderly: Results from a community-based Polish survey. *Liver Int.* 2017;37(11):1706–1714. doi: 10.1111/liv.13471.
- Chen T., Lai M., Lin W. et al. Metabolic profiles and fibrosis of nonalcoholic fatty liver disease in the elderly: A community-based study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(9):1636–1643. doi: 10.1111/jgh.15073.
- Population Division, United Nations Department of Economic and Social Affairs, Population Estimates and Projections Section, World Population Prospects: The 2012 Revision (New York: United Nations Department of Economic and Social Affairs, 2014). (Available at: <http://esa.un.org/unpd/wpp/index.htm>. Accessed: 05.03.2024.)
- Abegunde D., Mathers C., Adam T. et al. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2007;370(9603):1929–38. doi: 10.1016/S0140–6736(07)61696–1.
- Parambi D., Unnikrishnan M., Marathakam A., Mathew B. Demographic and Epidemiological Aspects of Aging. In: Nabavi, S.M., D’Onofrio, G., Nabavi, S.F. (eds) *Nutrients and Nutraceuticals for Active & Healthy Ageing.* 2020;1:1–14. doi: 10.1007/978–981–15–3552–9_1.
- Omran A. The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. 1971. *Milbank Q.* 2005;83(4):731–57. doi: 10.1111/j.1468–0009.2005.00398.x.
- Bloom D., Canning D., Lubet A. Global Population Aging: Facts, Challenges, Solutions & Perspectives. *Journal of the American Academy of Arts & Sciences.* 2015;144(2):80–92. doi: 10.1162/DAED_a_00332.
- Schmucker D. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? *Exp Gerontol.* 2005;40(8–9):650–9. doi: 10.1016/j.exger.2005.06.009.
- Lazebnik L. B. Age changes in the digestive system. *Clin. gerontol.* 2006;12(1): 3–8. (In Russ.) EDN: JUUHZX.
Лазебник Л. Б. Возрастные изменения пищеварительной системы. Клини. геронтол. 2006;12(1): 3–8. EDN: JUUHZX.
- Lazebnik L. B., Turkina S. V. NAFLD Associated Comorbidity. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2021;(10):5–13. (In Russ.) doi:10.31146/1682–8658-ecg-194–10–5–13.
Лазебник Л. Б., Туркина С. В. НАЖБП – ассоциированная коморбидность. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;10(194):5–13. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-194–10–5–13.
- Lazebnik L. B., Ilchenko L. Y. Age-related changes in the liver (clinical and morphologic aspects). *Clinical Gerontology.* 2007;13(1): 3–8. (In Russ.)
Лазебник Л. Б., Ильченко Л. Ю. Возрастные изменения печени (клинические и морфологические аспекты). Клиническая геронтология. 2007;13(1): 3–8.
- Ghavimi S., Azimi H., Patel N., Shulik O. Geriatric Hepatology: The Hepatic Diseases of the Elderly and Liver Transplant. *J Dig Dis Hepatol.* 2019.3.167p. doi: 10.29011/2574–3511.000067.

26. Sheedfar F., Di Biase S., Koonen D., Vinciguerra M. Liver diseases and aging: friends or foes? *Aging Cell*. 2013;12(6):950–954. doi: 10.1111/accel.12128.
27. Hilmer S., Cogger V., Le Couteur D. Basal activity of Kupffer cells increases with old age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(9):973–8. doi: 10.1093/gerona/62.9.973.
28. Warren A., Cogger V.C., Fraser R. et al. The effects of old age on hepatic stellate cells. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2011;439835. doi: 10.1155/2011/439835.
29. Verma S., Tachtatzis P., Penrhyn-Lowe S. et al. Sustained telomere length in hepatocytes and cholangiocytes with increasing age in normal liver. *Hepatology*. 2012;56(4):1510–1520. doi: 10.1002/hep.25787.
30. Kalinin A.L. The morphological and pathophysiological features of the liver in elderly patients. *Health and Ecology Issues*. 2016;(1):13–17. (In Russ.) doi: 10.51523/2708–6011.2016–13–1–3.
Калинин А.Л. Морфологические и патофизиологические особенности печени у пожилых пациентов. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016;(1):13–17. doi: 10.51523/2708–6011.2016–13–1–3.
31. Gan L., Chitturi S., Farrell G. Mechanisms and implications of age-related changes in the liver: nonalcoholic fatty liver disease in the elderly. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2011;2011:831536. doi: 10.1155/2011/831536.
32. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009;41(2):67–76. doi: 10.1080/03602530902722679.
33. Wauthier V., Verbeeck R.K., Calderon P.B. The effect of ageing on cytochrome p450 enzymes: consequences for drug biotransformation in the elderly. *Curr Med Chem*. 2007;14(7):745–57. doi: 10.2174/092986707780090981.
34. Slawik M., Vidal-Puig A. Lipotoxicity, overnutrition and energy metabolism in aging. *Ageing Res Rev*. 2006;5(2):144–164. doi: 10.1016/j.arr.2006.03.004.
35. McPherson S., Hardy T., Dufour J. et al. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(5):740–751. doi: 10.1038/ajg.2016.453.
36. Nouredin M., Yates K., Vaughn I. et al. Clinical and histological determinants of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in elderly patients. *Hepatology*. 2013;58(5):1644–1654. doi: 10.1002/hep.26465.
37. Frith J., Day C., Henderson E. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology*. 2009;55(6):607–613. doi: 10.1159/000235677.
38. Tallarico V., Recinella G., Magalotti D. et al. Prognostic value of non-alcoholic fatty liver disease in the elderly patients. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(12):2657–2665. doi: 10.1007/s40520–020–01487–2.
39. Skelly M., James P., Ryder S. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology. *J Hepatol*. 2001;35(2):195–9. doi: 10.1016/s0168–8278(01)00094–0.
40. Neuschwander-Tetri B., Caldwell S. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37(5):1202–19. doi: 10.1053/jhep.2003.50193.
41. Sorrentino P., Tarantino G., Conca P. et al. Silent non-alcoholic fatty liver disease—a clinical-histological study. *J Hepatol*. 2004;41(5):751–7. doi: 10.1016/j.jhep.2004.07.010.
42. Fracanzani A., Valenti L., Bugianesi E. et al. Risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease and low visceral adiposity. *J Hepatol*. 2011;54(6):1244–9. doi:10.1016/j.jhep.2010.09.037.
43. Pitisuttithum P., Chan W., Piyachaturawat P. et al. Predictors of advanced fibrosis in elderly patients with biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: the GOASIA study. *BMC Gastroenterol*. 2020;20(1):88. doi: 10.1186/s12876–020–01240-z.
44. Zhou M., Zhu N., Yu C. et al. Analysis on adulthood weight change in adults in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2019;40(5):510–514. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254–6450.2019.05.004.
45. Yamada G., Hagiwara Y., Kimura T. et al. Impact of Body Weight Gain on the Incidence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Nonobese Japanese Individuals. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(4):733–740. doi: 10.14309/ajg.0000000000001030.
46. Zhao Y., Zhao G., Chen Z. et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Emerging Driver of Hypertension. *Hypertension*. 2020;75(2):275–284. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13419.
47. Ciardullo S., Grassi G., Mancina G., Perseghin G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022;34(4):365–371. doi: 10.1097/MEG.0000000000002299.
48. Wang B., Li M., Zhao Z. et al. Glycemic Measures and Development and Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Nondiabetic Individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5): dgaa112. doi: 10.1210/clinem/dgaa112.
49. Wei F., Li J., Chen C. et al. Higher Serum Uric Acid Level Predicts Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A 4-Year Prospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:179p. doi: 10.3389/fendo.2020.00179.
50. Ong J., Pitts A., Younossi Z. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008;49(4):608–12. doi: 10.1016/j.jhep.2008.06.018.
51. Stepanova M., Rafiq N., Makhlof H. et al. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Dis Sci*. 2013;58(10):3017–23. doi: 10.1007/s10620–013–2743–5.
52. Lin H., Yip T., Zhang X. et al. Age and the relative importance of liver-related deaths in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(2):573–584. doi: 10.1002/hep.32633.
53. Zhang X., Wong G., Yip T. et al. Risk of liver-related events by age and diabetes duration in patients with diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2022;76:1409–1422. doi: 10.1002/hep.32476.
54. De Vincentis A., Costanzo L., Vespasiani-Gentilucci U. et al. Association between non-invasive liver fibrosis scores and occurrence of health adverse outcomes in older people. *Dig Liver Dis*. 2019;51(9):1330–1336. doi: 10.1016/j.dld.2019.01.017.
55. Valbusa F., Bonapace S., Agnoletti D. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and increased risk of 1-year all-cause and cardiac hospital readmissions in elderly patients admitted for acute heart failure. *PLoS One*. 2017; 12(3): e0173398. doi: 10.1371/journal.pone.0173398.