

Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации

В.Т. Ивашкин¹, М.В. Маевская¹, Ч.С. Павлов¹, И.Н. Тихонов¹, Е.Н. Широкова¹,
А.О. Буеверов¹, О.М. Драпкина², Ю.О. Шульпекова¹, В.В. Цуканов³,
С.Н. Маммаев⁴, И.В. Маев⁵, Л.К. Пальгова⁶

¹ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

²ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»
Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация

³Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Сибирского отделения РАН,
Красноярск, Российская Федерация

⁴ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздрава РФ,
Махачкала, Российская Федерация

⁵ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

⁶ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association

V.T. Ivashkin¹, M.V. Mayevskaya¹, Ch.S. Pavlov¹, Tikhonov I.N.¹, Ye.N. Shirokova¹,
A.O. Buyeverov¹, O.M. Drapkina², Yu.O. Shulpekova¹, V.V. Tsukanov³, S.N. Mammayev⁴,
I.V. Mayev⁵, L.K. Palgova⁶

¹ State educational government-financed institution of higher professional education
«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Moscow, the Russian Federation

² Federal State government-financed Institution « National Research Center for Preventive Medicine»
Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

³ Federal State government-financed Institution «Scientific research institute of medical problems of the North»
Siberian branch, Russian Academy of Medical Science, Krasnoyarsk, the Russian Federation

⁴ State educational government-financed institution of higher professional education
«Dagestan state medical academy», Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Makhachkala, the Russian Federation

⁵ State educational government-financed institution of higher professional education
«Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare
of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

⁶ State educational government-financed institution of higher professional education
«Mechnikov North-Western State Medical University», Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Saint Petersburg, the Russian Federation

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела (НИО) инновационной терапии Научно-образовательного клинического центра ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», вице-президент Российского общества по изучению печени
Mayevskaya Marina V. — MD, PhD, professor, leading research associate, Scientific and educational clinical center of innovative therapy, Sechenov First Moscow state medical university, vice-president of the Russian Scientific Liver Society

Уровни доказательности и классы рекомендаций*

Уровень	Источник доказательств	
I (1)	<p>Проспективные рандомизированные контролируемые исследования. Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого числа пациентов и получением большого количества данных. Крупные метаанализы. Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование. Репрезентативная выборка пациентов.</p>	
II (2)	<p>Проспективные исследования (с рандомизацией или без нее) с ограниченным количеством данных. Несколько исследований с небольшим числом пациентов. Хорошо организованное проспективное исследование когорты. Метаанализы ограничены, но проведены на хорошем уровне. Результаты непрезентативны в отношении целевой популяции. Хорошо организованные исследования «случай–контроль».</p>	
III (3)	<p>Нерандомизированные контролируемые исследования. Исследования с недостаточным контролем. Рандомизированные клинические исследования как минимум с одной значительной или тремя незначительными методологическими ошибками. Ретроспективные или наблюдательные исследования. Серия клинических наблюдений. Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию.</p>	
IV (4)	<p>Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные.</p>	
Класс	Описание	Расшифровка
A	<p>Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум одна убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное преобладание пользы над риском)</p>	<p>Метод/терапия первой линии; либо в сочетании со стандартной методикой/терапией</p>
B	<p>Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум одна убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное преобладание пользы над риском)</p>	<p>Метод/терапия второй линии; либо при отказе от применения стандартной методики/терапии, противопоказании к ее использованию или ее неэффективности. Рекомендуется мониторинг побочных эффектов</p>
C	<p>Рекомендация основана на низком уровне доказательности (но как минимум одна убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное преобладание пользы над риском, или нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)</p>	<p>Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии Рекомендовано при отказе от применения стандартной методики/терапии, противопоказании к ее использованию или ее неэффективности при отсутствии побочных эффектов</p>
D	<p>Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное преобладание пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное преобладание риска над пользой.</p>	<p>Не рекомендовано</p>

* Указаны для некоторых положений в представленном тексте рекомендаций.

Определение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает в себя стеатоз, *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ) и *цирроз печени* (ЦП). Важным критерием, позволяющим отличить

НАЖБП от *алкогольной болезни печени* (АБП), служит отсутствие употребления пациентами алкоголя в гепатотоксичных дозах, т.е. более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г для женщин. У большинства больных НАЖБП ассоциирована с *метаболическим*

синдромом (МС). Некоторые авторы предлагают считать НАЖБП одной из составляющих МС [1–3].

В основе патогенеза НАЖБП лежит *инсулинорезистентность* (ИР) и гиперинсулинемия. Исключением является вторичная, или «специфическая», НАЖБП, развитие которой связано с воздействием конкретных токсинов, лекарственных препаратов или осложненным течением заболеваний других органов и систем [6].

Для формулировки диагноза НАЖБП в клинической практике используют следующие коды МКБ-10:

- **K73.0** — хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках
- **K73.9** — хронический гепатит неуточненный
- **K74.6** — другой и неуточненный цирроз печени.
- **K76.0** — жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках

Распространенность

Распространенность НАЖБП варьирует в разных странах: в среднем она наблюдается у 20–33% взрослого населения [4, 5]. В Российской Федерации частота выявления НАЖБП в 2007 г. составила 27,0%, а в 2014 г. — 37,1% (прирост более 10%), в результате чего она заняла первое место среди заболеваний печени — 71,6% [6]. Сведения о распространенности НАЖБП в Российской Федерации основаны на результатах популяционных исследований DIREG 1, DIREG_L_01903 и DIREG 2. В исследование DIREG_L_01903 были включены 30754 человека, их них женщины составили 56% (17208), средний возраст участников исследования $47,8 \pm 16,4$ года. Согласно полученным данным, распространенность НАЖБП среди лиц, обратившихся за амбулаторной терапевтической помощью, составила 27,0%, при этом лишь у 2,9% пациентов выявлена цирротическая стадия заболевания, у 80,3% диагностирован стеатоз, у 16,8% — стеатогепатит. Чаще всего НАЖБП выявляли в следующих возрастных группах: 50–59 лет (31,1%), 40–49 лет (23,6%), 60–69 лет (18,1%). Наиболее распространенными факторами риска развития НАЖБП были дислипидемия (2-го типа по Фридриксену) — у 75,9% пациентов, артериальная гипертензия — у 69,9% и гиперхолестеринемия — у 68,8% [7].

В 2014 г. опубликованы результаты проспективного популяционного исследования, в которое были включены 5000 жителей г. Москвы в возрасте от 18 до 75 лет, выбранные случайным образом в рамках проекта «Проверь свою печень». Все они были обследованы по еди-

ному плану, который включал осмотр, заполнение пищевого дневника, опросников CAGE и AUDIT, выяснение профессиональной занятости, антропометрические измерения, УЗИ органов брюшной полости, клинический и биохимический анализы крови, определение *антител к вирусу гепатита С* (HCVAb) и *поверхностного антигена вируса гепатита В* (HBsAg). Согласно результатам исследования, отклонения в печеночных функциональных тестах выявлены у 30,6% жителей крупного промышленного города (г. Москва) — у 1461 из 4768 (232 человека исключены из исследования в связи с отсутствием части данных), при этом достоверно чаще у мужчин в сравнении с женщинами — у 49,7 и 25,5% соответственно ($p < 0,001$).

Распространенность диффузных заболеваний печени в исследованной выборке ($n=4768$) была следующей: НАЖБП 7,4% ($n=352$), АБП 6,9% ($n=329$), гепатит С 6,7% ($n=322$), гепатит В 1,9% ($n=91$), лекарственное поражение печени 0,82% ($n=39$), холестатические заболевания печени 0,69% ($n=33$), *аутоиммунный гепатит* (АИГ) 0,78% ($n=37$), другие заболевания печени 5,4% ($n=258$).

Факторами риска развития болезней, установленными с помощью однофакторного анализа, являлись: мужской пол ($p < 0,001$), избыточная *масса тела* (МТ) и ожирение — *индекс массы тела* (ИМТ) более 25 кг/м^2 ($p < 0,001$), гипергликемия ($p < 0,001$), гипертриглицеридемия ($p < 0,001$). Путем более строгой оценки с помощью многофакторного анализа выделены основные факторы риска: возраст от 30 до 59 лет ($p < 0,001$), употребление алкогольных напитков в дозе, наносящей вред здоровью (более 16 баллов согласно данным опросника AUDIT; $p=0,04$), гиперхолестеринемия ($p=0,016$), что подтверждает лидирующее положение НАЖБП и АБП в структуре заболеваний печени [8].

Согласно результатам морфологических исследований (сентябрь 2000 г. — сентябрь 2010 г., 2750 манипуляций), проведенных в специализированной клинике г. Москвы — Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», диагноз НАЖБП подтвержден у 5% больных, которым потребовалась биопсия печени. Диагноз НАСГ дополнительно установлен у 70% больных, поступивших в отделение гепатологии по поводу хронического гепатита неуточненной этиологии, которые составили 8% от общего числа больных (рис. 1) [9, 10].

Этиология и патогенез

В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества *триглицеридов* (ТГ)

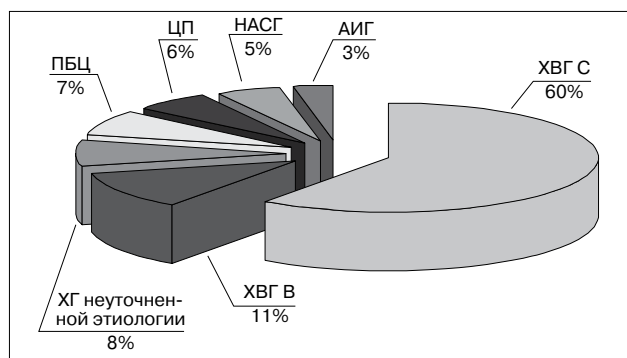


Рис. 1. Структура хронических заболеваний печени, при которых потребовалась пункционная биопсия.

и других производных холестерина в гепатоцитах вследствие нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих органических молекул [11]. Потенциальные патофизиологические механизмы развития НАЖБП включают следующие процессы:

- повреждение митохондрий продуктами β -пероксисомного окисления жирных кислот;
- повышение синтеза эндогенных жирных кислот или уменьшение высвобождения их из печени и утилизации;
- нарушение высвобождения ТГ из клеток печени в форме *липопротеидов низкой плотности* (ЛПНП).

Единого хорошо изученного механизма развития НАЖБП не существует: он является сложным многофакторным процессом. В качестве его главного звена рассматривают ИР и изменение профиля гормонов — регуляторов жирового обмена (лептина, адипонектина и др.) [12–14]. Доказана также роль кишечной микрофлоры, которая опосредованно, вследствие попадания липополисахаридов грамотрицательных бактерий в порталный кровоток, активирует через Toll-подобные рецепторы 4-го типа иннатный иммунный ответ и приводит к развитию воспаления и активации продукции фиброзного матрикса [15, 16]. В последние годы активно изучают проблему наследственной предрасположенности к развитию НАСГ у пациентов с НАЖБП, а также к быстрому прогрессированию фиброза печени: установлено значение полиморфизма генов адипонутрина (PNPLA3), *рецепторов, активируемых пролифератом пероксисом* (PPAR), а также белков, участвующих в обмене липидов, инсулина, реакций оксидативного стресса (например, циклооксигеназы COX2) [17–19].

Помимо ИР, к развитию характерных изменений в печени могут приводить токсические воздействия: прием некоторых лекарственных препаратов (глюкокортикоидов, амиодарона, синтетических эстрогенов, тамоксифена, тетрациклина, *нестероидных противовоспалительных препаратов* (НПВП), метотрексата, сома-

тостатина, рифампицина, амитриптилина, нифедипина), влияние химических веществ (мышьяка, хлоронафталена, тетрахлорида углерода, хлороформа, хрома, дихлордифенилтрихлорэтана, диоксина, свинца, фосфора, тетрахлорэтана и пентахлорэтана), воздействие фитотоксинов и микотоксинов (афлатоксинов, аманитинов и горимитрина), быстрое уменьшение МТ (в том числе при неадекватно проводимом лечении ожирения), синдром мальабсорбции (вследствие наложения илеоюнонального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, гастропластики по поводу ожирения, расширенной резекции тонкой кишки), длительное парентеральное питание [19, 20].

Периферическая ИР, т.е. снижение чувствительности периферических тканей, прежде всего мышц и белой жировой ткани, к инсулину, сопровождается развитием гипергликемии и/или гиперинсулинемии [20]. Гиперинсулинемия и часто наблюдающаяся при ожирении активация симпатико-адреналовой системы приводят к усилению липолиза в жировой ткани с высвобождением повышенного количества *свободных жирных кислот* (СЖК), в то время как в печени снижается скорость их окисления [21, 22]. Увеличенный приток СЖК к печени и недостаточное их окисление способствуют избыточному накоплению ТГ в гепатоцитах и секреции большого количества *липопротеидов очень низкой плотности* (ЛПОНП). В условиях увеличенного притока СЖК к печени возрастает роль β -пероксисомного и Ω -микросомального окисления, протекающего с участием субъединиц цитохрома P450 (CYP2E1, CYP4A), что сопровождается накоплением активных форм кислорода. Роль митохондриального окисления уменьшается, что приводит к дефициту *аденозинтрифосфата* (АТФ) в клетке. На фоне имеющегося стеатоза это создает предпосылки к активации *перекисного окисления липидов* (ПОЛ), следствием чего являются накопление высокотоксичного малонового диальдегида и развитие окислительного стресса. Существенный дефицит АТФ, активация ПОЛ, выработка Fas-лиганда, избыточная продукция *фактора некроза опухоли альфа* (ФНО α) в печени и жировой ткани, высокая активность *трансформирующего фактора роста бета* (TGF β) и интерлейкина-8 сопровождаются гибелью гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, развитием нейтрофильной воспалительной инфильтрации и фиброза печени. Описанные процессы лежат в основе развития НАСГ и прогрессирования фиброза печени. Риск повреждения печени возрастает у пациентов с синдромом перегрузки железом, при высокой активности лептина и снижении уровня адипонектина [12, 23–29].

Современные представления о патогенезе НАЖБП и ключевой роли ИР в ее развитии схематично представлены на рис. 2.

Группы риска и скрининга

Известно, что не у всех пациентов с НАЖБП развивается стеатогепатит [30]. При выявлении НАЖБП необходимо тщательно оценивать антропометрические параметры и метаболические факторы, а также наличие заболеваний. Скрининговое обследование для выявления НАЖБП показано пациентам, у которых имеются доказанные ассоциированные состояния:

- ожирение;
- сахарный диабет (СД) 2-го типа;
- дислипидемия;
- МС (1В).

Кроме того, повышать риск развития НАЖБП могут следующие заболевания:

- синдром поликистозных яичников;
- гипотиреоз;
- синдром обструктивного апноэ во сне;
- гипогонадизм;
- гипопитуитаризм;
- панкреатодуоденальная резекция;
- дефицит витамина D, а также прием тамоксифена [31].

Дополнительное обследование, в частности проведение пункционной биопсии печени (см. ниже), показано в следующих случаях:

- наличие критериев выраженного фиброза печени по результатам эластометрии (плотность ткани печени выше 9,3 кПа при использовании

XL-датчика или выше 9,6 кПа для обычного датчика) или расчетных индексов (FIB-4, APRI, Hepascore и др.);

- отсутствие положительной динамики уровня аланиновой аминотрансферазы (АлАТ), аспаргиновой аминотрансферазы (АсАТ) и γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) при адекватном уменьшении МТ и физических нагрузках у пациентов с ожирением;

- болезненность печени при пальпации;
- немотивированная слабость у пациентов с признаками стеатоза печени [32–34] (1В).

Скрининговое обследование родственников пациента с НАЖБП проводить не рекомендуют (1В).

Классификация

Выделяют три основные клинко-морфологические формы НАЖБП: стеатоз печени, НАСГ и ЦП.

Клиническая картина

При бессимптомном течении НАЖБП диагностируют случайно при обследовании пациента по другому поводу. У некоторых больных в клинической картине на первый план выходят симптомы, которые служат проявлениями МС: висцеральное ожирение, признаки нарушения обмена глюкозы, дислипидемия и артериальная гипертензия. Часть пациентов предъявляют жалобы неспецифического характера: на повышенную утомляемость, ноющую боль или дискомфорт в области правого подреберья без четкой связи с приемом пищи.

В тех случаях, когда НАЖБП приводит к развитию ЦП, возникают симптомы печеночной недостаточности и/или портальной гипертензии: увеличение размеров живота, отеки, геморрагический синдром, энцефалопатия и др. [35, 36]

Диагностика

При объективном осмотре, как правило, выявляют признаки ожирения. У больных стеатозом и НАСГ обнаруживают умеренное увеличение печени, край ее закруглен, консистенция тестоватая. При выраженном фиброзе печень становится плотной, на стадии цирроза могут отмечаться «печеночные знаки», спленомегалия, асцит [36].

В биохимическом анализе крови иногда выявляют повышение активности сывороточных трансаминаз (АлАТ и АсАТ), ГГТ (повышение активности этого фермента может быть изолиро-

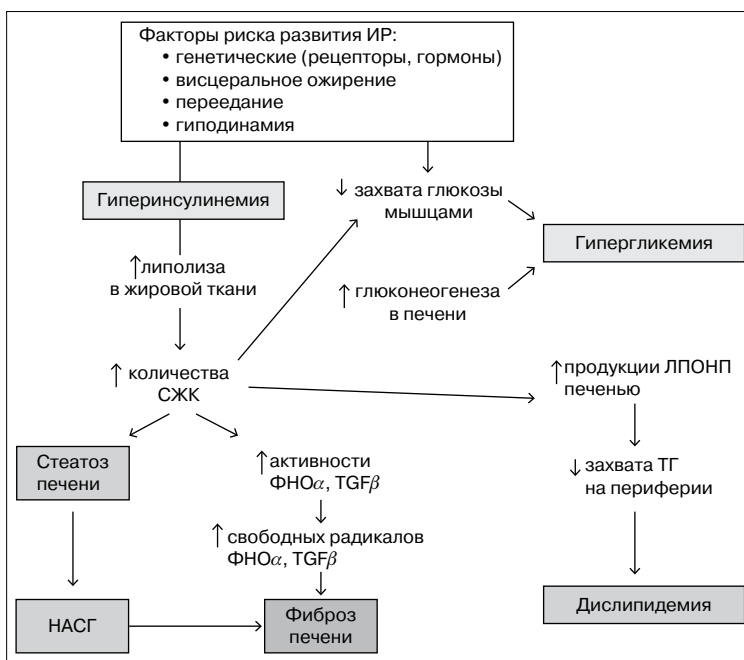


Рис. 2. Инсулинорезистентность — ключевой фактор в развитии различных форм НАЖБП.

Таблица 1

Шкала NAS для полуколичественной оценки тяжести течения и стадии НАЖБП
(CRN – Clinical Research Network, 2005)

Стеатоз, %	Лобулярное воспаление*	Баллонная дистрофия
Менее 5 (0 баллов)	Отсутствует (0 баллов)	Отсутствует (0 баллов)
5–33 (1 балл)	Менее 2 фокусов в поле зрения (1 балл)	Слабая (1 балл)
34–66 (2 балла)	2–4 фокуса (2 балла)	Умеренная/выраженная (2 балла)
Фиброз печени (стадии)	1a, b: зона 3 ацинуса 1c: портальный фиброз 2: зона 3 ацинуса + портальный/перипортальный фиброз 3: фиброзные септы 4: ложные долики, нарушение архитектоники ткани печени (цирроз)	

*Наличие скоплений клеток воспалительного инфильтрата при увеличении 20

Таблица 2

Шкала SAF для полуколичественной оценки тяжести течения НАЖБП
(FLIP pathology consortium)

Параметр	Выраженность изменений	Оценка, баллы
S: стеатоз (0–3), %	Менее 5	0
	5–34	1
	34–66	2
	Более 66*	3
A: активность (0–4)	Баллонная дистрофия	
	Отсутствует	0
	Скопления гепатоцитов нормального размера, но округлой формы и с бледной цитоплазмой	1
	То же, но встречаются и увеличенные клетки, которых как минимум в 2 раза больше, чем нормальных	2
	Лобулярное воспаление (2 и более воспалительных клеток при увеличении 20)	
	Отсутствует	0
F: фиброз (0–4)	Менее 2 фокусов в пределах 1 долики	1
	Более 2 фокусов в пределах 1 долики	2
	Отсутствует	0
	Перисинусоидальный или портальный фиброз	1
Перисинусоидальный и портальный фиброз без мостовидного	2	
То же и мостовидный фиброз	3	
Цирроз	4	
Сумма баллов		0–11

* При наличии (суб)тотального стеатоза печени у молодых пациентов, особенно в отсутствие признаков МС, необходима оценка активности лизосомальной кислой липазы (*lysosomal acid lipase* – LAL) для исключения наследственного дефицита лизосомальной кислой липазы/болезней накопления эфиров холестерина. Также необходимо исключить болезнь Вильсона. Более редкой причиной может быть носительство рецессивных мутаций POLG, DGUOK или MPV17, характерных для митохондриальных заболеваний.

ванным), щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня билирубина. В ряде крупных клинических исследований показано, что связь между повышением активности АЛАТ и выраженностью воспалительной реакции и фиброза печени не всегда прослеживается. Так, у 37,5% пациентов с нормальным уровнем АЛАТ имелись гистологические признаки НАСГ, в то время как у 53%

пациентов с повышенной активностью АЛАТ признаки НАСГ или выраженного фиброза при морфологическом исследовании ткани печени не выявлены ($p < 0,01$) [33].

При НАЖБП активность трансаминаз в сыворотке крови, отражающая клеточную дистрофию, обычно не превышает верхнюю границу нормальных значений более чем в 4–5 раз. У боль-

шинства больных преобладает активность АлАТ. В случае преобладания активности АсАТ соотношение АсАТ/АлАТ, как правило, не превышает 1,3, но возрастает при выраженном фиброзе. Учет этого соотношения может быть полезным при проведении дифференциального диагноза с АБП (соотношение АсАТ/АлАТ часто выше 2) и болезнью Вильсона (соотношение АсАТ/АлАТ может превышать 4,5).

Степень повышения активности АсАТ и АлАТ не является точным критерием оценки тяжести процесса и не коррелирует с выраженностью стеатоза и фиброза печени. Принято считать, что вероятность НАСГ выше, если активность сывороточных трансаминаз превышает верхнюю границу нормальных значений более чем в 2 раза, однако при нормальных показателях активности трансаминаз нельзя с уверенностью исключить НАСГ и фиброз печени [37–39].

Активность ГГТ у большинства пациентов, как правило, повышена не более чем в 2 раза, а у некоторых из них это может быть единственным отклонением в биохимическом анализе. Активность ЩФ повышена у трети больных и также обычно не превышает нормальные значения более чем в 2 раза. Примерно у 20% больных выявляют умеренное (в 1,5–2 раза) увеличение содержания общего билирубина за счет прямой фракции.

У пациентов с ЦП при нарушении синтетической функции печени наряду с описанными выше изменениями обнаруживают снижение уровня альбумина и увеличение протромбинового времени, повышение уровня общего билирубина и *международного нормализованного отношения*.

Липидный профиль. Диагностически значимые отклонения, характерные для НАЖБП в рамках МС, — увеличение содержания ТГ (1,7 ммоль/л и более) и снижение уровня ХС ЛПВП (ниже 0,9 ммоль/л у мужчин и ниже 1,0 ммоль/л у женщин) [22].

УЗИ печени. Ультразвуковыми признаками НАЖБП можно считать:

- диффузную гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры;
- нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка;
- дистальное затухание эхосигнала.

УЗИ имеет преимущества при диагностике НАЖБП на стадии ЦП, особенно у пациентов, у которых отсутствуют клинические симптомы поражения печени [40] (1В).

В диагностике НАЖБП можно использовать *компьютерную* и *магнитно-резонансную томографию* (КТ и МРТ). При КТ печени основными признаками НАЖБП служат:

- снижение рентгеноплотности печени на 3–5 HU (в норме составляет 50–75 HU);
- более низкая рентгеноплотность печени в сравнении с таковой селезенки;

- более высокая плотность внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен в сравнении с плотностью ткани печени (2С).

МРТ печени с фазовым контрастированием позволяет количественно оценить степень выраженности жировой инфильтрации. Очаги снижения интенсивности на T1-взвешенных изображениях могут свидетельствовать о локальном накоплении жира [41, 42] (2С).

Следует подчеркнуть, что указанные методы визуализации нельзя использовать при дифференцировании стеатоза печени и НАСГ.

Биопсия печени — современный «золотой стандарт» диагностики стеатоза, воспаления и оценки стадии фиброза при НАЖБП. Этот метод позволяет с высокой степенью достоверности подтвердить наличие НАЖБП, провести дифференциальный диагноз между стеатозом и НАСГ, оценить стадию фиброза и на основании результатов гистологического исследования составить прогноз дальнейшего течения заболевания, а также исключить другие причины поражения печени (1В).

В 2005 г. на основе консенсуса экспертов-морфологов предложена *Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score — NAS)*, которая позволяет оценить степень морфологических изменений в баллах (от 0 до 8): выраженность стеатоза печени, внутридолькового (лобулярного) воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и стадию фиброза (табл. 1) [39].

Результаты оценки по шкале NAS-CRN интерпретируют следующим образом:

- NAS 0–2 — диагноз НАСГ маловероятен;
- NAS 3–4 — «серая зона», возможно наличие НАСГ;
- NAS ≥5 — диагноз НАСГ вероятен.

Данная шкала может быть использована и для оценки эффективности лечения НАЖБП, поскольку позволяет определить достоверность динамики морфологических изменений на фоне терапии за относительно короткий период времени [33, 38].

В 2014 г. была предложена еще одна шкала — SAF — для полуколичественной оценки тяжести течения НАЖБП (табл. 2), которая включает такие характеристики, как выраженность стеатоза (S, steatosis), баллонной дистрофии и лобулярного воспаления (A, activity), стадия фиброза печени (F, fibrosis). Результат оценки записывают в виде индекса S₁A₂F₃, S₂A₁F₁ и т.п. В настоящее время шкалу SAF широко используют в клинической практике, однако она еще не включена в официальные международные практические руководства и рекомендации [44].

Принципиальный вопрос в тактике ведения пациентов с НАЖБП — выявление продвинутой стадии заболевания — выраженного фиброза или

цирроза печени. С этой целью в настоящее время используют два расчетных показателя:

1. Шкала оценки стадии фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score). Показатель рассчитывают по формуле (он-лайн калькулятор <http://www.naflscore.com/>) (1В):

$-1.675 + 0.037 \times \text{возраст (годы)} + 0.094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 1.13 \times \text{гипергликемия натощак (или СД)*} + 0.99 \times \text{АсАТ/АлАТ} - 0.013 \times \text{количество тромбоцитов (} \times 10^9\text{/л)} - 0.66 \times \text{альбумин (г/дл)}$.

* При наличии одного из вариантов нарушения углеводного обмена индекс равен 1, в противном случае — 0 (СД диагностируют при уровне глюкозы 7,0 ммоль/л, или 126 мг/дл, и выше) либо в том случае, если пациент получает гипогликемическую терапию; гипергликемией считают уровень глюкозы 5,6–7,0 ммоль/л (100–125 мг/дл) натощак.

Значение NAFLD fibrosis score 1,455 и ниже позволяет исключить наличие выраженного фиброза печени, показатель выше 0,676 свидетельствует в пользу фиброза стадии F3 [45].

2. Шкала BARD (0–4 балла) состоит из 3 показателей:

- соотношение АсАТ/АлАТ $\geq 0,8 = 2$ балла;
- ИМТ $\geq 28 \text{ кг/м}^2 = 1$ балл;
- наличие СД = 1 балл.

При несоответствии каждому из перечисленных критериев показатель равен 0. Количество баллов 0–1 с высокой вероятностью свидетельствует об отсутствии выраженного фиброза печени (прогностическая ценность отрицательного результата 96%) [46–48].

Диагноз НАЖБП считается сомнительным в случае преобладания портального воспаления и/или фиброза над лобулярным, при наличии мелкокапельного стеатоза, признаков поражения желчных протоков, веноокклюзионной болезни (синдром обструкции синусоидов). Таким образом, специфических морфологических признаков НАЖБП/НАСГ нет, однако характерными находками, позволяющими заподозрить алкогольную этиологию стеатоза, являются следующие:

- неоднородность стеатоза ткани;
- тельца Меллори (гиалин);
- признаки холестаза;
- перивенулярный склероз;
- алкогольная гидропическая дистрофия [43–45].

Неинвазивные методы диагностики НАЖБП

Тест ФиброМакс включает 5 не коррелирующих между собой биохимических показателей: α_2 -макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТ и общий билирубин, которые позволяют оценить выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. На основании результа-

тов этого теста можно дифференцировать фиброз (F1 – F3) от ЦП (F4)(1В).

Тест ФиброМетр включает 5 показателей биохимического и клинического анализов крови: α_2 -макроглобулин, ГГТ, мочевины, протромбиновый индекс (%), тромбоциты, по которым можно оценить выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. ФиброМетр позволяет дифференцировать умеренный фиброз (F1 – F2) от выраженного фиброза (F3) и ЦП (F4) [41] (2А).

Эластометрию проводят на аппарате «FibroScan». Она позволяет судить об изменении эластических свойств печени на основании отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа. Применение эластометрии возможно на всех стадиях фиброза (F0–F4). К достоинствам метода относят:

- неинвазивность;
- воспроизводимость;
- больший, чем при биопсии (в 100–200 раз), оцениваемый объем ткани печени;
- быстрота и удобство применения (средняя продолжительность исследования 5 мин);
- немедленный ответ;
- оценка эффективности терапии;
- возможность обследования детей.

Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях:

- избыточной МТ (ИМТ $> 35 \text{ кг/м}^2$);
- выраженного стеатоза печени;
- значительной активности АлАТ и АсАТ (выше верхней границы нормальных значений в 3 раза и более).

Критерии успешного проведения исследования:

- интерквартильный коэффициент (IQR) не более 30% показателя эластичности;
- не менее 10 достоверных измерений в одной точке исследования;
- не менее 60% успешных измерений [32–34] (1В).

Диагностику инсулинорезистентности в ряде случаев проводят для подтверждения того факта, что имеющиеся нарушения обмена веществ наблюдаются в рамках МС, а также для контроля эффективности лечения МС. На практике можно использовать следующие показатели.

Уровень инсулина в плазме натощак. Значение показателя больше 18 мкЕд/мл рассматривают как базальную гиперинсулинемию; одновременное выявление повышенного уровня С-пептида подтверждает полученный результат.

Гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности. Расчет показателя НОМА-IR (*Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance*) производят по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (моль/л)} / 22,5$.

Таблица 3

Дифференциально-диагностические признаки АБП и НАЖБП

Признак	АБП	НАЖБП
Употребление чистого этанола	В дозе 40 г/сут и более для мужчин и 20 г/сут и более для женщин	В дозе менее 40 г/сут для мужчин и менее 20 г/сут для женщин, или отсутствует
Характер течения болезни	Эпизодические отклонения в анализах крови, желтуха, ухудшение самочувствия связаны с предшествующим алкогольным эксцессом	Не прогрессирующее или медленно прогрессирующее течение
Стигмы систематического употребления избыточного количества алкоголя	Контрактура Дюпюитрена, гиперемический воротничок, телеангиэктазии, ринофима, увеличение околоушных желез	Отсутствуют
Степень увеличения печени	Как правило, значительная	Умеренная
Степень повышения активности трансаминаз	Часто более чем в 3 раза	Как правило, в 3 раза или менее
Коэффициент де Ритиса (соотношение активности АсАТ/АлАТ)	Может быть более 2 в отсутствие ЦП	Как правило, не более 1,3
Повышение активности ГГТ в крови	Более чем в 5–10 раз*	Как правило, в 2 раза или менее
Повышение активности ЩФ в крови	Нехарактерно	Нехарактерно; не более чем в 2–3 раза
Содержание IgA в сыворотке крови	Как правило, увеличено	Увеличение нехарактерно
Содержание углевод-дефицитного трансферрина в крови **	Увеличено	Норма
Увеличение среднего объема эритроцитов	Выявляется	Отсутствует

* У 70% пациентов, злоупотребляющих алкогольными напитками, активность ГГТ в норме [43].

** Редко используют в клинической практике.

Значение НОМА-IR >2,27 свидетельствует об ИР. Необходимо помнить о том, что диагностическая точность теста значительно снижается у пациентов с СД.

Индекс Саго — отношение глюкозы плазмы (ммоль/л) к уровню инсулина натощак (мкед/мл). При ИР индекс менее 0,33 [46].

Дифференциальный диагноз

В процессе диагностики НАЖБП необходимо исключить другие причины поражения печени:

- АБП, развивающуюся при употреблении алкоголя в количестве более 20 г чистого этанола в день для женщин и более 40 г для мужчин. Учитывая сходство морфологической картины НАЖБП и АБП, особое внимание следует уделить уточнению алкогольного анамнеза, выявлению стигм систематического употребления избыточного количества алкоголя; в ряде случаев для прояснения ситуации можно использовать специализированные вопросники (CAGE, AUDIT), иногда полезна беседа с родственниками больного [44, 47, 48] (табл. 3; 2С);

- инфицирование вирусами гепатита В и С (определение HBsAg, anti-HCV);

- АИГ и ПБЦ у женщин: оценка уровня γ -глобулинов при электрофорезе белков сыворотки крови, IgG, *антинуклеарного фактора* (ANA), *антител к микросомам печени и почек 1-го типа* (antiLKM-1), *антител к гладкой мускулатуре* (ASMA) и соответственно уровня сывороточных IgM и *антимитохондриальных антител* (AMA-M2) (1В);

- наследственный гемохроматоз (определение уровня сывороточного железа, процента насыщения трансферрина железом/общей железосвязывающей способности сыворотки и ферритина, генетическое исследование — мутации в гене HFE, окраска на железо по Перлсу при морфологическом исследовании ткани печени) (1В);

- лекарственное поражение печени (необходимо тщательно проанализировать возможную связь признаков заболевания печени с предшествующим приемом лекарств и помнить о возможности отсроченных реакций — 2 мес и более от момента приема лекарства). Удобный инстру-

мент оценки риска лекарственного поражения печени — шкала CIOMS/RUCAM (*Councils for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method*), учитывающая ряд клинических и временных факторов (1B);

- болезнь Вильсона у всех пациентов, независимо от возраста (определение уровня сывороточного церулоплазмينا, суточной экскреции меди с мочой, осмотр офтальмологом с целью выявления кольца Кайзера—Флейшера, генетическое исследование — мутации в гене ATP7B) (1B);

- недостаточность α_1 -антитрипсина (уровень α -глобулинов при электрофорезе белков сыворотки крови, сывороточного α_1 -антитрипсина, проведение изоэлектрической фокусировки белков сыворотки, генетическое исследование — мутации в гене A1AT) (1B);

- дефицит кислой лизосомальной липазы (определение активности кислой лизосомальной липазы в сыворотке крови путем оценки специфического ингибитора, молекулярное секвенирование) [52].

Лечение

Лечение большинства пациентов проводят амбулаторно. Госпитализация больных целесообразна при необходимости осуществления дополнительного обследования (например, биопсии печени) и в случае декомпенсации функции печени, как правило, на стадии цирроза.

Изменение образа жизни и нормализация массы тела

Правильное питание, достаточная физическая активность и нормализация МТ — основа лечения ИР и НАЖБП.

Диета. Употребление высококалорийной пищи и продуктов с высоким содержанием фруктозы (газированные напитки, консервы, так называемая «американская диета», или fastfood) является одним из важных факторов риска развития НАЖБП/НАСГ. В небольших исследованиях, в которых оценивали эффективность диеты в лечении НАЖБП, продемонстрировано снижение степени выраженности стеатоза, в небольшой мере — воспаления, но практически никогда — степени фиброза печени, что, возможно, связано с относительно небольшой продолжительностью наблюдения [22].

При наличии избыточной МТ необходимо добиваться ее плавного уменьшения: первоначально — на 10% и не более чем на 0,5–1,0 кг в неделю. Быстрое уменьшение МТ может привести к прогрессированию стеатогепатита и другим нежелательным последствиям, в то же время уменьше-

ние МТ на 10% является облигатным условием для клинически значимого уменьшения и регресса некровоспалительных изменений в печени. Результаты метаанализа свидетельствуют о корреляции уменьшения МТ со снижением выраженности стеатоза и/или уровня сывороточных транс-аминаз. Уменьшение МТ на 4–14% ассоциировано со статистически значимым уменьшением содержания ТГ в гепатоцитах (35–81%). В 5 исследованиях показан гистологический эффект в виде уменьшения выраженности воспаления, в 2 из них этот эффект статистически достоверен; в одном исследовании отмечено статистически значимое уменьшение степени выраженности фиброза [49, 50].

Пациентам с НАЖБП подходит средиземноморский тип питания: потребление большого количества фруктов (с учетом их калорийности), овощей, рыбы, ограничение потребления жирного «красного» мяса. Рекомендуется включать в рацион питания продукты, содержащие повышенное количество мононенасыщенных и ω_3 -полиненасыщенных жирных кислот, растительной клетчатки, и продукты, имеющие низкий гликемический индекс, ограничить потребление сладких напитков и продуктов, содержащих простые углеводы [37].

Физическая активность. Показаны умеренные аэробные нагрузки, например ходьба в среднем темпе не менее 20 мин не реже 5 раз в неделю, плавание, езда на велосипеде. От бега следует воздержаться, пока не будут достигнуты нормальные показатели ИМТ. Физические упражнения, в частности плавание (5 ч в неделю), помогают избежать негативного влияния потребления продуктов с высоким содержанием фруктозы при невозможности соблюдать режим здорового питания. Регулярное выполнение адекватных физических упражнений приводит к улучшению гистологической картины печени при НАСГ даже без клинически значимого снижения МТ, а также способствует уменьшению сывороточного уровня холестерина [24, 51].

Хирургическое лечение ожирения

При неэффективности консервативного лечения ожирения следует обсудить показания к выполнению бариатрических оперативных вмешательств (например, резекции желудка с формированием анастомоза по Ру). Улучшение биохимической и гистологической картины в течение 2 лет после хирургического лечения отмечается у 89–100% пациентов [24]. Хирургическое лечение можно проводить при морбидном ожирении и неэффективности консервативных мероприятий у лиц в возрасте 18–60 лет:

- ИМТ >40 кг/м² (независимо от наличия сопутствующих заболеваний);

- ИМТ >35 кг/м² при наличии тяжелых заболеваний, на течение которых можно воздействовать путем уменьшения МТ [56–58].

Таблица 4

Хирургические методы лечения ожирения

Эндоскопическая установка внутрижелудочных баллонов	Целесообразна при умеренно выраженном ожирении (ИМТ 35–40 кг/м ²), а также с целью предоперационной подготовки пациентов с морбидным ожирением
Регулируемое бандажирование желудка	Подразумевает разделение желудка на две части (по типу песочных часов) с помощью специальных манжет и формирование в субкардии малой верхней части желудка объемом 10–15 мл
Гастрошунтирование	Предусматривает полную изоляцию в субкардии с помощью швистелей малой части желудка объемом до 20–30 мл, анастомозируемой непосредственно с тонкой кишкой. Мальабсорбтивный компонент гастрошунтирования обусловлен исключением из пассажа пищи большей части желудка, двенадцатиперстной и начального отдела тощей кишки, а также ускорением транзита химуса
Билиопанкреатическое шунтирование	Включает дистальную или продольную резекцию желудка, а также реконструкцию тонкой кишки с целью селективной мальабсорбции жиров и сложных углеводов. В результате тонкая кишка разделяется на 3 сегмента (алиментарную, билиопанкреатическую и общую петли)
Продольная (вертикальная, рукавная) резекция желудка	Удаление значительной части желудка, включая большую кривизну и фундальный отдел, с сохранением кардиального сфинктера и привратника. В результате желудок приобретает форму узкой трубки объемом 100–200 мл

В табл. 4 приведены варианты хирургического пособия для лечения ожирения.

Медикаментозная терапия

При лечении ожирения медикаментозные средства можно применять лишь как дополнение к мероприятиям по соблюдению здорового образа жизни при их недостаточной эффективности [37]. Медикаментозная терапия НАЖБП преследует две цели: повышение чувствительности тканей к инсулину и уменьшение степени повреждения печени. Для лечения НАЖБП предлагают следующие лекарственные препараты.

ω₃-, ω₆-, и ω₉-полиненасыщенные жирные кислоты

Эти лекарственные средства являются препаратами первой линии для лечения гипертриглицеридемии у пациентов с НАСГ, однако считать их препаратами выбора для терапии НАЖБП/НАСГ до получения результатов рандомизированных клинических исследований преждевременно [53, 54].

Статины

Статины рекомендуют принимать для коррекции дислипидемии у пациентов с НАЖБП/НАСГ, однако результаты клинических исследований, проводимых с целью оценки влияния статинов на НАЖБП *per se*, еще не получены. Наиболее хорошо изучены эффективность и безопасность симвастатина и аторвастатина в дозе 20–40 мг на ночь, а также правастатина, ловастатина, розувастатина. Пациентам с компенсиро-

ванной функцией печени терапия статинами не противопоказана. Согласно последним данным, статины редко вызывают поражение печени, в связи с чем контроль активности трансаминаз с целью мониторинга гепатотоксичности не показан. На стадии декомпенсированного ЦП статины не назначают [36, 55].

Фибраты

С целью коррекции повышенного уровня ТГ в крови используют фибраты, единственным безопасным представителем которых в настоящий момент является фенофибрат. Действие фенофибрата основано на активации PPARα-рецепторов пролифератором пероксисом, в результате чего запускается каскад реакций: активация липопротеинлипазы (липолиз) и увеличение синтеза аполипопротеинов AI и AII, что влечет за собой выраженное снижение уровня ТГ и повышение уровня *липопротеинов высокой плотности* (ЛПВП). Фенофибрат может быть использован в виде монотерапии и как дополнение к статинам. Интересно, что фенофибрат увеличивает чувствительность тканей к инсулину, тем самым ограничивая накопление липидов в печени и мышцах. Эффективность фенофибрата при лечении пациентов с НАЖБП показана в нескольких небольших клинических исследованиях, однако необходимо провести дополнительную оценку его роли в исследованиях с изучением гистологических параметров [59].

Витамин Е

Витамин Е в дозе 800 мг/сут улучшает гистологическую картину печени у пациентов с морфологически доказанным НАСГ без сопутствующей

щего СД и, таким образом, может быть включен в комплексную терапию при лечении только данной группы пациентов, а также детей с НАСГ. В отсутствие отдаленных результатов исследований применение витамина Е при лечении пациентов с СД, криптогенным ЦП, ЦП в исходе НАСГ или без морфологической верификации диагноза НАСГ не рекомендуется. Более того, получены достоверные данные о проканцерогенном потенциале витамина Е в высоких дозах (800 мг/сут и более), в частности в отношении рака предстательной железы. Оптимальной дозой витамина Е считают 400 мг/сут [60, 61].

Препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину (инсулиносенситайзеры)

Метформин относится к группе сахароснижающих средств — бигуанидов. Он не оказывает воздействия на секрецию инсулина, однако дает ряд экстрапанкреатических эффектов, посредством которых снижает повышенную концентрацию глюкозы в крови. Метформин улучшает тканевую чувствительность к инсулину и таким образом увеличивает захват глюкозы клетками печени и мышц, а также приводит к перераспределению висцерального жира, что соответствует его благоприятному воздействию на чувствительность к инсулину и клинические исходы [14, 35, 62]. Спектр положительных эффектов метформина включает также уменьшение МТ (за счет центрального аноректического действия), стимуляцию β -окисления жирных кислот, снижение концентрации ТГ, *общего холестерина* (ХС) и ХС ЛПНП в сыворотке крови.

Отдаленные результаты терапии метформином при НАСГ оказались неудовлетворительными в отношении воспалительных и фибротических изменений в печени, и в настоящее время применение метформина не входит в рекомендации по лечению НАЖБП, за исключением случаев развития НАСГ у детей, когда можно использовать метформин в дозе 500 мг 2 раза в сутки [63].

Тиазолидинионы (глитазоны) — лиганды к PPAR, обладающие способностью удерживать липиды в пределах жировой ткани. Эти препараты могут усиливать липогенез в жировой ткани, что приводит к уменьшению содержания СЖК в сыворотке. Следует помнить, что глитазоны обладают способностью увеличивать количество подкожного жира и соответственно МТ. Все перечисленные свойства способствуют повышению чувствительности к инсулину в печени, уменьшению количества жира в ней и подавлению продукции глюкозы печенью с последующим снижением ее концентрации в сыворотке. Глитазоны также уменьшают концентрацию циркулирующих в крови маркеров кардиоваскулярного риска и воспаления в сосудистой стенке (ингибитора активатора плазминогена 1-го типа,

С-реактивного белка, матриксной металлопротеиназы 9) [53].

Результаты мультицентрового рандомизированного плацебоконтролируемого двойного слепого исследования PIVENS, в котором изучали эффективность пиоглитазона и витамина Е в сравнении с таковой плацебо позволяют включить в клинические рекомендации терапию пиоглитазоном при лечении пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ без сопутствующего СД. При приеме пиоглитазона было отмечено достоверное снижение уровня активности сывороточных трансаминаз АсАТ и АлАТ ($p < 0,001$), уменьшение выраженности стеатоза печени ($p < 0,001$ для пиоглитазона) и воспаления ($p = 0,012$), однако пиоглитазон не влиял на степень выраженности фиброза ($p = 0,12$). Активность АлАТ и АсАТ снижалась в течение 24 нед от начала лечения, оставалась стабильно нормальной во время приема препарата, однако, через 6 мес после прекращения терапии возвращалась к исходным значениям [61].

Таким образом, в настоящее время продолжается обсуждение вопроса о возможности применения пиоглитазона в дозе 30 мг/сут для лечения морфологически доказанного НАСГ, однако, согласно долгосрочным результатам исследования по оценке эффективности пиоглитазона, терапия этим препаратом не имеет преимуществ по сравнению с изменением режима питания и регулярным выполнением физических упражнений. Как показал метаанализ, проведенный в 2010 г., при лечении росиглитазоном (дериват тиазолидиниона) повышается риск развития инфаркта миокарда у пациентов с МС. В связи с отсутствием отдаленных результатов исследований по изучению безопасности и эффективности пиоглитазона он может быть использован при лечении НАСГ, однако применение его в качестве препарата первой линии не рекомендуется [63].

В настоящее время изучают свойства нового потенциально высокоэффективного препарата GFT505 — двойного агониста рецепторов PPAR α и PPAR δ .

Другие лекарственные препараты

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) обладает плейотропными свойствами, определяющими ее эффективность в терапии НАЖБП: цитопротективным в отношении гепатоцитов, антиоксидантным и антифибротическим. Кроме того, УДХК оказывает модулирующее действие на процесс апоптоза: уменьшает, если он выражен чрезмерно и играет роль патогенетического механизма повреждения печени, и, наоборот, стимулирует недостаточно выраженный апоптоз в определенных ситуациях. С этим свойством УДХК тесно связано ее антиканцерогенное действие, которое дополняется уменьшением агрессивного влияния

токсичных желчных кислот на клетки печени и органов желудочно-кишечного тракта.

В ряде исследований показана эффективность УДХК в нормализации функциональных проб печени при НАЖБП на стадии стеатогепатита. В 2009 г. V. Ratziu и соавт. [64] представили результаты рандомизированного двойного слепого исследования по изучению эффективности УДХК в лечении 126 пациентов с гистологически доказанным НАСГ. Пациенты были разделены на две группы: включенные в первую группу получали УДХК в дозе 30 мг/кг в сутки, вошедшие во вторую – плацебо. Курс лечения составил 12 мес. Согласно результатам исследования, у пациентов, леченных УДХК, достоверно снизилась активность АлАТ, АсАТ и ГГТ в сравнении с таковой у больных, получавших плацебо ($p < 0,005$), а также с помощью методики ФиброТест установлено уменьшение степени выраженности фиброза. Аналогичные результаты с достоверностью $p = 0,001$ получены в исследовании с участием пациентов с НАСГ, проведенном в 2015 г., но с использованием меньшей дозы УДХК – 15 мг/кг в сутки в течение 6 мес [65].

В 2015 г. опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования, проведенного M. Mueller и соавт. [66], в котором изучали влияние УДХК на взаимодействие между метаболизмом липидов в печени и висцеральной белой жировой ткани у пациентов с морбидным ожирением. УДХК увеличивала утилизацию печеночного ХС, противодействовала эффектам липотоксичности, приводила к достоверному снижению уровней АсАТ, ГГТ, общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ, токсичных жирных кислот в ткани печени и белой жировой ткани. По данным мета-анализа, выполненного Z. Xiang и соавт. [67], УДХК способствовала уменьшению выраженности стеатоза печени.

В последние годы установлено влияние УДХК на ИР – один из ведущих механизмов патогенеза МС и НАЖБП. По-видимому, это свойство УДХК связано с ее активирующим действием на рецептор клеточной поверхности для желчных кислот TGR5, который стимулирует выработку инкретинов (пептидных гормонов, секретируемых L-клетками кишечника в ответ на прием пищи), а также на фарнезоидный X рецептор. Недавно установлено, что желчные кислоты, включая УДХК, служат сигнальными молекулами с системными эндокринными функциями. Они активируют протеинкиназные пути, представляют собой лиганды для TGR5 и таким образом регулируют собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, ТГ и энергии.

В нескольких исследованиях показано уменьшение ИР под влиянием УДХК. Кроме того, УДХК снижает восприимчивость гепатоцитов

к воспалительным агентам и нормализует спектр липидов, что делает рациональным ее применение при лечении пациентов с НАЖБП [68].

Достоверное снижение ИР ($p < 0,001$), нормализация липидного профиля с повышением уровня ЛПВП ($p = 0,037$) и уменьшением толщины комплекса интима–медиа коронарных артерий у пациентов с НАЖБП ($p < 0,001$), а также достоверное снижение уровня АлАТ и АсАТ ($p < 0,001$) на фоне терапии УДХК были показаны также в исследовании, проведенном V. Ratziu и соавт. [69].

Таким образом, у пациентов с НАЖБП УДХК приводит к уменьшению выраженности стеатоза, эффектов липотоксичности и, согласно некоторым данным, фиброза печени; дает метаболический эффект, способствуя нормализации липидного спектра, уменьшает ИР и приводит к уменьшению толщины комплекса интима–медиа [65, 70].

Комбинация УДХК и витамина Е способствует снижению активности сывороточных трансаминаз, улучшению гистологической картины печени, уменьшает апоптоз, восстанавливает циркулирующий уровень адипонектина, что, помимо цитопротективного, дает метаболический эффект и делает использование данной комбинации рациональным [71].

Комбинация УДХК и статинов. В российском мультицентровом исследовании РАКУРС «Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата Урсосан» установлено, что применение УДХК в сочетании со статинами приводит к более существенному снижению показателей общего ХС и ХС ЛПНП, чем монотерапия статинами [72, 73]. Вторичный анализ результатов исследования РАКУРС показал, что достоверное снижение этих показателей происходит у пациентов с НАЖБП как на стадии стеатоза, так и на стадии стеатогепатита [74].

Исследование РАКУРС также продемонстрировало, что прием УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки и статинов обуславливает статистически значимое снижение активности АлАТ, АсАТ, ЩФ и ГГТ у пациентов, нуждающихся в терапии статинами, у которых исходно были выявлены отклонения функциональных печеночных тестов ($p < 0,005$). Вторичный анализ результатов этого исследования показал, что в группе пациентов с НАСГ комбинированная терапия УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки и статинами приводила к достоверному снижению активности печеночных ферментов, в частности АлАТ [72–74].

В Методических рекомендациях МЗ РФ «Диспансерное наблюдение больных хронически неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» под редакцией

С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина предложена следующая схема совместного назначения УДХК и статинов пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, дислипидемией и сопутствующей патологией печени: Если у пациента уровень трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, то рекомендуется начинать лечение с назначения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 15 мг/кг массы тела в течение 3-х месяцев. После снижения уровня трансаминаз рекомендуется присоединить к терапии статины. Доза статинов может быть меньше рекомендуемой. Совместное назначение статинов и УДХК позволяет добиться нормализации показателей липидного спектра без повышения уровня трансаминаз. Если же уровень трансаминаз не превышает трех норм, то пациентам с патологией печени (в том числе неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом) с высоким уровнем общего ХС и ХС ЛПНП можно сразу назначить комбинированную терапию: статин+УДХК 15 мг/кг массы тела курсом от 3 до 6 месяцев или до нормализации уровня трансаминаз [75].

Таким образом, в приведенных выше исследованиях показано, что применение УДХК при лечении пациентов с НАЖБП позволяет снизить уровень АлАТ, АсАТ, ГГТ, уменьшить выраженность стеатоза и, по некоторым данным, фиброза печени, а также оказывает позитивное влияние на метаболические показатели, определяющие риск развития сердечно-сосудистых осложнений у этих пациентов. Тяжелых побочных эффектов УДХК у пациентов с НАЖБП не отмечено, препарат отличается хорошей переносимостью [67].

Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) оказывают антиоксидантное и противовоспалительное действие, способны восстанавливать целостность клеточных мембран. По некоторым данным, у больных с НАЖБП они уменьшают выраженность стеатоза печени (по данным УЗИ) и снижают уровень активности сывороточных трансаминаз. В зависимости от соотношения количеств линолевой и линоленовой кислот у препаратов ЭФЛ могут отмечаться дополнительные свойства (например, гиполипидемические). Подтверждение долгосрочного благоприятного эффекта пероральной лекарственной формы ЭФЛ в лечении стеатоза печени получено в пяти рандомизированных исследованиях с объективной оценкой исхода, которая дала положительные результаты [76–80].

В рандомизированном плацебоконтролируемом двойном слепом 6-месячном исследовании [76], в котором приняли участие пациенты с жировой инфильтрацией печени в сочетании с СД 2-го типа, показано улучшение гистологической картины печени у пациентов, получавших ЭФЛ в дозе 1800 мг/сут (по 2 капсулы 3 раза в день).

В России проведено рандомизированное проспективное слепое клиническое исследование [77], в которое были включены 215 пациентов с НАСГ и СД 2-го типа с неосложненным течением, который контролировался диетой и приемом метформина. Отмечено достоверное снижение активности АлАТ, АсАТ, ГГТ и значительное улучшение эхоструктуры печени после 6 мес терапии ЭФЛ. У пациентов из группы длительного исследования (период наблюдения 7 лет) выявлено замедление процессов фиброгенеза на основании оценки гистологической картины печени и показателей неинвазивного теста ФиброМакс.

Изучение эффективности ЭФЛ в трех репрезентативных группах пациентов с НАЖБП: первичная НАЖБП, НАЖБП и СД 2-го типа на фоне базовой терапии метформинотерапией и пиоглитазоном, НАЖБП и смешанная гиперлипидемия, получавших аторвастатин и эзетимиб, показало снижение активности трансаминаз, улучшение эхоструктуры печени по данным УЗИ и эластографии независимо от степени выраженности НАЖБП и наличия фонового заболевания ($p \leq 0,001$). Все пациенты получали ЭФЛ по 1800 мг/сут в течение 24 нед, затем по 900 мг/сут в течение следующих 24 нед, им также рекомендовали стандартизированную диету и дозированные физические нагрузки. Рецидив через 6 мес после отмены лечения был зафиксирован у 35,9% пациентов с первичной НАЖБП и у 27,1% пациентов с НАЖБП и СД 2-го типа или смешанной гиперлипидемией [78].

При сочетании НАЖБП и СД 2-го типа одновременное назначение ЭФЛ и метформина способствует нормализации активности аминотрансфераз, уменьшению выраженности гипертриглицеридемии и снижению уровня ЛПНП [79, 80].

Применение ЭФЛ при лечении беременных с НАЖБП приводит к снижению активности АлАТ и АсАТ, уменьшению выраженности метаболической плацентарной недостаточности и степени выраженности гестоза [81, 82].

Первое в России наблюдательное широкомасштабное многоцентровое исследование по оценке практики назначения препарата «Эссенциале Форте Н LIDER», выполненное в соответствии с современными международными стандартами, показало высокую удовлетворенность клинической эффективностью терапии и хороший профиль безопасности препарата при использовании в рекомендованных дозах (1800 мг/сут) и режиме (по 2 капсулы 3 раза в день) в течение 12 нед в условиях реальной практики [82].

Препараты растительного происхождения. Получены данные о возможной эффективности в лечении НАЖБП препаратов на основе расторопши. Основным действующим началом экстракта расторопши является силимарин, наиболее активным компонентом которого служит

силибинин. Механизм действия силимарина изучен недостаточно. Имеются определенные данные о противовоспалительных и антифибротических свойствах силибинина, что актуально в лечении НАСГ у пациентов с ожирением. В небольшом плацебоконтролируемом исследовании пациенты с НАСГ получали легалон и у них было отмечено снижение активности сывороточных трансаминаз, однако убедительных данных о долгосрочном положительном влиянии силибина на течение НАСГ не получено [84–86].

Метадоксин. Метадоксин — синтетический препарат, который в настоящее время лицензирован для применения при лечении пациентов с АБП в Италии, Португалии, Корее и других странах; его эффективность подтверждена результатами ряда опубликованных клинических исследований. В экспериментах доказано, что данное соединение повышает активность ферментов, участвующих в метаболизме этанола, восстанавливает соотношение насыщенных и ненасыщенных СЖК в плазме, уменьшает повреждающее действие свободных радикалов, способствует поддержанию нормального уровня АТФ и глутатиона в клетке, восстановлению потенциала клеток. Кроме того, метадоксин приводит к уменьшению накопления ТГ и жирных кислот в клетках печени, таким образом оказывая влияние на процессы некроза и апоптоза гепатоцитов, а также снижает индукцию синтеза ФНО α . Принимая во внимание накопленные данные о патогенезе НАСГ, роли оксидативного стресса в развитии заболевания и свойствах метадоксина, высказано предположение, что данный препарат может быть эффективен в лечении НАЖБП, для подтверждения которого требуется дальнейшее проведение клинических исследований. Убедительных данных о клинически значимом положительном влиянии метадоксина на биохимическую и гистологическую картину при НАСГ не получено [87].

S-аденозил-L-метионин. S-аденозил-L-метионин (адеметионин) образуется из метионина в процессе АТФ-зависимой реакции, катализируемой метионинаденозилтрансферазой, и участвует в трех основных биохимических процессах в организме: трансметилировании, транссульфурировании и трансаминировании. В реакциях трансметилирования, 85% которых протекает именно в печени [88], адеметионин — донор для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот и белков. Что наиболее важно, реакция метилирования необходима для образования *фосфотидилхолина* (ФХ) из *фосфотидилэтанолламинов* (ФЭА) [88].

В эксперименте показано, что недостаток S-аденозил-L-метионина приводит к нарушению синтеза ФХ и сборки ЛПОНП, которые ответственны за элиминацию ТГ и жирных кислот

из гепатоцита, что сопровождается развитием и прогрессированием стеатогепатита [89]. Таким образом, нарушения баланса ФХ/ФЭА являются одним из ключевых механизмов формирования и прогрессирования НАЖБП и основанием для проведения патогенетически обоснованной терапии адеметионином при лечении пациентов данной категории [89]. Тем не менее убедительных данных о клинически значимом долгосрочном положительном влиянии S-аденозил-L-метионина на биохимическую и гистологическую картину при НАСГ не получено. В ближайшее время ожидаются результаты только что завершено клинического исследования по изучению эффектов адеметионина у пациентов с НАЖБП (исследование EXPO), зарегистрированного в Международной базе клинических исследований под номером NCT01754714 [90–93].

Препараты адеметионина обычно применяют в дозе 800–1600 мг/сут (таблетированные формы) или 400–800 мг/сут (форма для внутримышечного или внутривенного введения). Для лечения госпитальных пациентов рекомендуют использовать ступенчатую терапию: внутривенное введение препарата в стандартных дозах продолжительностью до 2 нед с последующим переходом на пероральную терапию в амбулаторных условиях. Данные об адекватной продолжительности терапии при НАСГ отсутствуют. Пациентам пожилого возраста ввиду возможного снижения функции почек дозы адеметионина нужно подбирать, начиная с минимальных доз. Учитывая тонизирующий эффект адеметионина, его не рекомендуют принимать перед сном.

Побочных эффектов на фоне приема данного препарата, как правило, не отмечают. Возможны бессонница, изменения настроения и раздражительность при приеме адеметионина в больших дозах (более 1600 мг/сут), в связи с чем рекомендуют индивидуальный подбор максимальной дозы и последний прием препарата не позднее 18 часов [93].

Глицирризиновая кислота. Противовоспалительное действие глицирризиновой кислоты обусловлено ингибированием гистаминовых, серотониновых, брадикининовых и других воспалительных реакций, а также уменьшением проницаемости сосудистых стенок, антипролиферативным и антикининовым эффектами. Предположительный механизм противовоспалительного действия — ингибирование протеинкиназы С, блокирующей рецепторы лейкоцитов CD4+, что приводит к уменьшению выраженности воспалительного процесса. Противовоспалительное действие глицирризиновой кислоты объясняют также псевдокортикоидным эффектом: она ингибирует 11 β -оксистероиддегидрогеназу (катализирующую переход кортизола в кортизон), что способствует увеличению содержания кортизола

в крови и уменьшению иммуносупрессорного действия кортизона.

Антиоксидантную активность глицирризина связывают с блокированием усиленного ПОЛ через фосфорилирование 5-липноксигеназы. Кроме того, глицирризиновая кислота способна связываться с прооксидантом простагландином E₂ и инактивировать ферменты, инициирующие ПОЛ.

Таким образом, гистологические и биохимические исследования показали, что глицирризиновая кислота восстанавливает функциональную активность клеток печени, нормализует ферментный спектр крови у больных острыми и хроническими гепатитами различной этиологии. Глицирризиновая кислота усиливает гепатопротекторное действие фосфолипидов [94], обладая высокой биологической активностью. Убедительных данных о клинически значимом долгосрочном положительном влиянии глицирризиновой кислоты на биохимическую и гистологическую картину при НАСГ не получено [95].

Заключение

НАЖБП представляет собой гетерогенную группу заболеваний, значительно различающихся по совокупности этиопатогенетических факторов, скорости прогрессирования и прогнозу. В то время как у большинства пациентов стеатоз так и остается стеатозом в течение всей жизни,

у некоторых из них болезнь характеризуется неуклонно прогрессирующим течением с развитием цирроза, а в ряде случаев — гепатоцеллюлярной карциномы.

Гетерогенность НАЖБП обуславливает отсутствие единого общепринятого стандарта лечения таких больных. Безусловно, всем пациентам с избыточной массой тела необходимо рекомендовать добиваться ее уменьшения с помощью низкокалорийной диеты и регулярных физических нагрузок, причем эффект последних представляется более значимым. Назначение средств, повышающих чувствительность тканей к инсулину, обосновано с патогенетической точки зрения, однако они не всегда оказывают выраженное и стойкое действие.

Другой важный механизм развития воспаления на фоне стеатоза, т. е. перехода НАЖБП в стадию НАСГ, — оксидативный стресс, ведущий к повреждению мембран и избыточной продукции провоспалительных и профиброгенных цитокинов. Следовательно, назначение препаратов с мембранстабилизирующим и антиоксидантным действием пациентам с НАСГ также представляется логичным. Для подтверждения теоретического обоснования применения указанных лекарственных средств и выбора их оптимальной комбинации требуются развернутые мультицентровые исследования с обязательной динамической оценкой гистологической картины печени на фоне терапии.

Список литературы

1. Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность // Тер. арх. - 2007. - № 8. - С. 88-92.
1. Buyeverov A.O., Bogomolov P.O., Maevskaya M.V. Pathogenic Treatment of non-alcoholic steatohepatitis: justification, efficacy, safety // Ter. arkh. - 2007. - No. 8. - P. 88-92.
2. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // Клинический перспект гастроэнтерол, гепатол. - 2009. - № 1. - С. 3-9.
2. Buyeverov A.O., Bogomolov P.O. Non-alcoholic fatty liver disease: substantiation of pathogenic treatment // Klin perspekt gastroenterol, gepatol - 2009. - № 1. - P. 3-9.
3. Корнеева О.Н., Дряпкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // Клинический перспект гастроэнтерол, гепатол. - 2005. - № 4. - С. 21-4.
3. Korneyeva O.N., Drapkina O.M., Buyeverov A.O., Ivashkin V.T. Non-alcoholic fatty liver disease as metabolic syndrome manifestation // Klin perspekt gastroenterol, gepatol. - 2005. - № 4. - P. 21-4.
4. Browning J. et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // Hepatology. - 2004. - Vol. 40. - P. 1387-95.
5. Clark J.M. et al. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. // Am J Gastroenterol. - 2003. - Vol. 98. - P. 960-7.
6. Ивашкин В.Т., Дряпкина О.М., Шулъпекова Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: Метод рекомендации. - М.: М-Вести, 2009. - 20 с.
6. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Shulpekova Yu.O. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: practical guidelines. - М.: М-Вести, 2009. - 20 p.
7. Дряпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREGL 01903) // Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол. - 2014. - Т. 24, № 4. - С. 32-8.
7. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of open multicenter prospective follow-up study DIREG L 01903) // Ros zhurn gastroenterol, gepatol, koloproktol. - 2014. - Vol. 24, № 4. - P. 32-8.
8. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе // Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол. - 2014. - Т. 24, № 5. - С. 36-41.
8. Komova A.G., Maevskaya M.V., Ivashkin V.T. Principles of effective diagnostics of diffuse liver diseases at out-patient stage // Ros zhurn gastroenterol, gepatol, koloproktol. - 2014. - Vol. 24, № 5. - P. 36-41.
9. Павлов Ч.С., Котович М.М. Место биопсии и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста // Клинический перспект гастроэнтерол, гепатол, колопроктол. - 2007. - Т. 85, № 9. - С. 72-7.
9. Pavlov Ch.S., Kotovich M.M. The value of liver biopsy and morphological investigation at children and adults in

- clinical practice // *Klin med.* - 2007. - Vol. 85, № 9. - P. 72-7.
10. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Ивашкин В.Т. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени с использованием методов неинвазивного скрининга населения // *Врач.* - 2010. - № 12. - С. 13-9.
 10. Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Ivashkin V.T. Diagnostics of non-alcoholic fatty liver disease by non-invasive screening diagnostics of the population // *Vrach* - 2010. - № 12. - P. 13-9.
 11. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. - 2-е изд. - М.: М-Вести, 2005. - 205 с.
 11. Ivashkin V.T. Disease of the liver and biliary tracts: Manual for doctors. - 2 ed. - M.: M-Vesti, 2005. - 205 p.
 12. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и другие метаболические нарушения при ожирении // *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол.* - 2010. - Т. 20, № 1. - С. 4-13.
 12. Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V. Lipotoxicity and other metabolic disorders at obesity // *Ros zhurn gastroenterol, gepatol, koloproktol.* - 2010. - № 1. - P. 4-13.
 13. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis // *Semin Liver Dis.* - 2004. - Vol. 24. - P. 3-20.
 14. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., Tomassetti S., Bugianesi E., Lenzi M., McCullough A.J., Natale S., Forlani G., Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome // *Diabetes.* - 2001. - Vol. 50. - P. 1844-50.
 15. Karpen S.J., Arrese M. Nuclear receptors, inflammation and liver disease: insights for cholestatic and fatty liver diseases // *Clin Pharmacol Ther.* - 2010. - Vol. 87, N4. - P. 473-8.
 16. Nestler J.E. Metformin for the Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome // *N Engl J Med.* - 2008. - Vol. 358, N 3. - P. 47.
 17. Day C.P., Anstee Q.M., Targher G. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* - 2013. - Vol. 10. - P. 330-44.
 18. Spalding K.L., Arner E., Westermarck P.O. Dynamics of fat cell turnover in humans // *Nature.* - 2008. - Vol. 453(7196), N 5. - P. 783-7.
 19. Пальцова Л.К. Генетические факторы патогенеза НАЖБП: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения // *Consilium medicum. Gastroenterologia.* - 2014. - № 1. - С. 18-23.
 19. Palgova L.K. Genetic factors of NAFLD pathogenesis: fundamental and clinical issues. Are there are ways for decision // *Consilium medicum. Gastroenterology.* - 2014. - № 1. - P. 18-23.
 20. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1) // *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол.* - 2012. - Т. 22, № 3. - С. 38-48.
 20. Galimova S.F. Drug-induced liver diseases (part 1) // *Ros zhurn gastroenterol, gepatol, koloproktol.* - 2012. - Т. 22, № 3. - С. 38-48.
 21. Tilg H., Mae Diehl A. Cytokines in Alcoholic and Nonalcoholic Steatohepatitis // *N Eng J Med.* - 2000. - Vol. 343, N 20. - P. 1467-76.
 22. Маммаев С.Н., Багомедова Н.В., Богомолов П.О., Мажидов А.И. и др. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол.* - 2007. - Т. 17, № 4. - С. 30-5.
 22. Mammayev S.N., Bagomedova N.V., Bogomolov P.O., Mazhidov A.I., et al. Cytokine system at non-alcoholic steatohepatitis // *Ros zhurn gastroenterol, gepatol, koloproktol.* - 2007. - Vol. 17, № 4. - P. 30-5.
 23. Younossi Z.M. Review Article: Current Management of Non-Alcoholic Fatty Liver // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2008. - Vol. 28, N 1. - P. 2-12.
 24. Wiernsperger N. Treatment Strategies For Fatty Liver Diseases // *Rev Recent Clin Trials.* - 2014. - Vol. 9, N 3. - P. 185-94.
 25. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones // *N Engl J Med.* - 2004. - Vol. 351. - P. 1106-9.
 26. Abenavoli L., Peta V. Role Of Adipokines And Cytokines In Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // *Rev Recent Clin Trials.* - 2014. - Vol. 9(Suppl 3). - P. 134-40.
 27. Arias-Loste M.T., Ranchal I., Romero-Gomez M., Crespo J. Irisin, a link among fatty liver disease, physical inactivity and insulin resistance // *Int J Mol Sci.* - 2014. - Vol. 15, N 12. - P. 23163-78.
 28. Barshop N.J., Sirlin C.B., Schwimmer J.B., Lavine J.E. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease // *Aliment Pharmacol Ther.* - 2008. - Vol. 28. - P. 13-24.
 29. Chiang J.Y.L., Tiangang L. Bile acid metabolism // *J Lipids.* - 2012. - 2012:754067.
 30. Vidal-Puig A. NAFLD, lipotoxicity and metabolic syndrome. Role of nuclear receptors // *Joint EASL-AASLD Monothematic Conference «Nuclear Receptors and Liver Disease» Vienna, Austria, February 27 - March 1, 2009.* - Program and Abstracts. - P. 17.
 31. Thoma C., Day C.P., Trenell M.I. Lifestyle Interventions for the Treatment of Non Alcoholic Fatty Liver Disease in Adults: A Systematic Review // *J Hepatol.* - 2011. - Vol. 56, N 11. - P. 255-66.
 32. Chalasani N. Who should be screened for NASH? // *Ann N Y Acad Sci.* - 2013. - Vol. 1281. - P. 106-22.
 33. Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Ивашкин В.Т. и др. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре // *Клин мед.* - 2009. - Т. 87, № 11. - С. 40-4.
 33. Pavlov Ch.S., Konovalova O.N., Ivashkin V.T., et al. Range of clinical application of non-invasive methods of liver fibrosis estimation: original studies in versatile hospital // *Klin med.* - 2009. - Vol. 87, № 11. - P. 40-4.
 34. Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M., Behling C., Contos M.J., Cummings O.W. Clinical research network. Design and validation of histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* - 2005. - N 41. - P. 1313-21.
 35. Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H., Day C.P., Marchesini G.A. position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 Special Conference // *J Hepatol.* - 2010. - Vol. 53. - P. 372-84.
 36. Mc Cullough A.J. The epidemiology and risk factors of NASH // *Hepatology.* - 2013. - Vol. 58, N 5. - P. 1644-54.
 37. Moschetta A., Modica S., Gadaleta R.M. Modulation of nuclear bile acid receptor FXR activity in the gut - liver axis // *Nucl Recept Signal.* - 2010. - Vol. 8. - S005.
 38. Harrison S.A., Torgerson S., Havashi P., Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Am J Gastroenterol.* - 2003. - Vol. 98, N 11. - P. 2485-90.
 39. Bedossa P. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations // *Hepatol Int.* - 2013. - Vol. 7 (Suppl. 2). - S.765-70.
 40. Ikura Y. Transitions of histopathologic criteria for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease during the last three decades // *Wld J Hepatol.* - 2014. - Vol. 12, N6. - P. 894-900.
 41. Pavlov C.S., Casazza G., Nikolova D., Tsochatzis E., Burroughs A.K., Ivashkin V., Gluud C. Transient elastography for diagnosis of stages of hepatic fibrosis and cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1.* Art. No.: CD010542. I: 10.1002/14651858.CD010542.pub2.
 42. Martínez S.M., Crespo G., Navasa M., Fornés X. Noninvasive assessment of liver fibrosis // *Hepatology.* - 2011. - Vol. 53, N 1. - P. 325-35.
 43. Masarone M., Federico, Abenavoli L., Persico M. Non Alcoholic Fatty Liver. Epidemiology and Natural history // *Rev Recent Clin Trials.* - 2014. - Vol. 9, N 3. - P. 126-33.
 44. Bedossa P. Consortium FLIP. Utility and appropriateness

- for the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic liver disease // *Hepatology*. - 2014. - Vol. 60. - P. 565-75.
45. *Angulo P., Hui J., Marchesini G.* The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD // *Hepatology*. - 2007. - Vol. 45. - P. 847-54.
 46. *Shah A.G., Lydecker A., Murray K.* Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Clin Gastroenterol Hepatol*. - 2009. - Vol. 7. - P. 1104-12.
 47. *Harrison S.A., Oliver D., Arnold H.L.* Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patient without advanced disease // *Gut*. - 2008. - Vol. 57. - P. 1441-7.
 48. L-ALEH Clinical Practice Guidelines: Noninvasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // *J Hepatol*. - 2015. - Vol. 63, N1. - P. 237-64.
 49. *Маевская М.В., Буеверов А.О.* Лечение алкогольной болезни печени / Под ред. акад. В.Т. Ивашкина: Метод рекомендации для врачей. - М.: Планида, 2011. - 24 с.
 49. *Maevskaya M.V., Buyeverov A.O.* Treatment of alcohol-induced liver disease / Ed. acad. V.T.Ivashkin: practical guidelines for doctors. - M.: Planida, 2011. - 24 p.
 50. *Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т.* Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени // *Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол* - 2011. - Т. 21, № 1. - С. 4-10.
 50. *Maevskaya M.V., Morozova M.A., Ivashkin V.T.* Algorithm of alcohol-induced liver disease management // *Ros zhurn gastroenterol, gepatol, koloproktol* - 2011. - Vol. 21, №1. - P. 4-10.
 51. *Pavlov C.S., Casazza G., Pavlova M., Nikolova D., Tsochatzis E., Liusina E., Gluud C.* Ultrasonography for diagnosis of cirrhosis in people with alcoholic liver disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3. Art. No.: CD011602. I: 10.1002/14651858.CD011602.
 52. *Zeljko Reiner, Ornella Guandamagna, Demaki Nair, Handrean Soran, Kees Hoving, Stefano Bertolini, Simon Jones, Marijana Coric, Sebastiano Calandra, John Yamilton, Terence Eagleton, Emilio Ros.* Lysosomal Acid Lipase Deficiency - An Underrecognized cause of Dyslipidemia and Liver Dysfunction // *Atherosclerosis*. - 2014. - Vol. 235, N1. - P. 21-30.
 53. *Sears D.D., Anand B.S.* Fatty liver: Medscape reference (updated Dec 14, 2014) <http://emedicine.medscape.com/article/175472-overview>
 54. *Masterton G.S., Plevris J.N., Hayes P.C.* Review article: omega-3 fatty acids - a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease // *Aliment Pharmacol Ther*. - 2010. - Vol. 31. - P. 679-92.
 55. *Tarantino G., Saldalamacchia G., Conca P., Arena A.* Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Further Expression of the Metabolic Syndrome // *J Gastroenterol Hepatol*. - 2007. - Vol. 22, N 3. - P. 293-303.
 56. Interdisciplinary European guidelines for surgery for severe (morbid) obesity // *Obes Surg*. - 2007. - Vol. 17. - P. 260-70.
 57. The Obesity Society, and American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Medical Guidelines for Clinical Practice for the perioperative nutritional, metabolic and non-surgical support of the bariatric surgery patient // *Surg Obes Relat Dis*. - 2008. - Vol. 4 (Suppl 5) - S109-84.
 58. World Gastroenterology Organization Global Guideline. Obesity. <http://www.worldgastroenterology.org/global-guidelines.html>
 59. *Kostapanos M.S., Kei A., Eliasaf M.S.* Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty liver disease // *Wld J Hepatol*. - 2013. - Vol. 5, N 9. - P. 470-8.
 60. *Pacana T., Sanyal A.J.* Vitamin E and nonalcoholic fatty liver disease // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. - 2012. - Vol. 15, N 6. - P. 641-8.
 61. *Arun J. Sanyal et al.* Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis // *N Engl J Med*. - 2010. - Vol. 362, N 18. - P. 1675-85.
 62. *O'Shea M., Darasathy A., McCullough M.* Alcoholic liver disease. AASLD practice guidelines // *Hepatology*. - 2010. - Vol. 51, N 1. - P. 307-28.
 63. *Ozturk Z.A., Kadayifci A.* Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver diseases // *Wld J Hepatol*. - 2014. - Vol. 6, N4. - P. 199-206.
 64. *Ratziu V. et al.* A proposal for current and future therapeutic strategies for NASH // *EASL Special Conference «NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease», Bologna, Italy, 2009.* - Program and Abstracts. - P. 29.
 65. *Ozel Coskin B.D., Yucesov M., Gursoy S., Baskol M., Yurci A., Yaqbasan A., Dogan S., Baskol G.* Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis // *J Gastroenterol Hepatol*. - 2015. - Vol. 27, N 2. - P. 142-9.
 66. *Mueller M., Thorrel A., Claudel T., Jha P., Koefeler H.* Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity // *J Hepatol*. - 2015. - Vol. 62, N 6. - P. 1398-404.
 67. *Zun Xiang, Yi-peng Chen, Kui-fen Ma, Yue-fang Ye, Lin Zheng, Yi-da Yang, You-ming Li, Xi Jin.* The role of Ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // *BMC Gastroenterol*. - 2013. - Vol. 13. - P. 140.
 68. *Liu J., Lu H., Lu Y.F., Lei X., Cui J.Y., Ellis E.* Potency of individual bile acids to regulate bile acid synthesis and transport genes in primary human hepatocyte cultures // *Toxicol Sci*. - 2014. - Vol. 141. - P. 538-46.
 69. *Ratziu V., Ledinghen V., Oberti F., Mathurin P., Wartelle-Bladou C., Renou C., Sogni P., Maynard M., Larrey D., Serfaty L., Bonnefont-Rousselot D., Bastard J.P.* A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // *J Hepatol*. - 2011. - Vol. 54, N 5. - P. 1011-9.
 70. *Ratziu V.* Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: pro // *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. - 2012. - Vol. 36 (Suppl 1). - S41-5.
 71. *Ralmer M.L., Siergrist K., Zimmermann A., Dufuour J.F.* Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Liver Int*. - 2009. - Vol. 29, N 8. - P. 1184-8.
 72. *Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И., Шавкута Г.В., Яхонтов Д.А.,* рабочая группа исследования РАКУРС. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование РАКУРС) // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. - 2014. - Том. 10, № 2. - С. 147-52.
 72. *Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Drozdova L.J., Lerman O.V., Nevzorova V.A., Reznik I.I., Shavkuta G.V., Yakhontov D.A., RAKURS Working group.* Studying of effect of ursodeoxycholic acid on efficacy and safety of statins at liver, gallbladder and/or biliary tract diseases (RAKURS study) // *Rational pharmacotherapy in cardiology*. - 2014. - vol. 10, № 2. - С. 147-52
 73. *Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Лерман О.В., Балашов И.С., Невзорова В.А., Резник И.И., Шавкута Г.В., Яхонтов Д.А.,* рабочая группа исследования РАКУРС. Повышение эффективности гиполлипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени

- (результаты дополнительного анализа исследования РАКУРС) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2015. - Том. 11, № 2. - С. 300-6.
73. *Kutishenko N.P., Martsevich S.J., Lerman O.V., Balashov I.S., Nevzorova V.A., Reznik I.I., Shavkuta G.V., Yakhontov D.A., RAKURS Working group.* Improvement of efficacy of hypolipidemic therapy in patients with high cardio-vascular risk with combined liver diseases (results additional analysis of RAKURS study results) // Rational pharmacotherapy in cardiology. - 2015. - vol. 11, № 2. - С. 300-6.
74. *Martsevich S., Nadinskaya M., Kutishenko N., Balashov I., Lerman O.* Ursodeoxycholic acid influence in efficacy and safety of statin therapy in patients with high risk of cardiovascular events and nonalcoholic fatty liver disease: the RAKURS study (post-hoc analysis) // United European Gastroenterol J. - 2015. - Vol. 3 (Suppl 1). - P0624.
75. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: Метод рекомендации / Под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучина. - М., 2014. - 112 с. Интернет-ресурс: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru>.
75. Dispensaric surveillance of patients with chronic non-infectious diseases and patients with high risk of their development: practical guidelines / Ed.: S.A. Boytsov and A.G. Chuchalin. - M., 2014. - 112 p. WWW-resource: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru>.
76. *Gonciarz Z., Besser P., Lelek E., Gundermann K-J., Johannes K-J.* Randomised placebo-controlled double-blind trial on essential phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes // Med Chir Dig. - 1988. - Vol. 17, N 1. - P. 61-5.
77. *Sas E., Grinevich V., Efimov O., Sherbina N.* et al Beneficial influence of polyunsaturated Phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with Nonalcoholic steatohepatitis. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study // J Hepatol. - 2013. - Vol. 58. - S549.
78. *Dajani Al., Abu Hammour A.M., Zakaria M.A., Al Jaberi M.R., Nounou M.A., Semrin Al.* EPL in the management of primary NAFLD and NAFLD associated with co-morbid disease // Hepatol Int. - 2013. - Vol. 7 (Suppl 1). - S108.
79. *Un C., Zheng X., Tan Z., Cui F., Zhang R., Zhang H.* Clinical Observation on Polyene Phosphatidyl Choline and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease // Clin Focus. - 2008. - Vol. 23, N 17. - P. 1272-3.
80. *Yin Kong.* Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus // Med J Q ilu. - 2000. - Vol. 15. - P. 277-8.
81. *Рзаева Р.Н., Мозговая Е.В., Пальгова Л.К., Прокопенко В.М., Тумасова Ж.Н.* Особенности течения беременности у женщин при стеатозе печени и ожирении // Журн акуш и женск бол. - 2013. - № 6. - С. 47-54.
81. *Rzayeva R.N., Mozgovaya E.V., Palgova L.K., Prokopenko V.M., Tumasova Zh.N.* Course of pregnancy at hepatic steatosis and obesity // Zhurn akush i zhensk bol. - 2013. - № 6. - P. 47-54.
82. *Palgova L., Tarasova M., Borisova I.* The influence of high level of aminotransferase on pregnancy and delivery // Abstracts of APASL Liver Week. - Hepatology International. - 2015. - Vol. 7, S. 1. - S106-107.
83. *Сас Е.И., Блинов Д.В., Зимовина У.В.* и др. Характеристика пациентов, получающих лечение эссенциальными фосфолипидами в условиях реальной клинической практики // Клинический перспект гастроэнтерол, гепатол. - 2015. - № 1. - С. 9-17.
83. *Sas Ye.I., Blinov D.V., Zimovina U.V., et al.* Features of patients receiving essential phospholipids in real clinical practice // Klin perspekt gastroenterol, gepatol. - 2015. - № 1. - P. 9-17.
84. *Haddad Y., Vallerand D., Brault A., Haddad P.S.* Antioxidant and Hepatoprotective Effects of Silibinin in a Rat Model of Nonalcoholic Steatohepatitis // Evid Based Complement Alternat Med. - 2011: nep164.
85. *Ka S.O., Kim K.A., Kwon K.D.* Silibinin attenuates adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes through a potential upregulation of the insig pathway // Int J Mol Med. - 2009. - Vol. 23, N5. - P. 633-7.
86. *Trappoliere M., Caligiuri A., Schmid M.* Silybin, a component of silymarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells // J Hepatol. - 2009. - Vol. 50, N 6. - P. 1102-11.
87. *Feher J., Vali A., Blazovics A., Lengyel G.* The Beneficial Effect of Metadoxine (Pyridoxine-pyrrolidone-carboxylate) in the Treatment of Fatty Liver Diseases // J Intern Med Res. - 2003. - Vol. 31. - P. 537-51.
88. *Mazen N., Mato J.M., Shelly C.L.* Nonalcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine // Exp Biol Med. - 2015. - Vol. 240. - P. 809-20.
89. *Li Z., Agellon L.B., Allen T.M., Umeda M., Jewell L., Mason A., Vance D.E.* The ratio of phosphatidylcholine to phosphatidylethanolamine influences membrane integrity and steatohepatitis // Cell Metab. - 2006. - Vol. 3. - P. 321-31.
90. *Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В.* Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом // Клинический перспект гастроэнтерол, гепатол. - 2010. - Т. 9, № 1. - С. 3-10.
90. *Baranovsky A.Yu., Raykhelson K.L., Marchenko N.V.* Application of S-adenosylmethionine (Heptral®) in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis // Klin perspekt gastroenterol, gepatol. - 2010. - Vol. 9, № 1. - С. 3-10.
91. *Cederbaum A.* Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol- and cytochrome P450 2E1-induced liver injury // Wld J Gastroenterol. - 2010. - Vol. 16, N 11. - P. 1366-76.
92. *Kalhan S.C., Edmison J., Marczewski S., Dasarathy S., Gruca L.L., Bennett C., Duenas C., Lopez R.* Methionine and protein metabolism in non-alcoholic steatohepatitis: evidence for lower rate of transmethylation of methionine // Clin Sci (Lond). - 2011. - Vol. 121, N4. - P. 179-89.
93. *Anstee Q.M., Day C.P.* S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility // J Hepatol. - 2012. - N57. - P. 1097-109.
94. *Вьючнова Е.С., Маев И.В., Бабина С.М.* Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом // Клинический перспект гастроэнтерол, гепатол. - 2010. - № 3. - С. 3-11.
94. *Vyuchnova Ye.S., Maev I.V., Babin S.M.* Efficacy of essential phospholipids in treatment of non-alcoholic steatohepatitis // Klin perspekt gastroenterol, gepatol. - 2010. - № 3. - P. 3-11.
95. *Ming L.J., Yin A.C.* Therapeutic effects of glycyrrhizic acid // Nat Prod Commun. - 2013. - Vol. 8, N 3. - P. 415-8.