



**Российское общество по изучению печени
Методические рекомендации для врачей**

**Диагностика и лечение
неалкогольной жировой болезни печени**

**Под редакцией академика РАН, профессора
В. Т. Ивашкина**

Москва 2015

Авторский коллектив:

Ивашкин Владимир Трофимович – академик РАН, профессор, главный гастроэнтеролог Минздравсоцразвития РФ, директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, президент Российского общества по изучению печени,

Маевская Марина Викторовна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИО Инновационной терапии НОК центра ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, вице-президент Российского общества по изучению печени

Павлов Чавдар Савович – д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом Инновационной терапии НОК центра ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, вице-президент Российского общества по изучению печени

Широкова Елена Николаевна – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Буеверов Алексей Олегович – д.м.н., профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Драпкина Оксана Михайловна -д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУ "ГНИЦПМ" Минздрава России

Шульпекова Юлия Олеговна – к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Цуканов Владислав Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера (НИИМПС) Сибирского отделения РАН

Маммаев Сулейман Нурагитович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО "Дагестанская государственная медицинская академия" МЗ РФ

Пальгова Людмила Константиновна – д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова.

Тихонов Игорь Николаевич – лаборант-исследователь НИО Инновационной терапии НОК центра ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Уровни доказательности и классы рекомендаций*

Уровень	Источник доказательств
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования. Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, с участием большого количества пациентов и получением большого количества данных. Крупные мета-анализы. Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование. Репрезентативная выборка пациентов.
II (2)	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных.

	<p>Несколько исследований с небольшим количеством пациентов. Хорошо организованное проспективное исследование когорты. Мета-анализы 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 с как минимум 1 значительной или как минимум 3 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 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство 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 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском).</p>	<p>Метод/терапия второй линии; либо при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторинг побочных явлений.</p>
C	<p>Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) <i>или</i> нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)</p>	<p>Нет возражений против данного метода/терапии <i>или</i> нет возражений против продолжения данного метода/терапии. Рекомендовано при отказе, противопоказании, или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов.</p>
D	<p>Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, <i>либо</i> убедительные публикации I, II или III уровня</p>	<p>Не рекомендовано.</p>

	доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой.	
--	---	--

* указаны для некоторых положений в представленном тексте рекомендаций

Список сокращений

ANA - антинуклеарные антитела

antiLKM-1 – антитела к микросомам печени и почек 1-го типа

AMA - антимиохондриальные антитела

ASMA – антитела к гладкой мускулатуре

HCVAb – антитела к вирусу гепатита С

HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В

NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease (англ. - неалкогольная жировая болезнь печени)

NASH - non-alcoholicsteatohepatitis (англ. - неалкогольный стеатогепатит)

PPAR – peroxisome proliferator activated receptor (англ. - пролифератор пероксисом активируемый рецептор)

АБП – алкогольная болезнь печени

АЛТ – аланиновая аминотрансфераза

АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

МС – метаболический синдром

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

СЖК – свободные жирные кислоты

ТГ - триглицериды

УДХК – урсодезоксихолиевая кислота

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНОα – фактор некроза опухоли альфа

ФХ – фосфотидилхолин

ФЭА - фосфотидилхолинэтанолламин

ХС - холестерин

ЦП – цирроз печени

ЩФ – щелочная фосфатаза

Определение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени. Важным критерием, отличающим НАЖБП от алкогольной болезни печени, служит отсутствие употребления пациентами алкоголя в гепатотоксичных дозах, т.е. более 40 граммов чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 граммов – для женщин. Большая часть случаев НАЖБП ассоциирована с метаболическим синдромом. Некоторые авторы предлагают считать НАЖБП одной из составляющих метаболического синдрома (1, 2, 3).

В основе патогенеза НАЖБП лежит феномен инсулинорезистентности и гиперинсулинемия. Исключением являются случаи вторичной, или «специфической», 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 используются следующие коды МКБ-10:

- **К 73.0** – хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках
- **К 73.9** – хронический гепатит неуточненный
- **К 76.0** – жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках
- **К 74.6** – другой и неуточненный цирроз печени

Распространенность

В среднем НАЖБП встречается в 20-33% случаев у взрослого населения и варьирует в различных странах (4, 5). В Российской Федерации частота НАЖБП составляла 27% в 2007 г., а в 2014 г. – 37.1% (прирост более 10%), что выводит ее на первое место среди заболеваний печени - 71.6% (6). Сведения о частоте НАЖБП в Российской Федерации получены из популяционных исследований DIREG 1, DIREG_L_01903 и DIREG 2. В исследование DIREG_L_01903 было включено всего 30 754 человек, их них женщины составили 56% (17208 человек), средний возраст участников исследования - 47,8±16,4 лет. Согласно полученным данным, распространенность НАЖБП среди лиц, обращающихся за амбулаторной терапевтической помощью, составляло 27,0%, при этом лишь 2,9% пациентов имели заболевание на цирротической стадии, у 80,3% был отмечен

стеатоз, у 16,8% — стеатогепатит. Чаще всего НАЖБП выявлялась в следующих возрастных группах: 50–59 лет (31,1%), 40–49 лет (23,6%), 60–69 лет (18,1%). Наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБП были дислипидемия (2-го типа по Фридриксену)— 75,9% пациентов, артериальная гипертензия — 69,9% и гиперхолестеринемия — 68,8% (7).

В 2014 г. были опубликованы результаты проспективного популяционного исследования с включением 5000 жителей Москвы в возрасте от 18 до 75 лет, выбранные случайным образом в рамках проекта «Проверь свою печень». Все они были обследованы по единому плану, который включал осмотр, заполнение пищевого дневника, опросников CAGE, AUDIT, выяснение профессиональной занятости, антропометрические измерения, УЗИ органов брюшной полости, клинический и биохимический анализы крови, определение HCVAb, HBsAg. По результатам исследования у жителей крупного промышленного города (г. Москва) отклонения в печеночных функциональных тестах встречались в 30,6% случаев — 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 — 49,7 и 25,5% соответственно ($p < 0,001$). Распространенность диффузных заболеваний печени в исследованной выборке ($n=4768$) была следующей: первое место - неалкогольная жировая болезнь печени 7,4% ($n=352$), далее - алкогольная болезнь печени 6,9% ($n=329$), и затем в убывающей последовательности - 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 0,78% ($n=37$), другие заболевания печени 5,4% ($n=258$). Факторами риска развития болезней, выделенными с помощью однофакторного анализа, являлись: мужской пол ($p < 0,001$), избыточная масса тела и ожирение — индекс массы тела $> 25 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,001$), гипергликемия ($p < 0,001$), гипертриглицеридемия ($p < 0,001$). Путем более строгой оценки с помощью многофакторного анализа выделены основные факторы риска, а именно: возраст от 30 до 59 лет ($p < 0,001$), употребление алкогольных напитков в дозе, несущей вред здоровью (более 16 баллов согласно данным опросника AUDIT, $p=0,04$), гиперхолестеринемия ($p=0,016$), что подтверждает лидирующее в структуре заболеваний печени место неалкогольной жировой болезни печени и алкогольную патологию (8).

По данным морфологических исследований (сентябрь 2000г.-сентябрь 2010г. : 2750 манипуляций), проведенных в специализированной клинике г. Москвы- Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. ВасиленкоПервого МГМУ им. И.М. Сеченова, диагноз НАЖБП подтвержден у 5% больных, которым потребовалось проведение биопсии печени. Диагноз НАСГ

дополнительно установлен у 70% поступивших в отделение гепатологии по поводу хронического гепатита неуточненной этиологии, которые составили 8% от общего количества больных (Рис.1) (9, 10)

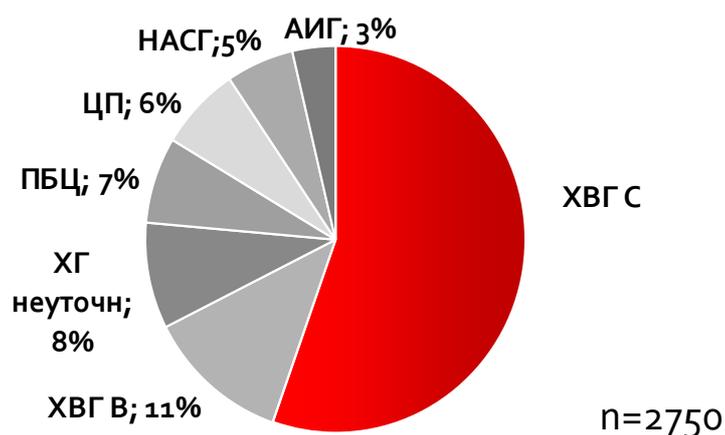


Рис. 1 Структура хронических заболеваний печени, потребовавших проведения пункционной биопсии.

Этиология и патогенез

В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов и других производных холестерина в гепатоцитах, что служит следствием нарушения баланса между синтезом и утилизацией этих органических молекул (11). Потенциальные патофизиологические механизмы развития НАЖБП включают следующие процессы:

- повреждение митохондрий продуктами бета-пероксисомного окисления жирных кислот
- повышение синтеза эндогенных жирных кислот или снижение высвобождения и утилизации их из печени
- нарушение высвобождения триглицеридов из клеток печени в форме ЛПНП

Единого хорошо изученного механизма развития НАЖБП не существует – он является сложным многофакторным процессом. В качестве его главного звена рассматриваются инсулинорезистентность и изменение профиля гормонов-регуляторов жирового обмена - лептина, адипонектина и др.(12, 13, 14). Доказана также роль кишечной микрофлоры,

которая опосредованно, за счет попадания липополисахаридов Грам-отрицательных бактерий в порталный кровоток, активирует через TLR4-рецепторы иннатный иммунный ответ и приводит к развитию воспаления и активации продукции фиброзного матрикса (15, 16). В последние годы активно изучается проблема наследственной предрасположенности к развитию НАСГ у пациентов с НАЖБП, а также быстрым темпам прогрессирования фиброза печени: показано значение полиморфизма генов адипонутрина (PNPLA3), рецепторов PPAR (см. ниже), а также белков, участвующих в обмене липидов, инсулина, реакциях оксидативного стресса (например, циклооксигеназы COX2) (17, 18, 19).

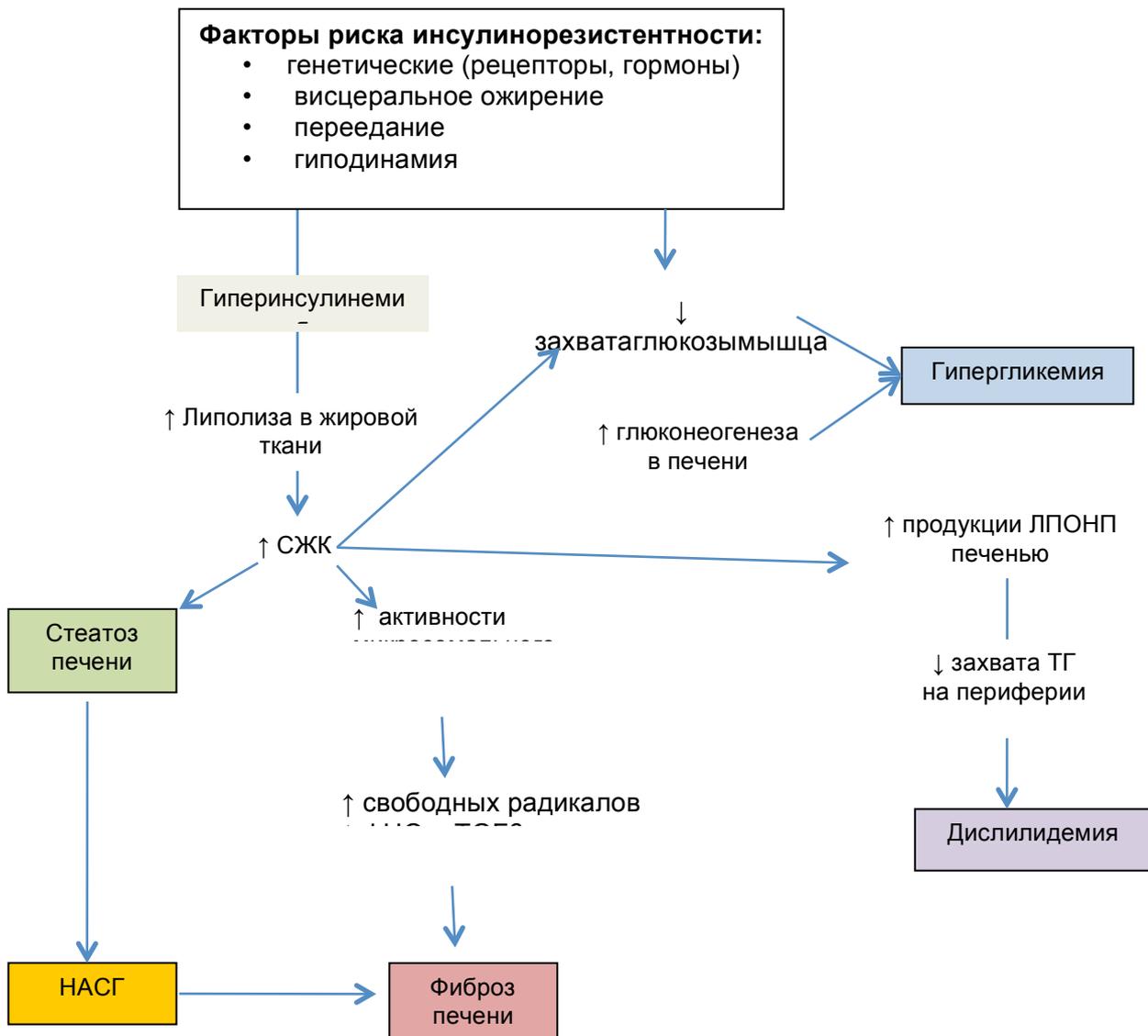
Помимо инсулинорезистентности, к развитию характерных изменений в печени могут приводить токсические воздействия: прием некоторых лекарственных препаратов (глюкокортикоидов, амиодарона, синтетических эстрогенов, тамоксифена, тетрациклина, НПВП, метотрексата, соматостатина, рифампицина, амитриптилина, нифедипина), влияние химических веществ (мышьяка, хлоронафталена, тетрахлорида углерода, хлороформа, хрома, дихлордифенилтрихлорэтана, диоксина, свинца, фосфора, тетрахлорэтана и пентахлорэтана), воздействие фитотоксинов и микотоксинов (афлатоксинов, аманиитинов и горимитрина), быстрое уменьшение массы тела (в том числе при неадекватном проводимом лечении ожирения), синдром мальабсорбции (вследствие наложения илеоюнального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, гастропластики по поводу ожирения, расширенной резекции тонкой кишки), длительное парентеральное питание (19, 20).

Периферическая инсулинорезистентность, 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 симпатoadреналовой системы приводят к усилению липолиза в жировой ткани с высвобождением повышенного количества СЖК, в то время как в печени снижается скорость их окисления (21, 22). Повышенный приток СЖК к печени и недостаточное их окисление ведет к избыточному накоплению триглицеридов в гепатоцитах и секреции повышенного количества ЛПОНП. В условиях повышенного 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 снижается, что способствует дефициту АТФ в клетке. На фоне имеющегося стеатоза это создает предпосылки к активации перекисного окисления липидов, с накоплением

высокотоксичного малоновогодиальдегида и развитием окислительного стресса. Существенный дефицит АТФ, активация перекисного окисления, выработка Fas-лиганда, избыточная продукция фактора некроза опухоли альфа (ФНО α) в печени и жировой ткани, высокая активность трансформирующего фактора роста бета и интерлейкина-8 сопровождаются гибелью гепатоцитов по механизму апоптоза или некроза, развитием нейтрофильной воспалительной инфильтрации и фиброза печени. Представленные 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 инсулинорезистентности в ее развитии схематично представлены на рис. 2.

Рисунок 2. Инсулинорезистентность – ключевой фактор в развитии различных форм НАЖБП (СЖК – свободные жирные кислоты; НАСГ – неалкогольный стеатогепатит; ФНО α – фактор некроза опухолей α ; ТГ – триглицериды; ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности).



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 среди пациентов с наличием доказанных ассоциированных состояний:

- ожирение
- сахарный диабет 2 типа
- дислипидемия
- метаболический синдром (1В)

Кроме того, повышать риск НАЖБП могут ассоциирования заболевания:

- синдром поликистозных яичников
- гипотиреоз
- синдром обструктивного апноэ сна (СОАС)
- гипогонадизм
- гипопитуитаризм
- панкреато-дуоденальная резекция
- дефицит витамина D, а также прием тамоксифена (31).

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

1. наличие неинвазивных критериев выраженного фиброза печени по данным эластометрии (плотность ткани печени $>9,3$ кПа с использованием XL-датчика (или >9.6 кПа для обычного датчика)) или расчетных индексов (FIB-4, APRI, Hepascore и др.)
2. отсутствие положительной динамики уровня АЛТ, АСТ и ГГТ при адекватном снижении веса и физических нагрузках у пациентов с ожирением
3. болезненность печени при пальпации
4. немотивированная слабость у пациентов с признаками стеатоза печени (32-34) (1B).

Скрининговое обследование родственников пациента с НАЖБП в настоящее время не рекомендуется. (1B)

Классификация

Выделяют три основные клинико-морфологические формы НАЖБП:

1. Стеатоз печени.
2. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).
3. Цирроз печени .

Клиническая картина

НАЖБП может протекать бессимптомно и диагностироваться случайно при обследовании пациента по другому поводу. В некоторых случаях в клинической картине на первый план выходят симптомы, которые служат проявлением метаболического синдрома: висцеральное ожирение, признаки нарушения обмена глюкозы, дислипидемия и артериальная гипертензия. Часть пациентов предъявляет 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 цирроза печени, появляются симптомы, которые являются проявлением печеночной недостаточности и/или портальной гипертензии: увеличение размеров живота, отеки, геморрагический синдром, энцефалопатия и др. (35, 36)

Диагностика

При объективном осмотре, как правило, выявляются признаки ожирения. При стеатозе и НАСГ обнаруживается умеренное увеличение печени, край ее закруглен, консистенция тестоватая. При выраженном фиброзе печень становится плотной, на стадии цирроза могут быть обнаружены «печеночные знаки», спленомегалия, асцит (36).

В биохимическом анализе крови может быть выявлено повышение активности сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ), ГГТ (повышение этого фермента может быть изолированным), ЩФ и уровня билирубина. В ряде крупных клинических исследований было показано, что связь между повышением активности АЛТ и выраженностью воспалительной реакции и фиброза печени прослеживается не всегда. Так, 37,5% пациентов с нормальным уровнем АЛТ имели гистологические признаки НАСГ, в то время как у 53% пациентов с повышением АЛТ признаков НАСГ или выраженного фиброза при морфологическом исследовании печени не выявлялись ($p < 0.01$) (33).

При НАЖБП активность трансаминаз в сыворотке крови, отражающая клеточную дистрофию, обычно не превышает 4-5-кратный уровень. В большинстве случаев преобладает активность АЛТ. В случае преобладания активности АСТ, соотношение АСТ/АЛТ, как правило, не превышает 1,3, но возрастает при выраженном фиброзе. Учет этого соотношения может быть полезным при проведении дифференциального диагноза с алкогольной болезнью печени (когда соотношение АСТ/АЛТ часто >2), болезнью Вильсона (соотношение АСТ/АЛТ может превышать 4,5).

Степень повышения активности АСТ и АЛТ не является точным показателем 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, нормальные показатели активности трансаминаз не позволяют надежно исключить НАСГ и фиброз печени (37-39).

Активность ГГТ повышена у большинства пациентов, как правило, не более чем в два раза, в ряде случаев это может быть единственным отклонением в биохимическом анализе. Повышение активности ЩФ наблюдается у трети больных и также обычно не

превышает норму более чем в два раза. Примерно в 20% случаев выявляется умеренное повышение содержания общего билирубина за счет прямой фракции (в 1,5-2 раза).

У пациентов с циррозом печени наряду с описанными выше изменениями при нарушении синтетической функции печени выявляется снижение уровня альбумина и удлинение протромбинового времени, повышение уровня общего билирубина и МНО.

Липидный профиль. Диагностически значимые отклонения, характерные для НАЖБП в рамках МС, - повышение содержания триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л) и снижение уровня ХС-ЛПВП ($<0,9$ ммоль/л у мужчин и $<1,0$ ммоль/л у женщин) (22).

Ультразвуковое исследование (УЗИ) печени.

Ультразвуковыми признаками НАЖБП можно считать:

- диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры
- нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка
- дистальное затухание эхо-сигнала
- более высокая эхогенность печени в сравнении с корковым веществом почек.

УЗИ имеет преимущества при диагностике НАЖБП на стадии цирроза печени, особенно у пациентов без клинических симптомов поражения печени (40) (1В).

В диагностике НАЖБП возможно применение компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ и МРТ). При проведении КТ печени основными признаками НАЖБП служат:

- снижение рентгеноплотности печени на 3–5 НУ, которая в норме составляет 50–75 НУ,
- более низкая рентгеноплотность печени в сравнении с селезенкой;
- более высокая плотность внутривенных сосудов, воротной и нижней полой вен в сравнении с печеночной тканью (2С).

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

Следует подчеркнуть, что указанные методы визуализации не могут использоваться в дифференцировании стеатоза печени от НАСГ.

Биопсия печени - современный «золотой стандарт» диагностики стеатоза, воспаления и стадии фиброза при НАЖБП. Данный метод позволяет с высокой степенью достоверности подтвердить наличие НАЖБП, провести дифференциальный диагноз между стеатозом и НАСГ, оценить стадию фиброза и на основании гистологических данных прогнозировать

дальнейшее течение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени (1В).

В 2005г. на основе консенсуса экспертов (CRN) морфологов, для оценки НАЖБ, предложена *Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score — NAS)*, которая является модификацией используемых ранее шкал E. Brunt и Matteoni 1999г. и позволяет оценить степень морфологических изменений в баллах (от 0 до 8): выраженность стеатоза печени, внутридолькового (лобулярного) воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и стадию фиброза (табл. 2).(39)

Таблица 2. Шкала NAS для полуколичественной оценки тяжести и стадии НАЖБП(CRN, Clinical Research Network, 2005).

Стеатоз (%)	Лобулярное воспаление*	Баллонная дистрофия
<5 (0 баллов)	отсутствует (0 баллов)	отсутствует (0 баллов)
5-33 (1 балл)	<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)	<i>1a, b: зона 3 ацинуса</i> <i>1c: портальный фиброз</i> <i>2: зона 3 ацинуса+ портальный/перипортальный фиброз</i> <i>3: фиброзные септы</i> <i>4: ложные долики, нарушение архитектоники ткани печени (цирроз)</i>	

*наличие скоплений клеток воспалительного инфильтрата при увеличении x20

Результаты оценки по шкале NAS-CRN интерпретируются следующим образом:

- NAS 0-2 – диагноз НАСГ маловероятен;
- NAS 3-4 – «серая зона», возможно наличие НАСГ у пациента;
- NAS \geq 5 – вероятный диагноз НАСГ.

Данная шкала может использоваться 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 НАЖБП, которая включает такие характеристики как выраженность стеатоза (S, steatosis), баллонную дистрофию и лобулярное воспаление (A, activity) и стадию фиброза печени (F, fibrosis) - таблица 3 (результат оценки записывается в виде индекса S₁A₂F₃, S₂A₁F₁ и т.п.). В настоящее время шкала SAF широко используется в практике, однако, еще не вошла в официальные международные практические руководства и рекомендации(44).

Таблица 3. Шкала SAF для полуколичественной оценки тяжести НАЖБП (FLIP pathology consortium)

Параметр	Выраженность изменений	Оценка
S: стеатоз (0-3)	<5	0
	5-33	1
	33-66	2
	>66*	3
А: активность (0-4)	БАЛОННАЯ ДИСТРОФИЯ	
	Нет	0
	скопления гепатоцитов нормального размера, но округлой формы и с бледной цитоплазмой	1
	то же, но встречаются и увеличенные клетки, и их, как минимум, в 2 раза больше, чем нормальных	2
	ЛОБУЛЯРНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ (≥2 воспалительных клеток при увеличении x20)	
	Нет	0
	<2 фокусов в пределах 1 дольки	1
	>2 фокусов в пределах 1 дольки	2
	F: фиброз (0-4)	Нет
перисинусоидальный ИЛИ портальный фиброз		1
перисинусоидальный И портальный фиброз без мостовидного		2
то же И мостовидный фиброз		3
Цирроз		4
СУММА БАЛЛОВ		0-11

* наличие (суб)тотального стеатоза печени у молодых пациентов, особенно без признаков метаболического синдрома, требует оценки активности лизосомальной кислой липазы (lysosomal acid lipase, LAL) для исключения болезни накопления эфиров холестерина/болезни Вольмана или обследования пациента на предмет болезни Вильсона. Более редкой причиной может быть носительство рецессивных мутаций POLG, DGUOK или MPV17, характерных для митохондриальных заболеваний.

Принципиальным вопросом в тактике ведения пациентов с НАЖБП является выявление продвинутой стадии заболевания - выраженного фиброза/цирроза печени. С этой целью в настоящее время предложены 2 расчетных показателя:

- Шкала оценки фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score)**, показатель рассчитывается по формуле (он-лайн калькулятор <http://www.naflscore.com/>) (1В):
 $-1.675 + 0.037 \times \text{возраст (годы)} + 0.094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 1.13 \times \text{гипергликемия натошак (или СД)*} + 0.99 \times \text{АСТ/АЛТ} - 0.013 \times \text{количество тромбоцитов (} \times 10^9\text{/л)} - 0.66 \times \text{альбумин (г/дл)}$.

* при наличии одного из вариантов нарушения углеводного обмена (СД диагностируется при повышении уровня глюкозы $\geq 7,0$ ммоль/л (126 мг/дл) или пациент получает гипогликемическую терапию; гипергликемией считает уровень глюкозы 5,6-7,0 ммоль/л (100-125 мг/дл) натошак) индекс равен 1, в противном случае – 0.

ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет

Значение NAS fibrosis score $\leq 1,455$ и ниже позволяет исключить наличие выраженного фиброза печени, показатель $>0,676$ свидетельствует в пользу F3-стадии фиброза (45)

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

- отношение АСТ/АЛТ $\geq 0,8 = 2$ балла;
- ИМТ $\geq 28 \text{ кг/м}^2 = 1$ балл;
- наличие сахарного диабета = 1 балл.

При несоответствии каждому из перечисленных критериев показатель равен 0. Количество баллов 0-1 с высокой вероятностью указывает на отсутствие выраженного фиброза печени (предсказательная ценность отрицательного результата – 96%)(46-48).

Диагноз НАЖБП считается сомнительным в случае мелкокапельного стеатоза, преобладания портального воспаления и/или фиброза над лобулярным, признаков поражения желчных протоков, веноокклюзионной болезни (синдром обструкции синусоидов). Таким образом, специфичных 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 гидropическая дистрофия (43-45)*

Неинвазивные методы диагностики НАЖБП:

Тест ФиброМакс включает 5 не коррелирующих между собой биохимических показателей: α -2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипо-протеин А1, γ -глутамилтранспептидазу (ГГТ) и общий билирубин, которые позволяют оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. С его помощью можно дифференцировать фиброз (F1—F3) от цирроза печени (F4)(1B).

Тест ФиброМетр: включает 5 показателей биохимического и клинического анализов крови — α -2-макроглобулин, ГГТ, мочевины, протромбиновый индекс (%), тромбоциты, позволяющие оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. ФиброМетр позволяет дифференцировать умеренный фиброз (F1—F2) от выраженного фиброза (F3) и от цирроза печени (F4) (41) (2A).

Эластометрия проводится на аппарате «FibroScan» и 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 преимуществам метода относятся:

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

Интерпретация результатов эластометрии затруднена в случаях:

- избыточной массы тела ($ИМТ > 35 \text{ кг/м}^2$);
- выраженного стеатоза печени;
- значительной активности АЛТ и АСТ выше верхней границы нормы в 3 и более раз.

Критерии успешного результата 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).

Диагностика инсулинорезистентности в ряде случаев проводится для подтверждения того, что имеющиеся отклонения обмена веществ наблюдаются в рамках МС и может применяться для контроля эффективности лечения МС. На практике можно пользоваться следующими показателями:

1. Уровень инсулина в плазме натощак. Значение показателя больше 18 мкед/мл расценивается как базальная гиперинсулинемия; одновременное выявление повышенного уровня С-пептида подтверждает полученный результат.

2. Гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности: расчет показателя НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment– InsulinoResistance).
 $НОМА-IR = \text{инсулин плазмы натощак (мкед/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} / 22,5$.
Значение НОМА-IR $> 2,27$ указывает на инсулинорезистентность. Необходимо помнить о том, что диагностическая точность теста резко снижается у пациентов с сахарным диабетом.

3. Индекс Caro– отношение глюкозы (ммоль/л) к уровню инсулина натощак (мкед/мл). При инсулинорезистентности индекс $< 0,33$ (46).

Дифференциальный диагноз

В процессе диагностики НАЖБП следует обязательно исключить другие причины поражения печени:

- алкогольная болезнь печени, развивающаяся при употреблении алкоголя в количестве более 40 г чистого этанола в день для женщин и более 60 г чистого этанола в день для мужчин. Учитывая сходство морфологической картины НАЖБП и АБП, особое внимание следует уделить уточнению алкогольного анамнеза, выявлению стигм систематического избыточного приёма алкоголя; в ряде случаев для прояснения ситуации возможно применение специализированных вопросников (CAGE, AUDIT), иногда полезна беседа с родственниками больного (44, 47, 48), таблица 2 (2С)

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

- аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз у женщин (оценка уровня гамма-глобулинов при электрофорезе белков сыворотки крови, иммуноглобулинов класса G, антинуклеарного фактора (ANA), антител к микросомам печени и почек 1 типа (antiLKM-1), антитела к гладкой мускулатуре (ASMA) и, соответственно, уровень сывороточных иммуноглобулинов класса М и антимитохондриальные антитела АМА-M2) (1В)

- наследственный гемохроматоз (исследование 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 печени) (1В)

- лекарственное поражение печени (необходимо тщательно проанализировать возможную связь признаков заболевания печени с предшествующим приемом лекарств и помнить о возможности отсроченных реакций – 2 месяца и более от момента приема лекарства). Удобный инструмент оценки риска лекарственного поражения печени – шкала CIOMS/RUCAM (Councils for International Organizations of Medical Sciences/Roussel Uclaf Causality Assessment Method), учитывающая целый ряд клинических и временных факторов (1В).

- болезнь Вильсона у пациентов моложе 45 лет (исследование сывороточного церулоплазмينا, суточной экскреции меди с мочой, осмотр офтальмологом с целью выявления кольца Кайзера-Флейшера, генетическое исследование – мутации в гене ATP7B) (1В).

- недостаточность альфа-1-антитрипсина (уровень α -глобулинов при электрофорезе белков сыворотки крови, сывороточного альфа-1-антитрипсина, проведение изоэлектрической фокусировки (IEF) белков сыворотки, генетическое исследование – мутации в гене A1AT) (1B).

- дефицит кислой лизосомальной липазы (активность кислой лизосомальной липазы (LAL) в сыворотке крови методом оценки специфического ингибитора, молекулярное секвенирование) (52)

Таблица 2. Дифференциально-диагностические признаки алкогольной болезни печени и НАЖБП.

Признак	Алкогольная болезнь печени	НАЖБП
Употребление чистого этанола	В дозе ≥ 60 г в сутки для мужчин и ≥ 40 г в сутки для женщин.	В дозе <60 г в сутки для мужчин и <40 г в сутки 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 хронического избыточного приема алкоголя	Контрактура Дюпюитрена, гиперемический воротничок, телеангиоэктазии, 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 АСТ/АЛТ)	Может быть >2 в отсутствие цирроза печени	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	Не характерно	Не характерно; не более, чем в 2-3 раза
Содержание IgA в	Как правило, повышено	Повышение не

сыворотке крови		характерно
Содержание углеводно-дефицитного трансферрина в крови **	Повышено	Норма
Увеличение среднего объема эритроцитов (MCV)	Выявляется	Отсутствует

* до 70% пациентов, злоупотребляющих алкогольными напитками, имеют нормальная активность ГГТ (43); ** редко используется в клинической практике

Лечение

Лечение пациентов в большинстве случаев проводится амбулаторно. Госпитализация больных целесообразна при необходимости проведения дополнительного обследования (например, биопсия 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 массы тела - основа лечения инсулинорезистентности и НАЖБП.

Диета. Употребление 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, оценивавших эффективность диеты в лечении НАЖБП, было продемонстрировано снижение степени стеатоза, в небольшой мере – воспаления, но практически никогда – степени фиброза печени, что, возможно, связано с относительно короткими сроками наблюдения (22).

При наличии избыточной массы тела необходимо добиваться ее плавного снижения первоначально - на 10% и не более чем на 0,5 – 1,0 кг в неделю. Быстрое похудание может привести к прогрессированию стеатогепатита и другим нежелательным явлениям, в то же время, снижение веса на 10% является обязательным условием для клинического значимого уменьшения и регресса некровоспалительных изменений в печени. Результаты мета-анализа свидетельствуют о корреляции уменьшения веса с уменьшением стеатоза и/или уровня сывороточных трансаминаз. Снижение веса на 4% - 14% ассоциировано со статистически значимым уменьшением содержания триглицеридов в гепатоцитах (35% - 81%), в 5 исследованиях показан гистологический эффект в виде уменьшения

выраженности воспаления, в 2-х из них этот эффект статистически достоверен; в одном исследовании показано статистически значимое уменьшение фиброза (49, 50).

Пациентам с НАЖБП подходит средиземноморский стиль питания, подразумевающий обилие фруктов (с учетом калорийности), овощей, рыбы, мононенасыщенных жирных кислот, ограничение потребления жирного «красного» мяса. Рекомендуются включение в рацион питания продуктов, содержащих повышенное количество мононенасыщенных и ω -3-полиненасыщенных жирных кислот, растительной клетчатки и продуктов, имеющих низкий гликемический индекс. Ограничивается потребление сладких напитков и простых углеводов (37).

Физическая активность. Показаны умеренные аэробные нагрузки, например, ходьба в среднем темпе не менее 20 минут не реже 5 раз в неделю, плавание, езда на велосипеде. От бега следует воздержаться, пока не достигнуты нормальные показатели ИМТ. Физические упражнения, в частности плавание (5 часов в неделю), помогают избежать негативного влияния диеты с высоким содержанием фруктозы при невозможности придерживаться режима здорового питания. Выполнение регулярных адекватных физических упражнений приводит к улучшению гистологической картины в печени при НАСГ даже без клинически значимого снижения веса, а также способствует уменьшению сывороточного уровня холестерина (24, 51).

Хирургическое лечение. При неэффективности консервативных методов лечения ожирения следует обсудить показания к бариатрическим хирургическим вмешательствам (например, резекция желудка с формированием анастомоза по Ру). Улучшение биохимической и гистологической картины происходит у 89-100% пациентов в течение 2 лет после оперативного лечения (24). Хирургическое лечение может проводиться при морбидном ожирении и неэффективности ранее проводимых консервативных мероприятий у лиц в возрасте 18-60 лет:

- ИМТ > 40 кг/м² (независимо от наличия сопутствующих заболеваний);
- ИМТ > 35 кг/м² и наличии тяжелых заболеваний, на течение которых можно воздействовать путем снижения массы тела(56,57,58).

В таблице 4 приведены варианты хирургического пособия для лечения ожирения:

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 при помощи специальных манжет желудка на две части

	(по типу “песочных часов”) с формированием в субкардии малой, верхней части желудка объемом 10-15 мл.
Гастрошунтирование	Предусматривает полную изоляцию в субкардии при помощи шовителей малой части желудка объемом до 20-30 мл, анастомозируемой непосредственно с тонкой кишкой. Мальабсорбтивный компонент ГШ обусловлен исключением из пассажа пищи большей части желудка, 12-перстной и начального отдела тощей кишки, а также ускорением транзита химуса.
Билиопанкреатическое шунтирование	Включает в себя дистальную или продольную резекцию желудка, а также реконструкцию тонкой кишки с целью селективной малабсорбции 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.

Медикаментозная терапия НАЖБП

Медикаментозные средства для лечения ожирения могут применяться лишь как дополнение к мероприятиям по соблюдению здорового образа жизни, при недостаточной эффективности последних (37). Медикаментозная терапия НАЖБП преследует две цели: повышение чувствительности тканей к инсулину и уменьшение степени повреждения печени. Для лечения НАЖБП предлагаются следующие лекарственные препараты.

Омега-3, 6, 9-полиненасыщенные жирные кислоты

Данные лекарственные средства являются препаратами первой линии для лечения гипертриглицеридемии у пациентов с НАСГ однако, считать их препаратами выбора для терапии НАЖБП/НАСГ до получения данных рандомизированных клинических исследований преждевременно (53,54).

Статины

Статины рекомендуется назначать с целью коррекции дислипидемии у пациентов с НАЖБП/НАСГ, однако, данные клинических исследований о влиянии статинов на

НАЖБП per se в настоящее время еще не получены. Наиболее хорошо изучена эффективность и безопасность симвастатина и аторвастатина в дозе 20-40 мг на ночь, а также правастатина, ловастатина, розувастатина. Пациентам с компенсированной 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 цирроза печени статины не назначаются (36, 55).

Фибраты.

С целью коррекции повышенного уровня триглицеридов (ТГ) крови используются фибраты, - единственным безопасным представителем которых в настоящий момент является фенофибрат. Действие фенофибрата основано на активации PPAR α (альфа)-рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом), что запускает целый каскад реакций: активацию липопротеинлипазы (липолиз), а так же увеличение синтеза аполипопротеинов AI и AII – что влечет за собой выраженной снижение уровня ТГ и повышение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Фенофибрат может быть использован как в монотерапии, так и в дополнение к статинам. Интересно, что фенофибрат увеличивает чувствительность тканей к инсулину, тем самым ограничивая накопление липидов в печени и мышцах. Эффективность фенофибрата у пациентов с НАЖБП в настоящий момент показана в нескольких небольших клинических исследованиях, однако, еще требуется дополнительно оценить его роль в исследованиях с оценкой гистологических параметров (59).

Витамин E.

Витамин E в дозе 800 мг/сут улучшает гистологическую картину у пациентов с морфологически доказанным НАСГ без сопутствующего сахарного диабета и, таким образом, может быть включен в комплексную терапию только данной группы пациентов, а также у детей с НАСГ. В отсутствие отдаленных результатов исследований применение витамина E у пациентов с СД, с криптогенным циррозом печени, ЦП в исходе НАСГ или без морфологической верификации диагноза НАСГ не рекомендуется. Более того, получены достоверные данные о проканцерогенном потенциале витамина E в высоких дозах (800 мг/сут и более), в частности, в отношении рака предстательной железы. Оптимальной дозой считаются 400 мг в сутки однократно (60, 61).

Препараты, повышающие чувствительность тканей к инсулину (инсулиносенситайзеры)

Метформин относится к группе гипогликемизирующих средств - бигуанидов. Он не оказывает воздействия на секрецию инсулина, однако, обладает целым рядом экстрапанкреатических эффектов, посредством которых снижает повышенные концентрации 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 снижение массы тела (за счет центрального аноректического действия), стимуляцию β -окисления жирных кислот, снижение концентрации триглицеридов, общего холестерина и ХС-ЛПНП в сыворотке крови.

Отдаленные результаты терапии метформинном 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 НАСГ у детей, когда возможно применение метформина в дозе 500 мг 2 раза в сутки (63).

Тиазолидиндионы (глитазоны) - лиганды к PPAR, обладающие способностью удерживать жир в пределах жировой ткани. Эти препараты могут усиливать липогенез в жировой ткани, что приводит к уменьшению свободных жирных кислот в сыворотке. Следует помнить, что глитазоны обладают способностью увеличивать количество подкожного жира и соответственно массу тела. Все перечисленные свойства вносят свой вклад в повышение чувствительности к инсулину в печени, уменьшению печеночного жира и подавлению продукции глюкозы печенью с последующим снижением ее концентрации в сыворотке. Также глитазоны уменьшают концентрацию циркулирующих в крови маркеров кардиоваскулярного риска и воспаления в сосудистой стенке (ингибитора активатора плазминогена 1 типа, С-реактивного протеина, матриксной металлопротеиназы 9) (53).

Результаты мультицентрового рандомизированного плацебо контролируемого двойного слепого исследования PIVENS, в котором изучалась эффективность применения пиоглитазона и витамина E в сравнении с плацебо позволяют включить в клинические рекомендации терапию пиоглитазоном у пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ без сопутствующего диабета. При приеме пиоглитазона было отмечено достоверное снижение уровня активности сывороточных трансаминаз АСТ и АЛТ ($p < 0.001$), уменьшение выраженности стеатоза печени ($p < 0.001$ для пиоглитазона) и воспаления ($p = 0.012$), однако прием пиоглитазона не влиял на степень фиброза ($p = 0.12$).

Активность АЛТ и АСТ снижалась в течение первых 24 недель от начала лечения, во время приема препарата оставался стабильным (нормальным), а через 6 месяцев после прекращения терапии возвращался к исходным значениям (61).

Таким образом, пиоглитазон в дозе 30 мг/сут по-прежнему обсуждается в качестве возможного препарата для лечения морфологически доказанного НАСГ, однако, долгосрочные данные об их эффективности пиоглитазона не демонстрируют преимуществ терапии данным препаратом по сравнению с изменением диеты и регулярными физическими упражнениями. Прием росиглитазона (дериват тиозолидиндиона), как показал мета-анализ, проведенный в 2010 г, повышает риск инфаркта миокарда у пациентов с метаболическим синдромом. В связи с отсутствием отдаленных результатов о безопасности и эффективности пиоглитазон может быть использован при лечении НАСГ, однако, применение его в качестве препарата первой линии в настоящее время не рекомендуется (63).

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

Другие лекарственные препараты

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) обладает целым спектром плеiotропных эффектов, определяющих ее эффективность в терапии НАЖБП: цитопротективный в отношении гепатоцитов, антиоксидантный и антифибротический. Кроме того, УДХК обладает модулирующим эффектом на процесс апоптоза: уменьшает его, если он выражен чрезмерно и играет роль патогенетического механизма повреждения печени и, напротив, стимулирует сниженный апоптоз в определенных ситуациях. С этим свойством УДХК тесно связано ее антиканцерогенное действие, которое дополняется уменьшением агрессивного воздействия токсичных желчных кислот на клетки печени и других отделов ЖКТ.

В ряде исследований показана эффективность УДХК в нормализации функциональных проб печени при НАЖБП на стадии стеатогепатита. В 2009 г. Ratziu и соавт.(64) были представлены результаты рандомизированного двойного слепого исследования эффективности УДХК в лечении 126 пациентов с гистологически доказанным неалкогольным стеатогепатитом. Пациенты были разделены на две группы, одна из которых получала урсодезоксихолевую кислоту в дозе 30 мг/кг массы тела в день, вторая – плацебо. Курс лечения составил 12 месяцев. В результате исследования оказалось, что у пациентов в группе лечения достоверно снизилась активность АЛТ, АСТ и ГГТ в

сравнении с плацебо ($p < 0,005$), также отмечалось уменьшение степени выраженности фиброза с использованием методики «Фибротест». Аналогичные результаты с достоверностью $p = 0,001$ получены в исследовании 2015 г. на пациентах с НАСГ, но с использованием меньшей дозы УДХК - 15 мг/кг в сут в течение 6 месяцев (65). В 2015 г опубликованы данные рандомизированного контролируемого исследования. М. Mueller и соавт. (66), в котором изучались эффекты УДХК на взаимодействие между метаболизмом липидов в печени и висцеральной белой жировой ткани у пациентов с морбидным ожирением. Назначение УДХК увеличивало утилизацию печеночного холестерина, противодействовало эффектам липотоксичности, приводило к достоверному снижению уровней АСТ, ГГТ, общего холестерина, ЛПНП, ТГ, токсичных жирных кислот в ткани печени и белой жировой ткани.

По данным мета-анализа, выполненного Xiang и соавт. (67) назначение УДХК приводило к уменьшению стеатоза и печени.

В последние годы было показано влияние УДХК на инсулинорезистентность - один из ведущих механизмов патогенеза метаболического синдрома 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 фарнезопид X-ассоциированный рецептор. Желчные кислоты, включая УДХК, как недавно было показано, выступают в качестве сигнальных молекул с системными эндокринными функциями. Они активируют протеинкиназные пути, представляют собой лиганды для TGR5 и таким образом регулируют собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, триглицеридов и энергии.

В нескольких исследованиях было показано влияние УДХК на уменьшение инсулинорезистентности, кроме того УДХК снижает восприимчивость гепатоцитов к воспалительным агентам, нормализует спектр липидов, что делает рациональным ее применение у пациентов с НАЖБП (68).

Достоверное снижение инсулинорезистентности ($p < 0,001$), нормализация липидного профиля с повышением уровня ЛПВП ($p = 0,037$) и снижением толщины комплекса интима-медиа коронарных артерий у пациентов с НАЖБП ($p < 0,001$), а также достоверное снижение уровня АЛТ и АСТ ($p < 0,001$) на фоне терапии УДХК были также показаны в исследовании O. Coskun и Ratziu V. с соавторами (69).

Таким образом, УДХК у пациентов с НАЖБП приводит к уменьшению стеатоза, эффектов липотоксичности, и, по ряду данных, фиброза печени; оказывает

метаболический эффект, способствуя нормализации липидного спектра, уменьшает инсулинорезистентность и приводит к уменьшению толщины интимы-медии (70).

Комбинация УДХК и витамина Е приводит к снижению сывороточных трансаминаз, улучшению гистологических показателей в печени, уменьшает гепатоцеллюлярный апоптоз, восстанавливает циркулирующий уровень адипонектина, что помимо цитопротективного оказывает 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» было показано, что применение УДХК со статинами приводит к более существенному снижению показателей общего холестерина (ОХ) и холестерина ЛПНП (ХС-ЛПНП), чем монотерапия статинами (72,73). Вторичный анализ исследования РАКУРС показал, что достоверное снижение этих показателей происходит как у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза, так и на стадии стеатогепатита. (74)

Исследование РАКУРС, также, продемонстрировало, что комбинированный прием УДХК в дозе 15 мг/кг в сут и статинов приводит к статистически значимому снижению активности АЛТ, АСТ, ЩФ и ГГТ у пациентов, нуждающихся в терапии статинами и имеющими исходно нарушенные функциональные печеночные тесты ($p < 0,005$). Вторичный анализ данного исследования показал, что в группе пациентов с НАСГ комбинированная терапия УДХК в дозе 15 мг/кг в сут и статинами приводила к достоверному снижению активности печеночных ферментов, в частности, АЛТ. (72,73,74).

В методических рекомендациях МЗ РФ «Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» под редакцией Бойцова С.А., Чучалина А.Г. (75) предложена следующая схема совместного назначения УДХК и статинов у пациентов с высоким риском ССО, 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 рекомендуемой дозировке (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 ЛНП можно сразу назначить комбинированную терапию: статин+УДХК 15 мг/кг массы тела курсом от 3 до 6 месяцев или до нормализации уровня трансаминаз.

Таким образом, в приведенных выше исследованиях было показано, что применение УДХК у пациентов с НАЖБП позволяет снизить уровень АЛТ, АСТ, ГГТ, уменьшить выраженность стеатоза и, по некоторым данным, фиброза печени, а также позитивно повлиять на метаболические показатели, определяющие риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НАЖБП. Тяжелых побочных эффектов УДХК у пациентов с НАЖБП отмечено не было, препарат имеет широкий терапевтический диапазон по дозе применения и отличается хорошей переносимостью (67).

Эссенциальные фосфолипиды обладают антиоксидантным, противовоспалительным действием и способны восстанавливать целостность клеточных мембран. По некоторым данным, их применение при НАЖБП уменьшает выраженность стеатоза печени (по данным УЗИ) и снижает уровень активности сывороточных трансаминаз. В зависимости от соотношения количеств линолевой и линоленовой кислот у препаратов эссенциальных фосфолипидов могут отмечаться дополнительные свойства (например, гиполипидемические). Подтверждение долгосрочного благоприятного эффекта пероральной лекарственной формы эссенциальных фосфолипидов в лечении стеатоза печени было получено в пяти рандомизированных исследованиях с использованием объективной оценки исхода, где были получены положительные результаты (76-80).

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом 6-месячном исследовании (76), проведенном у пациентов с жировой инфильтрацией печени в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, показано улучшение гистологической картины печени в 46,7% случаев в группе пациентов, получающих эссенциальные фосфолипиды в дозе 1800мг в сутки (по 2 капсулы 3 раза в день).

Рандомизированное проспективное слепое клиническое исследование (77), проведенное в России у пациентов с сахарным диабетом и НАСГ, включающее 215 пациентов с сахарным диабетом 2 типа с неосложненным течением, контролируемым диетой и приемом метформина. Отмечено достоверное снижение активности АЛТ, АСТ, ГГТ и значительное улучшение эхо - структуры печени после 6 месяцев терапии эссенциальными фосфолипидами. В группе длительного исследования (период

наблюдения 7 лет) показано замедление процессов фиброгенеза на основании оценки гистологической картины печени и показателей неинвазивного теста фибромакс.

Изучение эффективности эссенциальных фосфолипидов в 3-х репрезентативных группах пациентов с НАЖБП: первичная НАЖБП, НАЖБП и сахарный диабет 2 типа на фоне базовой терапии метформином и пиоглитазоном, НАЖБП и смешанная гиперлипидемия, получающих аторвастатин и эзетимиб, показало снижение активности трансаминаз, улучшение эхоструктуры печени по данным УЗИ и эластографии вне зависимости от степени НАЖБП и наличия фонового заболевания ($p \leq 0.001$). Все пациенты получали эссенциальные фосфолипиды 1800 мг/день в течение 24 недель, затем 900 мг в течение следующих 24 недель, стандартизированную диету и дозированные физические нагрузки. Рецидив через 6 месяцев после отмены лечения был зафиксирован у 35,9 % пациентов первичной НАЖБП и у 27.1% пациентов с НАЖБП и сахарным диабетом 2 типа или смешанной гиперлипидемией. (78)

При сочетании НАЖБП и сахарного диабета 2 типа одновременное назначение эссенциальных фосфолипидов и метформина способствует нормализации аминотрансфераз и уменьшению гипертриглицеридемии и уровня ЛПНП (79, 80).

Применение эссенциальных фосфолипидов у беременных с наличием НАЖБП снижает активность АЛТ и АСТ, уменьшает выраженность метаболической плацентарной недостаточности и степень гестоза (81, 82).

Первое в России наблюдательное широкомасштабное многоцентровое исследование оценки практики назначения 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 в сутки) и режиме (по 2 капсулы 3 раза в день) до 12 недель длительности приема в условиях реальной практики (82).

Препараты растительного происхождения. Есть некоторые данные о возможной эффективности в лечении НАЖБП препаратов на основе расторопши. Основным действующим началом экстракта расторопши является силимарин, наиболее активным компонентом которого, в свою очередь служит силибинин. Механизм действия силимарина изучен недостаточно. Имеются определенные данные о противовоспалительных и антифибротических свойствах силибинина, что актуально в лечении неалкогольного стеатогепатита у пациентов с ожирением. В одном небольшом плацебо-контролируемом исследовании пациенты с НАСГ получали Легалон, и в этой группе было отмечено снижение сывороточных трансаминаз, однако, убедительных

данных о долгосрочном положительном влиянии силибина на течение НАСГ не получено (84,85,86).

Метадоксин. Метадоксин представляет собой синтетический препарат, который в настоящее время лицензирован для применения у пациентов с алкогольной болезнью печени в Италии, Португалии, Корее и других странах; его эффективность подтверждена рядом опубликованных клинических исследований. В экспериментах доказано, что данное соединение повышает активность ферментов, участвующих в метаболизме этанола, восстанавливает соотношение насыщенных и ненасыщенных свободных жирных кислот в плазме, уменьшает повреждающее действие свободных радикалов, способствует поддержанию нормального уровня АТФ и глутатиона в клетке, способствует восстановлению редокс-потенциала клеток. Кроме того, метадоксин способствует уменьшению накопления триглицеридов и жирных кислот в клетках печени, таким образом, оказывая влияние на процессы некроза и апоптоза гепатоцитов, а также снижает индукцию синтеза ФНО-альфа. Принимая во внимание накопленные данные о патогенезе НАСГ, роли оксидативного стресса в развитии заболевания и свойствах метадоксина, предполагается, что данный препарат может быть эффективен в лечении НАЖБП, требуются дальнейшие клинические исследования. 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 метионин-аденозилтрансферазой и участвует в трех основных биохимических процессах в организме: метилировании, транссульфурировании и трансаминировании. В реакциях метилирования, 85% которых протекают именно в печени [88], адеметионин донирует метильную группу для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот и белков. Что наиболее важно, реакции метилирования необходимы для образования фосфотидилхолина (ФХ) из фосфотидилэтаноламинов (ФЭА) [88].

В эксперименте показано, недостаток S-аденозил-L-метионина приводит к нарушению синтеза ФХ и сборки ЛПОНП, которые ответственны за элиминацию триглицеридов и жирных кислот из гепатоцита, что сопровождалось развитием и прогрессированием стеатогепатита [89]. Таким образом, нарушения баланса ФХ/ФЭА являются одним из ключевых механизмов формирования и прогрессирования НАЖБП и обосновывает патогенетическое применение адеметионина у данной категории пациентов [89]. Тем не менее, убедительных данных о клинически значимом долгосрочном

положительном влиянии S-аденозил-L-метионина на биохимическую и гистологическую картину при НАСГ в настоящее время не получено. В ближайшее время ожидаются результаты только что завершеного клинического исследования эффектов адеметионина у пациентов с НАЖБП (исследование *EXPO*), зарегистрированного в международной базе клинических исследований под номером NCT01754714(90-93).

Препараты адеметионина обычно применяется в дозе 800 – 1600 мг /сутки (таблетирование формы), или 400 – 800 мг/сутки (форма для внутримышечного или внутривенного введения). Для лечения госпитальных пациентов рекомендуется использование ступенчатой терапии: внутривенное введение препарата в стандартных дозах продолжительностью до 2 недель, с последующим переходом на пероральную терапию на амбулаторном этапе. В настоящий момент данные об адекватной продолжительности терапии при НАСГ на сегодняшний день отсутствуют. Пациентам пожилого возраста, ввиду возможного снижения функции почек, дозы адеметионина следует подбирать, начиная с нижних пределов диапазона доз. Учитывая тонизирующий эффект адеметионина, его не следует принимать перед сном.

Побочных эффектов на фоне приема данного препарата, как правило, не отмечается. Возможно развитие бессонницы, нарушений настроения и раздражительности при приеме больших доз (более 1600 мг/сут) адеметионина, в связи с чем, рекомендуется проводить индивидуальный подбор максимальной дозы и принимать последнюю дозу препарата не позднее 18 ч. (93)

Глицирризиновая кислота.

Противовоспалительное действие глицирризиновой кислоты обусловлено ингибированием гистаминовых серотониновых, брадикининовых и других воспалительных реакций, а также уменьшением сосудистой проницаемости, антипролиферативным и антикининовым эффектами. Предположительный механизм противовоспалительного действия - ингибирование протеинкиназы C, блокирующей рецепторы лейкоцитов CD4+, что приводит к уменьшению воспалительного процесса. Противовоспалительное действие также связывают с ее псевдокортикоидным эффектом: глицирризиновая кислота ингибирует 11 β -оксистероиддегидрогеназу (катализирующую переход кортизола в кортизон), что приводит к увеличению кортизола в крови и уменьшению иммуносупрессорного действия кортизона.

Антиоксидантную активность глицирризина связывают с блокированием усиленного перекисного окисления липидов через фосфорилирование 5-липоксигеназы. Кроме того,

глицирризиновая кислота способна связываться с прооксидантом простагландином E₂ и инактивировать ферменты, инициирующие перекисное окисление липидов.

Таким образом, гистологические и биохимические исследования показали, что ведение глицирризиновой кислоты восстанавливает функциональную активность клеток печени, нормализует ферментный спектр крови у больных острыми и хроническими гепатитами различной этиологии. Глицирризиновая кислота дополняет 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 в настоящее время не получено (95).

Заключение

НАЖБП представляет собой весьма 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 ее снижение путем соблюдения 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 не всегда оказывает выраженное и стойкое действие. Другой важный механизм развития воспаления на фоне стеатоза, то есть перехода НАЖБП в стадию НАСГ – оксидативный стресс, ведущий к повреждению мембран и избыточной продукции провоспалительных и профиброгенных цитокинов. Следовательно, назначение препаратов с мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием также выглядит логичным у пациентов с НАСГ. 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

- Буеверов А. О. Богомоллов П.О., Маевская М. В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита обоснование, эффективность, безопасность // Тер. арх. – 2007. – № 8. – С. 88–92.
2. Буеверов А.О., Богомоллов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // Клин персп гастроэнтерол гепатол – 2009. - №1. – С.3-9.
3. Корнеева О.Н. Драпкина О.М. Буеверов А.О. Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. // Клин персп гастроэнтерол гепатол - 2005. - № 4. - С. 21-24.
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.960–67
6. Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Шульпекова Ю. О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (методические рекомендации) // - М.: ООО «Издательский дом «М-Вести», 2009. – 20 С.
7. Драпкина 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.32-38.
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.
9. Павлов Ч.С., Котович М.М. Место биопсии и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста // Клиническая медицина. - 2007. – Т. 85, №9. - С.72-77.
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.13-19.
11. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей; Руководство для врачей - 2-е изд.- М.: М-Вести, 2005 - С.205.
12. Ивашкин В. Т., Маевская М. В. Липотоксичность и другие метаболические нарушения при ожирении// Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол – 2010. -1.- С.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 AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome // Diabetes. – 2001. – Vol. 50. – P.1844–50
15. Karpén SJ, Arrese M. Nuclear receptors, inflammation and liver disease: insights for cholestatic and fatty liver diseases // Clin Pharmacol Ther. – 2010. – Vol. 87, N4. – 473-78.
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 CP, Anstee QM, Targher G. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. – 2013. - Vol. 10. – P.330-44
18. Spalding KL, Arner E, Westermark PO. Dynamics of fat cell turnover in humans // Nature. - 2008. – Vol. 453(7196), N 5. - P.783-7.

19. Пальгова Л.К. Генетические факторы патогенеза НАЖБП: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*, 2014.-N1.-С.18-23.
20. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1) // *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* – 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., А. И Мажидов и др. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* - 2007. - Т. 17, № 4. - С.30-35.
23. Z. M. Younossi. 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.1106-09.
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 MT, 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, N12. – P.23163-78.
28. Barshop NJ, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. 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 CP, Trenell MI. 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// *Клиническая медицина.* - 2009. – Т. 87, № 11. - С.40-44.
34. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M., Behling C, Contos MJ, Cummings OW. 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 CP, 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 AJ. The epidemiology and risk factors of NASH // *Hepatology.* – 2013. – Vol. 58, N 5. – P.1644-54.
37. Moschetta A, Modica S, Gadaleta RM. Modulation of nuclear bile acid receptor FXR activity in the gut – liver axis // *Nucl Recept Signal.* – 2010. – Vol. 8. - S005

38. Harrison SA, 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 // *World J Hepatol.* – 2014. – Vol. 12, N6. - P. 894–900
41. Pavlov CS, Casazza G, Nikolova D, Tsochatzis E, Burroughs AK, 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. DOI: 10.1002/14651858.CD010542.pub2.
42. Martínez SM, Crespo G, Navasa M, Forns 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 Recetn 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. – P565-75
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. - P847–54.
46. Shah AG, Lydecker A, Murray K. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease// *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2009. – Vol. 7. - P1104–12.
47. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL. Development and validation of a simple NALFD clinical scoring system for identifying patient without advanced disease// *Gut.* – 2008. – Vol. 57. – P.1441–47.
48. EASL-ALEN 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 редакцией акад. В. Т. Ивашкина (методические рекомендации для врачей) // М.: ООО «Издательство «Планида», 2011. – 24С.
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.
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. DOI: 10.1002/14651858.CD011602.
52. Zeljko Reiner, Ornella Guadamagna, 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. -P21-30.
53. Sears DD, Anand BS. Fatty liver: Medscape reference (updated Dec 14, 2014) <http://emedicine.medscape.com/article/175472-overview>

54. Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. 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 MS, Kei A, Eliasaf MS. Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty liver disease // *World J Hepatol.* – 2013. –Vol.5. – N9. – P.470-78
60. Pacana T, Sanyal AJ. Vitamin E and nonalcoholic fatty liver disease // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* – 2012. – Vol. 15, N 6. – P.641-48.
61. Arun J, Sanyal ET Al. Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis // *N Engl J Med.* - 2010. – Vol. 362, N18. – 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 ZA, Kadayifci A. Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver diseases // *World J Hepatol.* – 2014. – Vol. 6, N4. - P199–206
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 BD, 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, N2. - P142-9.
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, N6. – P.1398-1404
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 JP. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis // *J Hepatol.* – 2011. – Vol. 54, N5. – P1011-9.
70. Ratziu V. Treatment of NASH with ursodeoxycholic acid: pro // *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 36 (Suppl 1). - S41-5
71. Ralmer ML, Siergrist K, Zimmermann A, Dufuour JF. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29, N8. – 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. – N.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 гиполипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени (результаты дополнительного анализа Исследования РАКУРС) // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* – 2015. – Том. 11. – N.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 cardiocascular events and nonalcoholic fatty liver disease: the RACURS study (post-hoc analysis) // *UEG J.* – 2015. – Vol. 3 (Suppl 1). – P0624
75. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации. Под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина. М.: 2014 — 112 с. Интернет-ресурс: <http://www.gnicpm.ru>, <http://www.ropniz.ru>.
76. Gonciarz et al. Randomised placebo-controlled double-blind trial on “essential phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes // *Med. Chir. Digest.* – 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 of Hepatol.* – 2013. – Vol.58. - S549
78. Dajani et al. EPL in the management of primary NAFLD and NAFLD associated with comorbid disease // *Hepatol Int.* – 2013. – Vol. 7 (Suppl 1). - S108
79. Sun et al. Clinical Observation on Polyene Phosphatidyl Choline and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes and Non-alcoholic Fatty Liver Disease // *Clinical Focus.*- 2008. - Vol. 23, N17: P1272-73.
80. Yin Kong. Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus // *Med. J. Q.* - 2000. – Vol.15. - P277-78.
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. // *Журнал акушерства и женских болезней.* - 2013.-N 6. – С.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 — V.7, S.1. — S106-107.
83. Сас Е.И. Блинов Д.В., Зимовина У.В. с соавт. Характеристика пациентов, получающих лечение эссенциальными фосфолипидами в условиях реальной клинической практики. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2015; 1: 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 SO, Kim KA, Kwon KD. Silibinin attenuates adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes through a potential upregulation of the insig pathway // Int J Mol Med. - 2009. – Vol.23, N5. – P.633-37.
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 JM, Shelly CL. Nonalcoholic fatty liver disease: Update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine // Exper Biol and Med. – 2015. – Vol. 240. - 809–20
89. Li Z, Agellon LB, Allen TM, Umeda M, Jewell L, Mason A, Vance DE. The ratio of phosphatidylcholine to phosphatidylethanolamine influences membrane integrity and steatohepatitis // CellMetab. – 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. // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. – 2010. - Том 9. – N.1. – С.3-10.
91. Cederbaum A. Hepatoprotective effects of S-adenosyl-L-methionine against alcohol- and cytochrome P450 2E1-induced liver injury // World J Gastroenterol. – 2010.- Vol. 16, N 11. – P.1366-76
92. Kalhan SC, Edmison J, Marczewski S, Dasarathy S, Gruca LL, Bennett C, Duenas C, Lopez R. Methionine and protein metabolism in non-alcoholic steatohepatitis: evidence for lower rate of transmethylation of methionine // ClinSci (Lond). – 2011. – Vol. 121, N4. – P.179-89.
93. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility // J of Hepat. - 2012 – N57. – P.1097–109
94. Вьючнова Е. С., Маев И.В., Бабина С.М. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом // Клинические перспективы гастроэнтерологии. – 2010. - №3. – С. 3-11.
95. Ming LJ, Yin AC. Therapeutic effects of glycyrrhizic acid // Nat Prod Commun. – 2013. – Vol. 8, N 3. – P.415-18