

КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕПАТОЛОГИЯ



И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый,
Д.Т. Дичева, Е.И. Кузнецова

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ С ПОЗИЦИЙ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

Москва
2020

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый,
Д.Т. Дичева, Е.И. Кузнецова

**НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ
БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ
С ПОЗИЦИЙ СОВРЕМЕННОЙ
МЕДИЦИНЫ**

Москва
2020

Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. – М.: Прима Принт, 2020. – 68 с.: ил., табл. – (Клиническая гепатология). – ISBN 978-5--6042241-5-1.

В пособии изложены современные данные о неалкогольной жировой болезни печени, включая вопросы ее дефиниции, классификации, факторов риска, патогенеза, особенностей клинической картины, критериев диагностики и оценки прогноза течения заболевания. Особое внимание уделено лечению неалкогольной жировой болезни печени с позиций доказательной медицины и современных рекомендаций Российского общества по изучению печени в коллаборации с Российской гастроэнтерологической ассоциацией (2016 г.), EASL–EASD–EASO (2016 г.) и AASLD (2018 г.).

Пособие рекомендовано для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, студентов медицинских высших учебных заведений и врачей, обучающихся на циклах постдипломного образования.

Сведения об авторах:

Маев Игорь Вениаминович – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова, заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ.

Андреев Дмитрий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Дичева Диана Тодоровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

Кузнецова Елена Ивановна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

УДК 616.36-003.826-036-07-085

ББК 54.135.1-3-4-5

ISBN 978-5-6042241-5-1

© Коллектив авторов, 2020 г.

Сдано в набор 27.12.2019.

Подписано в печать 18.01.2020.

Формат 60x90^{1/16}. Бумага мелованная, 115 г.

Гарнитура FreeSet. Печать офсетная.

Тираж 10 000 экз. Заказ ДФ307.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	4
Список сокращений.....	5
Дефиниция	7
Эпидемиология	8
Классификация	11
Факторы риска и ассоциированные заболевания ..	13
Этиология и патогенез	15
Клиническая картина и диагностика	18
Общеклинические критерии	18
Лабораторная диагностика	20
Инструментальная диагностика	22
Биопсия печени.....	29
Клинические индексы для предиктивной оценки стеатоза и фиброза печени	32
Перспективные биологические маркеры	34
Лечение.....	36
Диетотерапия и модификация образа жизни ...	36
Фармакотерапия	45
Бариатрическая хирургия.....	54
Трансплантация печени.....	55
Литература	56

Предисловие

Хронические заболевания печени (ХЗП) представляют собой серьезную проблему для мирового общественного здравоохранения, что обусловлено не только широкой распространенностью этой группы заболеваний, но и летальностью, связанной с осложненным течением этих болезней в исходе в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. На настоящий момент неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой одно из наиболее распространенных ХЗП в мире. Действительно, согласно последним эпидемиологическим данным, распространенность НАЖБП уже носит характер пандемии, коррелируя с уровнем ожирения среди населения – основного метаболического фактора риска этой патологии. В силу вышеизложенного чрезвычайно актуальной представляется своевременная ранняя диагностика и эффективное лечение НАЖБП как социально значимого заболевания.

В настоящем пособии мы постарались отразить современные данные о НАЖБП, включая вопросы ее дефиниции, классификации, факторов риска, патогенеза, особенностей клинической картины, критериев диагностики и оценки прогноза течения заболевания. Особое внимание уделено лечению НАЖБП с позиций доказательной медицины и современных рекомендаций Российской общества по изучению печени в коллаборации с Российской гастроэнтерологической ассоциацией (2016 г.), Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASL–EASD–EASO) (2016 г.), а также Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) (2018 г.). Мы надеемся, что предлагаемое издание будет полезно широкому кругу специалистов, включая врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, эндокринологов, а также врачей смежных специальностей, принимающих непосредственное участие в лечении пациентов с НАЖБП.

*Искренне ваши,
авторы*

Список сокращений

- АГ** – артериальная гипертензия
- АД** – артериальное давление
- АЛТ** – аланинаминотрансфераза
- АСТ** – аспартатаминотрансфераза
- ВРС** – взвешенная разница средних
- ГГТП** – гамма-глутамилтранспептидаза
- ГК** – гиалуроновая кислота
- ДИ** – доверительный интервал
- ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт
- ИМТ** – индекс массы тела
- КТ** – компьютерная томография
- ЛПВП** – липопротеины высокой плотности
- ЛПНП** – липопротеины низкой плотности
- ЛПС** – липополисахарид
- МРС** – магнитно-резонансная спектрометрия
- МРТ** – магнитно-резонансная томография
- МРЭ** – магнитно-резонансная эластография
- НАЖБП** – неалкогольная жировая болезнь печени
- НАСГ** – неалкогольный стеатогепатит
- НТЖ** – процент насыщения трансферина железом
- ОНП** – однонуклеотидный полиморфизм
- ОР** – относительный риск
- ОШ** – отношение шансов
- ПНЖК** – полиненасыщенные жирные кислоты
- РКИ** – рандомизированное контролируемое исследование
- СД** – сахарный диабет
- СЖК** – свободные жирные кислоты
- СИБР** – синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке

УЗИ – ультразвуковое исследование
ХЗП – хроническое заболевание печени
ЩФ – щелочная фосфатаза
AASLD – Американская ассоциация по изучению заболеваний печени
AUROC – площадь под ROC-кривой
CAP – параметр контролируемого затухания ультразвуковой волны (от англ. controlled attenuation parameter)
CK18 – цитокератин 18
EASD – Европейская ассоциация по изучению диабета
EASL – Европейская ассоциация по изучению заболеваний печени
EASO – Европейская ассоциация по изучению ожирения
HU – единица Хаунсфилда
NHANES – национальная программа проверки здоровья и питания
PIIINP – N-терминальный пептид проколлагена III

Дефиниция

На настоящий момент неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний печени в мире. Данная нозологическая группа объединяет в себе спектр патологических состояний, включая жировой стеатоз (гепатоз), который в большинстве случаев имеет доброкачественное течение, а также неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), характеризующийся потенциалом к прогрессированию в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.

Наиболее часто НАЖБП приходится дифференцировать с алкоголь-индуцированным поражением печени. Ключевым критерием в данном случае является количественная оценка употребляемого пациентами алкоголя, основанная на общепринятых критериях гепатотоксичности доз: более 40 граммов чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 граммов – для женщин.

С современных позиций НАЖБП рассматривается как важный компонент метаболического синдрома – комплекса метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития ряда социально значимых заболеваний. Клиническими критериями метаболического синдрома являются*:

- основной признак:
 - ожирение, при котором окружность талии > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин.
- дополнительные критерии:
 - артериальная гипертензия – АД \geq 130/80 мм рт. ст.;
 - уровень триглицеридов \geq 1,7 ммоль/л;
 - повышение уровня ЛПНП > 3,0 ммоль/л;

* Основанием для постановки диагноза «метаболический синдром» является наличие ожирения, а также 2 дополнительных критерия из перечисленных.

- снижение концентрации ЛПВП:
<1,0 ммоль/л у мужчин;
<1,2 ммоль/л у женщин;
- гипергликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л;
- нарушение толерантности к глюкозе – глюкоза в плазме крови через два часа после глюкозотолерантного теста в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л.

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.

Таким образом, текущая международная классификация болезней 10-го пересмотра не предусматривает отдельного диагноза НАЖБП. Сформулированный на сегодняшний день вариант МКБ-11, утвержденный 25 мая 2019 года странами-участниками Всемирной ассамблеи здравоохранения ВОЗ, который должен вступить в действие 1 января 2022 года, включает в себя данный диагноз, учитывающий два основных подтипа заболевания:

- DB 92.0 – неалкогольная жировая болезнь печени без неалкогольного стеатогепатита;
- DB 92.1 – неалкогольный стеатогепатит.

Эпидемиология

Эпидемиологические исследования НАЖБП затруднены в силу целого ряда причин. Во-первых, заболевание, как правило, протекает бессимптомно у большинства пациентов. Нередко пациенты обращаются за медицинской помощью лишь на стадии формирования цирроза печени, в исходе длительно протекавшего НАСГ. Во-вторых, до сих пор не разработано единого исчерпывающего

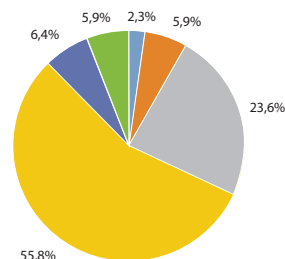
перечня инструментальных методов диагностики НАЖБП.

Вместе с тем, в настоящее время НАЖБП начинает занимать твердые позиции в списке наиболее распространенных заболеваний печени. Так, согласно крупному исследованию, проведенному в США, НАЖБП занимает первую позицию в структуре хронических заболеваний печени среди европеоидной расы и вторую позицию среди этиологических причин цирроза печени (рис. 1). В основе этого негативного тренда лежит неуклонный рост заболеваемости такими нозологиями, как сахарный диабет, ожирение, гиперлипидемия, метаболический синдром, которые в свою очередь являются предикторами НАЖБП. Распространенность НАЖБП уже носит характер пандемии, коррелируя с уровнем ожирения среди населения (рис. 2). Данное заболевание встречается как у взрослых, так и у детей и не имеет существенных гендерных различий. Наиболее высокие показатели распространенности НАЖБП отмечают в экономически развитых странах.

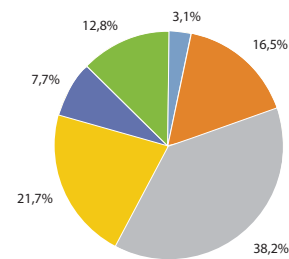
Рисунок 1.

НАЖБП в структуре гепатологических заболеваний у европеоидной расы (Setiawan V.W. et al. 2016)

Хронические заболевания печени



Циррозы печени



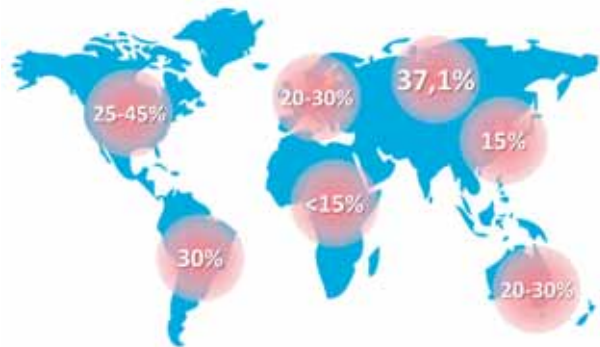
■ HBV ■ HCV ■ АБП
■ НАЖБП ■ Другие ■ Криптогенные

Недавние исследования, проведенные в США, демонстрируют, что НАЖБП страдают от 20 до 46% асимптоматичных пациентов. В Европе НАЖБП выявляется у 20-30% лиц. Популяционные когортные

исследования в странах Азии также выявили высокую распространенность НАЖБП среди населения этого региона, варьирующую от 12 до 27,3%. Согласно метаанализу Younossi Z.M. и соавт. (2016 г.) мировая распространенность НАЖБП составляет 25,24% (95% ДИ: 22,10-28,65).

Рисунок 2.

Распространенность НАЖБП в мире



Общемировые тенденции характерны и для Российской Федерации. Так, прирост частоты НАЖБП в период с 2007 по 2014 год составил более 10% (2007 г. – 27%, 2014 г. – 37,1%). Максимальная распространенность стеатоза отмечена в возрастной группе 70-80 лет (34,26%), НАСГ – у пациентов 50-59 лет (10,95%).

Несмотря на то, что НАЖБП является следствием пандемии ожирения, значительное число пациентов не страдают этим метаболическим заболеванием. Так, согласно последнему метаанализу Shi Y. и соавт. (2019 г.) распространенность НАЖБП у лиц без ожирения составляет 15,7% (95% ДИ: 12,5-19,6).

Распространенность НАЖБП среди детей и подростков также неуклонно растет в силу увеличения количества детей, страдающих ожирением. Это иллюстрируется данными NHANES, фиксирующими увеличение заболеваемости НАЖБП с 3,9% в период 1988-1994 гг. до 10,7% в период 2007-2010 гг. В настоящий момент распространенность НАЖБП у детей

достигла 10%, включая 17% у подростков и 40-70% у детей с ожирением.

Классификация

В современной клинической практике принято выделять три основные клинко-морфологические формы НАЖБП:

1. стеатоз печени;
2. НАСГ (без фиброза или с фиброзом печени);
3. цирроз печени в исходе НАСГ.

До 80-90% пациентов с НАЖБП имеют изолированный стеатоз печени, отличающийся преимущественно доброкачественным течением, не влияющим на показатели смертности в популяции. Тем не менее, примерно у 10-30% пациентов развивается НАСГ, прогрессирующая форма НАЖБП, ассоциированная с гепатоцеллюлярным повреждением и воспалением. У 25-40% пациентов с НАСГ впоследствии развивается фиброз печени, постепенно ведущий к циррозу органа в 20-30% случаев. Фиброз печени является независимым предиктивным фактором выживаемости пациентов с НАЖБП. Так, у лиц с фиброзом печени F3-4 показатель летальности значительно выше, чем у лиц с менее выраженным фиброзом (рис. 3). Важно отметить, что развитие цирроза печени в исходе НАСГ ассоциировано с негативным долгосрочным прогнозом для пациента. Так, летальность в течение 10-летнего периода у пациентов с циррозом печени стадии А по Чайлд-Пью достигает 20%. Более того, у пациентов с циррозом печени в исходе НАСГ отмечается высокий риск развития гепатоцеллюлярной карциномы с частотой 2,6% в год. Таким образом, прогрессирующий паттерн НАСГ является неблагоприятным фактором, повышающим риск формирования неблагоприятных исходов заболевания, ассоциируемых с трансплантацией печени и летальностью (рис. 4).

Рисунок 3.

Фиброз печени как предиктор выживаемости у лиц с НАЖБП (Ekstedt M. et al. 2015)

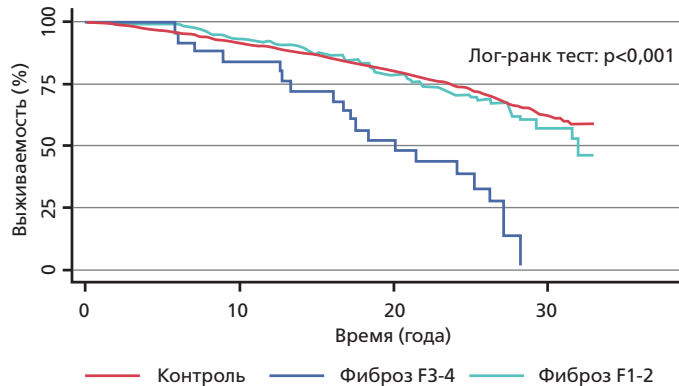
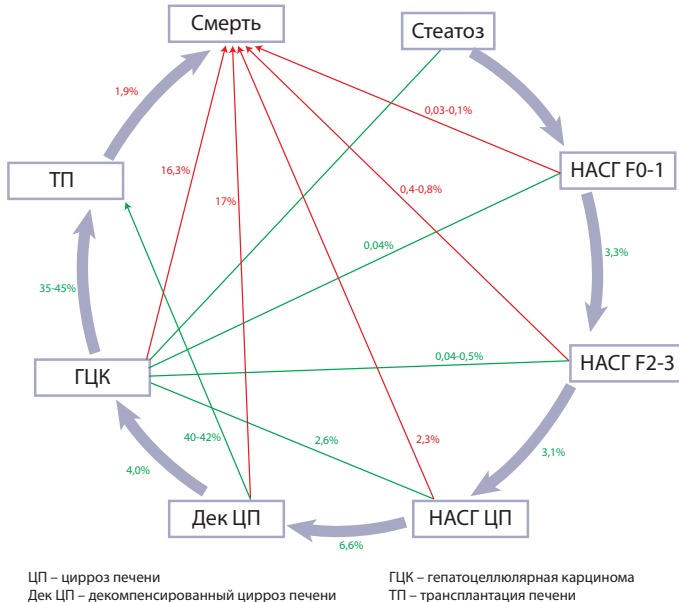


Рисунок 4.

Паттерны естественного течения НАЖБП (Younossi Z.M. et al. 2019)



Факторы риска и ассоциированные заболевания

Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что НАЖБП характеризуется целым спектром факторов риска, оказывающих влияние на предрасположенность к развитию данной патологии и на прогноз (табл. 1). Согласно метаанализу Younossi Z.M. и соавт. (2016 г.) наиболее частыми метаболическими нарушениями, ассоциированными с НАЖБП, являются ожирение (51,34%; 95% ДИ: 41,38-61,20), СД 2-го типа (22,51%; 95% ДИ: 17,92-27,89), гиперлипидемия (69,16%; 95% ДИ: 49,91-83,46), АГ (39,34%; 95% ДИ: 33,15-45,88) и метаболический синдром (42,54%; 95% ДИ: 30,06-56,05).

Ожирение является основным фактором риска НАЖБП на эпидемиологическом уровне. Согласно метаанализу Li L. и соавт. (2016 г.), обобщившему результаты 6 исследований (>25 000 пациентов), ожирение является независимым фактором риска НАЖБП (ОШ 3,53; 95% ДИ: 2,48-5,03). При этом в другой метааналитической работе Lu F.V. и соавт. (2018 г.) отмечено, что ожирение является фактором риска прогрессирования фиброза печени у пациентов с НАЖБП (ОШ 3,22; 95% ДИ: 2,13-4,87). Подобные ассоциации были продемонстрированы в ряде исследований на популяциях пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа.

Большое значение в предрасположенности к НАЖБП отводится генетическим особенностям. Однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) rs738409 (I 148M) гена *PLPLA3*, кодирующего белок адипонутрин, ассоциирован с увеличением риска развития стеатоза печени и НАСГ. Согласно данным метаанализа наличие данного ОНП увеличивает риск развития НАСГ с ОШ 3,26 (95% ДИ: 2,14-4,95) и фиброза печени с ОШ 3,25 (95% ДИ: 2,86-3,70). Последний метаанализ Dai G. и соавт. (2019 г.), обобщивший результаты 21 исследования (>14 000 пациентов), подтвердил, что ОНП гена *PNPLA3* (rs738409 – наличие

G-аллели) является независимым фактором риска НАЖБП (ОШ 4,01, 95% ДИ: 2,93-5,49). Среди других генетических факторов развития НАЖБП выделяют ОНП гена *APOC3* (rs2854117 и rs2854116), а также полиморфизмы генов *TM6SF2*, *MTP*, *SOD2*, *TNF α* и *TGF β* . Активное изучение генетических закономерностей возможно позволит в будущем выявлять на доклиническом этапе группы риска развития НАЖБП пациентов и проводить первичную профилактику.

Таблица 1.

Факторы риска НАЖБП

Группа	Фактор(ы) риска
Гендерные и возрастные факторы	Частота НАЖБП увеличивается с возрастом (особенно у женщин)
Этническая принадлежность	Частота НАЖБП выше у латиноамериканцев, ниже у негроидной расы
Ассоциированные метаболические заболевания	Ожирение является основным фактором риска НАЖБП на эпидемиологическом уровне. Метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа наблюдаются примерно у 50% пациентов с НАЖБП и является независимым предиктором фиброза печени
Диетические факторы	Высокое потребление насыщенных жиров, холестерина и фруктозы увеличивает риск НАЖБП
Генетические факторы	В 27% случаев НАЖБП характерна семейная кластеризация. Однонуклеотидный полиморфизм гена <i>PLPLA3</i> (rs738409) увеличивает риск НАЖБП
Ассоциированные изменения микробиоты кишечника	Синдром избыточного бактериального роста существенно чаще наблюдается у лиц с НАЖБП

Вместе с тем НАЖБП обладает мультитаргетными рисками коморбидной патологии. Так, согласно метаанализу Mahfood Haddad T. и соавт. (2017 г.) НАЖБП является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 1,77; 95% ДИ: 1,26-2,48), включая ИБС (ОШ 2,26; 95% ДИ: 1,04-4,92, $p < 0,001$) и ишемический инсульт (ОШ 2,09; 95% ДИ: 1,46-2,98, $p < 0,001$). Эти данные подтверждаются недавним метаанализом Karurija D. и соавт. (2018 г.), обобщившим результаты 12 исследований (>16 000 пациентов), в котором было показано, что НАЖБП является фактором риска атеросклероза (ОШ 1,64;

95% ДИ: 1,42-1,89). Помимо заболеваний сердечно-сосудистой системы НАЖБП потенцирует вероятность заболеваний гепатобилиарной системы. Так, в метаанализе Jaruvongvanich V. и соавт. (2016 г.) было отмечено повышение риска желчнокаменной болезни у пациентов с этой патологией (ОШ 1,55; 95% ДИ: 1,31-1,82). Аналогично, НАЖБП является фактором риска развития холангиокарциномы (ОШ 1,95; 95% ДИ: 1,36-2,79).

Этиология и патогенез

В 1988 году Day и соавт. предложили для описания патогенеза НАЖБП теорию «двух ударов», которая не потеряла своей актуальности вплоть до сегодняшнего дня. Эта модель описывает последовательность этапов формирования стеатоза печени с последующей трансформацией в стеатогепатит и фиброз. Гипотеза «двух ударов» заключается в том, что нарушение обмена свободных жирных кислот (СЖК) приводит к формированию стеатоза печени, который ассоциирован с целым рядом механизмов клеточной адаптации, а также нарушением процессов сигнальной трансдукции, делая гепатоцит уязвимым для второго удара. В качестве второго удара рассматривается инициация воспаления, приводящая к некрозу гепатоцитов, что в ряде случаев активирует процессы фиброгенеза, приводящие к развитию цирроза печени.

С современных позиций вышеназванная теория эволюционировала, и в настоящее время этиология и патогенез НАЖБП рассматриваются в рамках концепции «множественных параллельных ударов». Согласно этой модели, развитие и прогрессирование заболевания происходит в результате взаимодействия множественных генетических, средовых и адаптационных факторов. У каждого пациента с НАЖБП комбинация этих факторов может различаться и динамически меняться в процессе прогрес-

сирования заболевания. К этим факторам относят специфические генетические полиморфизмы (например, гена *PLPLA3*) и эпигенетические модификации, характер диеты (например, высокое потребление насыщенных жиров и фруктозы), гиподинамию, ожирение, инсулинорезистентность, дисрегуляцию продукции адипокинов, липотоксичность, окислительный стресс, дисбиоз кишечной микробиоты (СИБР). При совместном воздействии некоторых из этих факторов, которые также могут динамически взаимодействовать друг с другом, происходит инициальное накопление липидов (триглицеридов, СЖК, церамиды) в гепатоцитах, приводя к развитию стеатоза печени. Впоследствии печень инфильтрируется иммунокомпетентными клетками, в результате чего возникает воспалительный процесс, приводя к развитию НАСГ.

Стеатоз печени – это ключевой гистологический признак НАЖБП, развитие которого опосредовано инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией и избыточным количеством циркулирующих СЖК. У лиц с ожирением гиперинсулинемия и активация симпатико-адреналовой системы приводят к усилению липолиза в жировой ткани с высвобождением повышенного количества СЖК, в то время как в печени снижается скорость их окисления. Избыточное накопление СЖК в условиях инсулинорезистентности является основным механизмом формирования стеатоза у пациентов, страдающих НАЖБП. Эта закономерность подтверждается результатами клинико-лабораторных исследований, демонстрирующих ассоциацию периферической инсулинорезистентности и гиперинсулинемии с развитием НАЖБП даже у худых пациентов, без явных признаков нарушения толерантности к глюкозе.

Изолированный стеатоз печени может рассматриваться как адаптивный механизм организма в ответ на избыток СЖК в ткани печени. Однако в условиях увеличенного притока СЖК в гепатоцитах возрастает роль β -пероксисомного и Ω -микросомального окисления, протекающего с участием изоферментов

СУР2Е1 и СУР4А, что сопровождается накоплением активных форм кислорода. СЖК, являясь высокоактивным субстратом перекисного окисления липидов, активируют этот процесс и инициируют развитие окислительного стресса. Перекисное окисление липидов приводит к нарушению целостности мембран гепатоцитов и их последующей гибели. Помимо этого, СЖК могут оказывать прямое липотоксическое действие на гепатоциты в условиях недостаточности протективных механизмов, активируя большое количество сигнальных каскадов, приводя к апоптозу гепатоцитов и активации звездчатых клеток Ито, играющих ключевую роль в процессах фиброгенеза. Данные процессы опосредуют формирование НАСГ и последующий прогрессирующий паттерн заболевания (рис. 5).

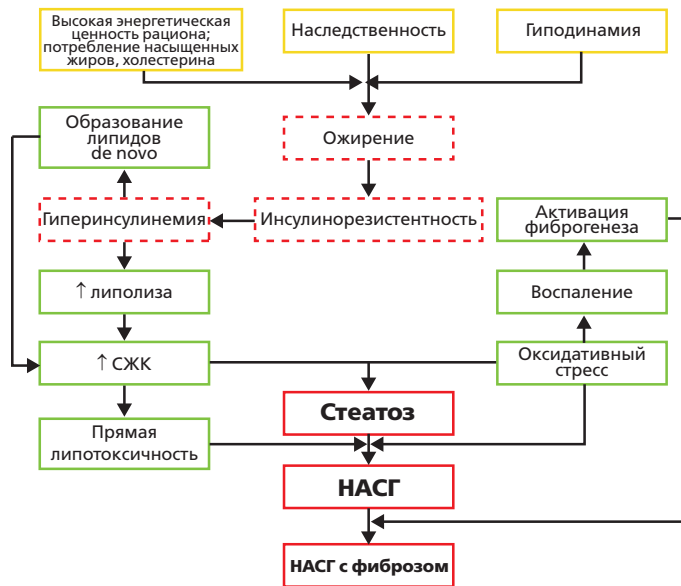
В настоящее время все большая роль в процессах патогенеза НАЖБП отводится нарушению микробного сообщества, в частности синдрому избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке. Действительно, согласно недавнему метаанализу Wijarnpreecha K. и соавт. (2019 г.), обобщившему результаты 10 исследований, имеется значимая ассоциация между НАЖБП и СИБР с ОШ 3,82 (95% ДИ: 1,93-7,59). Оксидативный стресс в печени может быть индуцирован не только воздействием избыточного количества циркулирующих СЖК, наблюдаемого при ожирении, но и высокой концентрацией эндотоксинов на фоне дисбиотических нарушений, характерных для СИБР.

Число данных об ассоциации НАЖБП и СИБР неуклонно растет, что подтверждается зафиксированным более высоким уровнем плазменного бактериального липополисахарида (ЛПС) у этих пациентов. Один из предполагаемых механизмов связан с повышенной проницаемостью кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов и последующим нарушением проницаемости кишечного барьера, что может служить морфологическим субстратом для транслокации бактерий и эндотоксинов, инициируя эндотоксемию. Повышен-

ная циркуляция эндотоксинов (ЛПС и других компонентов бактериальной клетки) в портальном кровотоке активирует клетки Купфера путем индукции внутриклеточного нуклеарного фактора (NF- κ B), что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов (TNF- α , IL-1 β , ИЛ-6, TGF β), которые являются субстратом воспалительного компонента трансформации стеатоза в НАСГ и индукции фиброгенеза.

Рисунок 5.

Концепция патогенеза НАЖБП у лиц с ожирением



Клиническая картина и диагностика

Общеклинические критерии

В рутинной клинической практике в подавляющем большинстве случаев диагноз НАЖБП устанавливается случайно на основании совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных.

Лишь единичные пациенты предъявляют жалобы на слабость, чувство дискомфорта или невыраженные боли в правом подреберье. У 48-100% пациентов заболевание протекает асимптоматично. В ряде случаев в клинической картине на первый план выходят симптомы, которые служат проявлением метаболического синдрома, такие как висцеральное ожирение, дислипидемия, АГ и признаки нарушения обмена глюкозы.

При физикальном обследовании имеет место невыраженная гепатомегалия, выявление которой с помощью пальпации и перкуссии может быть затруднено в случае наличия ожирения у пациента. Появление малых печеночных знаков (телеангиоэктазии, пальмарная эритема, гинекомастия), спленомегалии, асцита свидетельствует об исходе заболевания в цирроз печени (табл. 2). Стоит отметить, что в процессе сбора анамнеза у пациента с НАЖБП важно исключить злоупотребление алкоголем как

Таблица 2. Симптомы, данные физикального обследования и лабораторные критерии НАЖБП

Симптомы	Данные физикального обследования	Лабораторные критерии
<i>Часто встречающиеся признаки:</i>		
Отсутствие симптоматики (у 48-100% пациентов)	Умеренная гепатомегалия	Повышение уровня АЛТ и АСТ в 2-4 раза Коэффициент Де Ритиса (АСТ/АЛТ) < 1 Незначительное повышение уровня щелочной фосфатазы у трети пациентов Уровень общего билирубина, альбумина и протромбиновое время в пределах нормы Повышенный уровень сыровоточного ферритина
<i>Редко встречающиеся признаки:</i>		
Незначительная боль в правом подреберье Недомогание, слабость	Телеангиоэктазии Пальмарная эритема Гинекомастия Спленомегалия Асцит	Низкий титр антинуклеарных антител

этиологическую причину поражения печени. Неалкогольный характер поражения устанавливается в том случае, если пациент вовсе не употребляет алкоголь, либо его количество не превышает 30 г/день для мужчин и 20 г/день для женщин (в пересчете на этанол).

Лабораторная диагностика

Лабораторная диагностика позволяет дифференцировать форму НАЖБП. Так, в случае отсутствия цитолитического синдрома диагностируется стеатоз печени, наличие же цитолиза свидетельствует о процессе воспаления и соответствует НАСГ, активность которого определяется в зависимости от степени повышения печеночных трансаминаз (обычно не превышающих 2-4 нормы). Крайне редко печеночные трансаминазы могут достигать десятикратного превышения референсного интервала, что требует дифференциальной диагностики с острым гепатитом, прежде всего вирусного генеза. При оценке соотношения уровня АЛТ и АСТ чаще отмечается преобладание АЛТ, в отличие от алкогольного гепатита, где в большем количестве случаев напротив – уровень АСТ превышает уровень АЛТ. По данным ретроспективных исследований при НАЖБП средний уровень АЛТ составляет 83 ЕД/л, а АСТ – 63 ЕД/л. Для дифференцировки гистологически-верифицированного НАСГ от стеатоза были предложены пороговые значения показателей АЛТ (> 60 ЕД/л) и АСТ (> 35,2 ЕД/л) (табл. 3).

Таблица 3.

Специфичность и чувствительность биохимических показателей для дифференцировки гистологически-верифицированного НАСГ от стеатоза печени (Dvorak K., et al. 2014)

Показатель	НАСГ, ЕД/л	Стеатоз, ЕД/л	Пороговое значение для дифференцировки (чувствительность и специфичность)
АЛТ	134,9±94,1	90,5±76,4	60 (71%, 60%)
АСТ	75,2±41,1	46,4±23,5	35,2 (71%, 55%)

Так как пациенты с НАЖБП требуют длительного динамического наблюдения, а в зависимости от ис-

пользования различных тест-систем референсные значения могут широко варьировать, целесообразно указывать помимо абсолютного значения АЛТ и АСТ, во сколько раз превышена норма. Это позволяет проиллюстрировать динамику биохимических показателей на различных этапах наблюдения пациента.

Повышение уровня ЩФ и ГГТП, как правило, незначительно и не является специфическим для НАЖБП. Тем не менее, отмечается, что высокий уровень ГГТП является предиктором выраженного фиброза печени у пациентов с НАЖБП. Уровень общего билирубина, альбумина и протромбиновое время не превышают границ референсных значений нормы. У пациентов с циррозом печени необходимо определение синтетической функции печени (альбумин, холинэстераза, протромбиновый индекс) для суждения о тяжести процесса.

НАЖБП является диагнозом исключения, поэтому при впервые заподозренном диагнозе необходимо исключение нарушения обмена меди (болезнь Вильсона-Коновалова), железа (гемохроматоз), маркеров хронических вирусных гепатитов В и С. Нередко у пациентов с НАЖБП отмечается повышение ферритина (в среднем у 50% пациентов), а процент насыщения трансферина железом (НТЖ) повышен на 10%. Эти находки чаще обусловлены наличием синдрома перегрузки железом, но при значении НТЖ ≥ 45% необходимо проведение генетического тестирования для исключения наследственного гемохроматоза.

Чрезвычайно важным является исключение у пациента маркеров вирусного гепатита С, т.к. в этом случае вирусное поражение может быть причиной возникновения и прогрессирования НАЖБП, особенно при инфицировании 3 генотипом вируса.

При НАЖБП низкие титры антинуклеарных антител (ANA) или антител к гладкой мускулатуре (ASMA) выявляются в 23-36% случаев, что требует дифференциальной диагностики с аутоиммунными поражениями печени. При этом уровень сывороточных IgG у пациентов с НАЖБП, как правило, в пределах

нормы. Помимо комплексной оценки цитолитического синдрома в динамике этим пациентам для верификации диагноза необходимо проведение биопсии печени.

В рамках лабораторной диагностики НАЖБП целесообразно определение инсулинорезистентности для подтверждения генеза поражения печени в рамках метаболического синдрома. В клинической практике можно пользоваться следующими показателями:

- Уровень инсулина в плазме натощак. Значение показателя больше 18 мкЕд/мл расценивается как базальная гиперинсулинемия; одновременное выявление повышенного уровня С-пептида подтверждает полученный результат.
- Гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности: расчет показателя HOMA-IR – инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл) x глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)/22,5. Значение HOMA-IR > 2,27 указывает на инсулинорезистентность.
- Индекс Саго – отношение глюкозы (ммоль/л) к уровню инсулина натощак (мкЕд/мл). При инсулинорезистентности индекс < 0,33.

Инструментальная диагностика

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по изучению ожирения (2016 г.), УЗИ является методом выбора при скрининге НАЖБП (рис. 6). Широкое диагностическое применение УЗИ обусловлено доступностью метода, его широким распространением и невысокой стоимостью. УЗИ обладает достаточной степенью точности при диагностике НАЖБП, его чувствительность составляет 60-94%, а специфичность 66-97%. Однако у пациентов с морбидным ожирением (2-4 степень) чувствительность и специфичность метода снижаются.

Ультразвуковыми критериями, позволяющими заподозрить НАЖБП, являются:

- умеренное увеличение размеров печени;

- снижение эхогенности парехимы (так называемый эффект «яркой» печени);
- обеднение или отсутствие визуализации сосудистого рисунка;
- «затухание» ультразвукового луча.

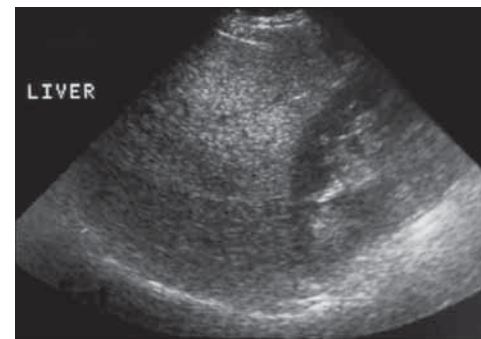
Рисунок 6.

Диагностический алгоритм при подозрении на НАЖБП (EASL-EASD-EASO, 2016)



Рисунок 7.

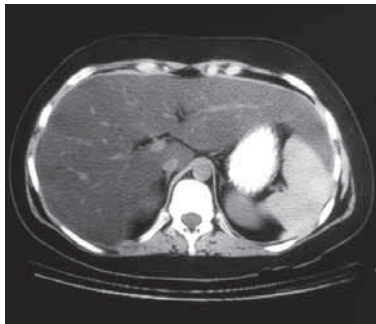
УЗИ органов брюшной полости пациента с НАЖБП (Torres D.M., Harrison S.A. 2015)



Помимо УЗИ в рамках диагностики НАЖБП среди визуализационных методов исследования используются КТ и МРТ (табл. 4). По данным различных авторов чувствительность КТ варьирует от 33 до 93% с позитивной предсказательной ценностью 62-76%. Проведение КТ с болюсным усилением повышает информативность исследования. У пациентов с НАЖБП интенсивность контрастирования печени ниже, чем селезенки, поэтому паренхима органа выглядит темнее, чем селезенка (рис. 8). При нативном исследовании (без контрастирования) плотность печени значительно ниже обычных показателей, вплоть до минусовых чисел в единицах HU (норма 50-70 HU).

Рисунок 8.

КТ пациента с НАЖБП (Torres D.M., Harrison S.A. 2015)



МРТ обладает большей чувствительностью, чем УЗИ органов брюшной полости, особенно при диагностике средневывраженного стеатоза печени. При проведении исследования в T1-взвешенном режиме у пациентов с НАЖБП определяется эффект «яркой печени» (рис. 9). МРТ имеет чувствительность 80% и специфичность 95% для выявления стеатоза печени умеренной и тяжелой степени и чувствительность 85% и специфичность 100% при определении легкого стеатоза. Однако данное исследование редко используется в клинике из-за дороговизны и длительности проведения. Внедрение режима МРТ с определением протонной плотности жировой фракции печени (PTFF, proton density fat-fraction), ха-

актерной для стеатоза, является одним из наиболее перспективных направлений совершенствования визуализационной диагностики НАЖБП.

Рисунок 9.

МРТ в T1-взвешенном режиме пациента с НАЖБП (Torres D.M., Harrison S.A. 2015)



В настоящее время в клиническую практику при диагностике НАЖБП постепенно интегрируется метод протонной магнитно-резонансной спектроскопии (МРС). Эта неинвазивная методика обладает большими преимуществами перед другими визуализационными методами исследования в диагностике стеатоза печени. МРС базируется на принципе определения сигналов протонного резонанса, характерных для запасов триглицеридов (ТГ) в гепатоцитах. В ходе верификационных исследований было выявлено, что уровень ТГ > 55,6 мг/г свидетельствует о наличии стеатоза печени.

Достаточно перспективным методом неинвазивной диагностики стеатоза у пациентов с НАЖБП является определение параметра контролируемого затухания ультразвуковой волны (CAP, controlled attenuation parameter). Данный метод привлекает тем, что одновременно можно измерить как степень стеатоза, так и фиброза печени, т.к. данная функция интегрирована в последнее поколение аппаратов непрямой эластометрии (Fibroscan). Технически методика заключается в определении затухания ультразвуковой волны датчиком «Probe-M» с частотой 3,5 МГц на глубине от 25 до 65 мм. Резуль-

таты исследования выражаются в цифровом значении в дБ/м и коррелируют со степенью стеатоза: S0 – нет стеатоза; S1 – минимальный стеатоз, менее 5% гепатоцитов со стеатозом; S2 – умеренный стеатоз, 6-32% гепатоцитов со стеатозом; S3 – выраженный стеатоз, 33-100% гепатоцитов со стеатозом. При чувствительности более 90%, отсчетные показатели CAP составляют 215 дБ/м для S \geq 1, 252 дБ/м для S \geq 2 и 296 дБ/м для S3. В совокупности с неинвазивностью метод имеет достаточные основания для широкого применения в рутинной практике. Согласно недавнему метаанализу Рu К. и соавт. (2019 г.) параметр контролируемого затухания ультразвуковой волны обладает высокой диагностической точностью при диагностике легкого стеатоза печени с чувствительностью 87% и специфичностью 91%. Однако точность метода снижается при увеличении тяжести стеатоза.

Таблица 4.

Неинвазивные методы визуализационной диагностики стеатоза печени у пациентов с НАЖБП

Метод	Чувствительность	Специфичность	Комментарии
УЗИ ОБП	60-94%	66-97%	Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO (2016 г.) – метод выбора при скрининге НАЖБП
КТ	33-93%	<60%	Малоинформативная методика
МРТ	80-85%	95-100%	Высокоинформативная методика
МР-спектроскопия	>85%	>95%	Высокоинформативная и малодоступная методика. Единственный метод, позволяющий неинвазивно оценить количество триглицеридов в печени
Параметр контролируемого затухания ультразвуковой волны (CAP)	76-87%	58-91%	Высокоинформативная методика при диагностике легкого и умеренного стеатоза печени

В связи с тем, что НАЖБП является прогрессирующим заболеванием, ассоциированным с формированием фиброза и цирроза печени, важной клиниче-

ской задачей является определение выраженности фибротических изменений печени у больных с рассматриваемой патологией. В настоящее время доступно несколько неинвазивных инструментальных методов диагностики фиброза печени, характеризующихся рядом положительных и отрицательных сторон (табл. 5).

Таблица 5.

Сравнительная характеристика инструментальных неинвазивных методов диагностики фиброза печени

	Непрямая эластометрия (транзиентная эластография)	Акустическая импульсно-волновая (ARFI) эластография	МР-эластография
Единицы измерения	kPa	м/с	kPa
Преимущества	Быстрое получение результата	Может быть интегрирована в УЗ-аппараты экспертного класса	Высокая точность у пациентов с ожирением
Недостатки	Высокий риск неудачи измерения у пациентов с ожирением Высокая стоимость оборудования	Высокий риск неудачи измерения у пациентов с ожирением	Очень высокая стоимость оборудования Исследование требует длительного времени

Непрямая эластометрия (транзиентная эластография) печени является относительно новой неинвазивной методикой, позволяющей быстро оценить степень выраженности фиброза печени, в том числе в динамике. Метод основан на свойстве механического колебания волн, которое распространяется с разной скоростью в средах с разной плотностью. При формировании участков фиброза плотность паренхимы печени повышается, что выражается в более высоких показателях эластичности в kPa (табл. 6). За 15 лет этот метод завоевал популярность во многих регионах мира, однако его применение при НАЖБП лимитировалось технической невозможностью проведения измерения у пациентов с морбидным ожирением. Так, у больных с ИМТ > 30 кг/м² частота неудач при проведении идентификации фиброза печени варьируется от 3 до 16%. Усо-

вершенствование данной методики с внедрением нового датчика «Probe XL» позволило преодолеть описанные выше ограничения метода. Непрямая эластометрия является достаточно точным методом определения степени фиброза печени, со средними показателями чувствительности и специфичности равными 70% и 84% соответственно. Чувствительность методики повышается при определении умеренного и выраженного фиброза, а также цирроза печени (F2-F4), превышая 90%.

Таблица 6.

Корреляция значений непрямой эластометрии с фиброзом печени по классификации METAVIR

Стадия фиброза печени по METAVIR	Стандартные значения, кПа	Скорректированные значения для НАЖБП/НАСГ, кПа (Bonder A, Afdhal N. 2014)
F0	1,5-5,8	<7,0
F1	5,9-7,2	
F2	7,3-9,5	≥7,5
F3	9,6-12,5	≤10
F4	>12,5	≥14

Альтернативными неинвазивными инструментальными методиками определения фиброза печени можно считать акустическую импульсно-волновую (ARFI) эластографию и магнитно-резонансную эластографию (МРЭ).

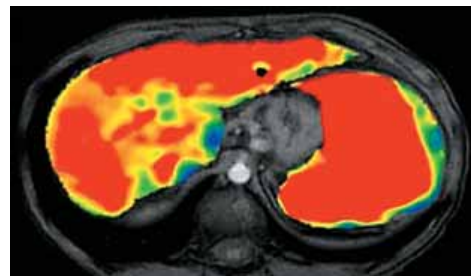
Преимуществом методики ARFI эластографии перед непрямой эластометрией является ее возможность интегрирования в конвенционную УЗ-систему экспертного класса с В-режимом. Ультразвуковой датчик продуцирует акустический импульс, который генерирует сдвиговые волны, которые распространяются в ткань печени. Скорость проникновения сдвиговых волн увеличивается с жесткостью ткани, и соответственно с тяжестью фиброза, и измеряется в метрах на секунду (м/сек). В исследовании на смешанной популяции пациентов с различными хроническими заболеваниями печени была продемонстрирована эквивалентная точность ARFI эластографии и непрямой эластометрии. У пациентов

с НАЖБП показана высокая диагностическая точность ARFI эластографии при диагностике 3-й и 4-й стадии фиброза (AUROC = 0,97).

МРЭ также основана на принципе индукции сдвиговой волны в ткань печени и последующей регистрации ее отражения с формированием цветной эластограммы. Эластограмма отражает скорость движения волны и эластичность ткани печени, измеряемую в кПа (рис. 10). Пилотное исследование МРЭ на смешанной популяции пациентов с различными хроническими заболеваниями печени показало высокую чувствительность (98%) и специфичность (99%) при определении фиброза в случае, если показатель эластичности превышает пороговое значение в 2,93 кПа. Отдельно стоит отметить, что МРЭ является высокочувствительной методикой для дифференциации различных стадий фиброза печени (чувствительность 85,4%, специфичность 88,4%).

Рисунок 10.

МР-эластография пациента с фиброзом печени F3 (Torres D.M., Harrison S.A. 2015)



Биопсия печени

В связи с тем, что НАЖБП – это, прежде всего, морфологические изменения в печени, то базисом диагностики, казалось бы, должна являться биопсия органа. Однако вопрос о необходимости проведения биопсии печени всем пациентам с НАЖБП продолжает обсуждаться. Ряд специалистов придерживается мнения, что биопсия печени является «золотым» стандартом диагностики НАЖБП, так как этот метод позволяет установить наличие стеатоза печени и дать

оценку воспалению, печеночно-клеточному повреждению и фиброзу. Тем не менее, важно отметить, что биоптат представлен лишь ограниченным участком паренхимы печени, а поэтому трактовка патоморфологических данных может быть достаточно условна.

Гистологически при НАЖБП наблюдается макро-везикулярный стеатоз, баллонная дистрофия гепатоцитов с лобулярным воспалением и возможным присутствием телец Маллори. Патоморфологические изменения в гепатоците на начальной стадии заболевания представляют собой интрацитоплазматическое накопление триглицеридов в виде небольших вакуолей (липосом). На более поздних стадиях размер вакуолей увеличивается, что приводит к смещению ядра клетки к периферии. При НАСГ воспалительная реакция определяется мононуклеарно-нейтрофильными внутريدольковыми инфильтратами (рис. 11). Баллонная дистрофия гепатоцитов и фиброз, как правило, преобладают в 3-й зоне печеночной дольки. Фиброз печени в ранней стадии – перипортальный и перисинусоидальный, который со временем трансформируется в «мостовидный» с образованием соединительнотканых септ. В случае исхода заболевания в цирроз печени баллонная дистрофия и стеатоз могут отсутствовать.

Для унификации различных патоморфологических маркеров НАЖБП были разработаны гистологические критерии. В клинической практике наиболее часто применяют индекс гистологической активности NAS (табл. 7). Количество баллов ≥ 5 , при наличии стеатоза и баллонной дистрофии гепатоцитов, принято считать достоверным диагностическим признаком НАСГ, однако у ряда пациентов возможно наличие НАСГ с более низким уровнем баллов по данной шкале. Фиброз печени гистологически оценивается отдельно с дискриминацией на различные подтипы (табл. 8). Для более точной гистологической оценки НАЖБП относительно недавно в практику была введена шкала гистологической активности SAF (табл. 9), представляющая собой дифференцированную гистологическую оценку стеатоза, активности воспаления и фиброза. При показателе 30

активности воспаления $A \geq 2$ баллов диагноз НАСГ становится достоверным.

Препятствием к широкому внедрению биопсии печени в клиническую практику является ее инвазивность, ассоциированная как с дискомфортом пациента, так и с потенциальной угрозой кровотечения (в силу особенностей кровоснабжения органа кровотечения могут быть достаточно обильны). Исходя из вышесказанного, биопсию печени следует рассматривать в трудных дифференциально-диагностических случаях как метод, дополняющий комплекс неинвазивных методов исследования.

Таблица 7.

Индекс гистологической активности NAS (2005 г.)

Гистологический признак	Баллы	Интерпретация
Стеатоз	0	< 5%
	1	5-33%
	2	34-66%
	3	>66%
Баллонная дистрофия	0	Отсутствует
	1	Небольшое количество гепатоцитов
	2	Большая часть гепатоцитов
Лобулярное воспаление	0	Отсутствует
	1	1-2 очага в поле зрения $\times 200$
	2	2-4 очагов поле зрения $\times 200$
	3	>4 очагов в поле зрения $\times 200$

Расчет активности (0-8 баллов):

0-2 балла: скорее всего не НАСГ

3-4 балла: промежуточный результат

5-8 баллов: скорее всего НАСГ

Таблица 8.

Гистологическая оценка фиброза печени при НАЖБП

Фиброз	Расшифровка
0	Отсутствует
1a	Слабовыраженный перисинусоидальный фиброз 3-й зоны
1b	Умеренный перисинусоидальный фиброз 3-й зоны
1c	Перипортальный / портальный фиброз
2	Перисинусоидальный и перипортальный / портальный фиброз
3	«Мостовидный» фиброз
4	Цирроз

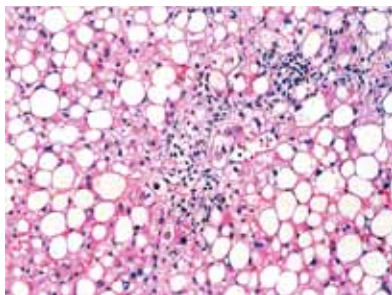
Таблица 9.

Шкала гистологической активности SAF (2012 г.)

Стеатоз (S)	
S0	<5%
S1	5-33%
S2	34-66%
S3	>67%
Активность воспаления (A)	
A0	Рассчитывается по сумме баллов баллонной дистрофии (0: нормальные гепатоциты; 1: кластеры гепатоцитов с признаками баллонной дистрофии; 2: кластеры гепатоцитов с увеличенными клетками (≥ 2 раза) с признаками баллонной дистрофии и лобулярного воспаления (0: нет; 1: ≤2 очагов в поле зрения ×20; 2: >2 очагов в поле зрения ×20).
A1	
A2	
A3 (≥ 3 баллов)	
Фиброз (F)	
F0	Отсутствует
F1	Слабовыраженный и умеренный перисинусоидальный фиброз 3-й зоны или портальный фиброз
F2	Перисинусоидальный и перипортальный фиброз без «мостиков»
F3	«Мостовидный» фиброз
F4	Цирроз

Рисунок 11.

Патоморфологическая картина НАСГ (окраска гематоксилин и эозин, увеличение ×100)



Клинические индексы для предиктивной оценки стеатоза и фиброза печени

В настоящее время для предиктивной неинвазивной диагностики стеатоза и фиброза печени у пациентов с НАЖБП было предложено множество тестов/индексов, основанных на моделях соотношения ру-

тинных клинических и лабораторных показателей пациента.

Для диагностики стеатоза был предложен тест NLFS (NAFLD liver fat score), который рассчитывается по формуле: $NLFS = -2,89 + 1,18 * \text{метаболический синдром (да = 1, нет = 0)} + 0,45 * \text{СД2 (да = 2, нет = 0)} + 0,15 * \text{инсулин (мЕд/л)} + 0,04 * \text{АСТ (Ед/л)} - 0,94 * \text{АСТ/АЛТ}$. В крупной когорте пациентов (470 человек) было показано, что значение $NLFS > -0,640$ свидетельствует в пользу НАЖБП с чувствительностью 86% и специфичностью 71% с точностью $AUROC = 0,86$. Другой моделью оценки стеатоза является индекс HIS (Hepatic steatosis index), рассчитываемый по формуле: $HIS = 8 * (\text{АЛТ} / \text{АСТ отношение}) + \text{ИМТ} + 2$ (если женщина) + 2 (если имеется сахарный диабет). Пороговое значение $HIS > 36,0$ свидетельствует в пользу наличия стеатоза печени у пациента с чувствительностью 93,1% и специфичностью 92,4% с точностью $AUROC = 0,812$. В недавнем клиническом исследовании при сравнении MPC с индексами NLFS и HIS была показана более низкая точность этих предиктивных моделей с показателем $AUROC = 0,70$ и $0,79$ соответственно.

Безусловно, данные индексы не могут заменить инструментальную диагностику стеатоза печени и биопсию, однако могут служить вспомогательными инструментами в трудных клинических ситуациях, а также в случае недавнего поступления пациента в стационар.

В рамках диагностики фиброза печени также было разработано несколько прогностических моделей, позволяющих произвести дискриминацию пациентов с выраженным фиброзом и циррозом (F3-F4). Наиболее известные индексы APRI, BARD, NFS и FIB-4 были валидированы на популяциях пациентов с НАЖБП, при этом наибольшая диагностическая точность при определении фиброза F3-F4 ($AUROC \geq 0,80$) была продемонстрирована последними тремя тестами (табл. 10).

Все эти простые тестовые модели для определения выраженного фиброза печени имеют хороший

показатель отрицательной прогностической ценности (NPV) и, следовательно, с достаточной вероятностью могут исключить выраженный фиброз у больных с НАЖБП, которые имеют низкие баллы по этим индексам. Тем не менее, показатель положительной прогностической ценности (PPV) для этих индексов является скромным (в пределах от 27 до 79%), поэтому для точной верификации фиброза печени у пациентов с высокими баллами необходимо проведение дополнительных исследований.

Таблица 10.

Индексы для оценки фиброза печени у пациентов с НАЖБП

Шкала	Показатели	Расчет	Интерпретация
APRI	АСТ Количество тромбоцитов	$\text{АСТ}/(\text{верхний предел нормы АСТ}) * 100 / \text{тромбоциты} (10^9/\text{л})$	Значение $>1,5$ свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,56 Значение $<0,3$ свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4
BARD	ИМТ АСТ/АЛТ СД 2-го типа	Сумма переменных: 1. ИМТ $\geq 28 = 1$ балл; 2. АСТ/АЛТ $\geq 0,8 = 2$ балла; 3. СД 2-го типа = 1 балл	Значение ≥ 2 свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,81 Значение 0-1 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4
NFS	Возраст Гипергликемия ИМТ Количество тромбоцитов Альбумин АСТ/АЛТ	$-1,675 + 0,037 * \text{возраст (лет)} + 0,094 * \text{ИМТ (кг/м}^2) + 1,13 * \text{гипергликемия или СД (да=1, нет=0)} + 0,99 * \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 * \text{тромбоциты} (\times 10^9/\text{л}) - 0,66 * \text{альбумин (г/дл)}$	Значение $>0,676$ свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,88 Значение $\leq 1,455$ свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4
FIB-4	Возраст АСТ АЛТ Количество тромбоцитов	$\text{Возраст} * \text{АСТ (Ед/л)} / \text{тромбоциты} (\times 10^9/\text{л}) * \sqrt{\text{АЛТ (Ед/л)}}$	Значение $>2,67$ свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0.80 Значение $<1,3$ свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4

Перспективные биологические маркеры

В последние несколько лет в медицине отметил-ся существенный прогресс в области разработки неинвазивных биологических маркеров, позволяющих

оценивать тяжесть некрвоспалительных процессов и фиброза печени у пациентов с НАЖБП.

Одним из наиболее изучаемых биомаркеров НАЖБП является адипонектин – гормон, вырабатываемый жировой тканью. Сывороточный уровень адипонектина у пациентов с ожирением, инсулино-резистентностью и сахарным диабетом 2-го типа ниже, чем у контрольных лиц (норма 9 мкг/мл для женщин и 6 мкг/мл для мужчин). В ходе ряда исследований на популяции пациентов с НАЖБП также была продемонстрирована сниженная сывороточная концентрация адипонектина, уровень которого коррелировал с тяжестью гистологической картины, в частности с некрвоспалением гепатоцитов. Исходя из вышесказанного, адипонектин рассматривается в качестве неинвазивного предиктора прогрессирования НАЖБП.

Как известно НАСГ ассоциирован с активизацией процесса апоптоза, ввиду чего определение сывороточных маркеров этого процесса гибели клеток может иметь перспективы в рамках дифференцировки обычного стеатоза печени от НАСГ. При апоптозе активированные каспазы расщепляют различные интрацеллюлярные субстраты в том числе и цитokerатин 18 (СК18) – главный промежуточный филамент гепатоцитов. Расщепленные фрагменты СК18 поступают в кровоток и могут быть детектированы методом иммуноферментного анализа с количественным определением антител М30. Антитела М30 избирательно распознают не-оэпитоп СК18 в его фрагментах, подвергшихся расщеплению каспазами. Клинические исследования, проведенные к настоящему времени, показали, что антитела М30 с достаточной точностью могут идентифицировать пациентов с НАСГ. Количество расщепленных фрагментов СК18 более 279 ЕД/л позволяет дифференцировать НАСГ с чувствительностью 71% и специфичностью 85%. Другой метод ИФА с количественным определением антител М65 позволяет определить как расщепленные, так и интактные фрагменты СК18. Методика показала

обнадеживающие результаты в пилотных исследованиях, однако необходимо их подтверждение в более крупных работах.

Неинвазивным биологическим маркером фиброза печени является гиалуроновая кислота (ГК) – несulfурированный гликозоамингликан, синтезируемый звездчатыми клетками печени. В исследовании на популяции детей с НАЖБП было продемонстрировано, что сывороточный показатель ГК ≥ 2100 нг/мл свидетельствует о значительном фиброзе печени (F2, F3, F4) с точностью AUROC = 0,95. Другим маркером фиброза печени является N-терминальный пептид проколлагена III (PIIINP) – продукт расщепления коллагена. В исследовании 172 пациентов с НАЖБП уровень PIIINP позволял довольно точно дифференцировать выраженность фиброза (AUROC 0,77-0,82 у пациентов с фиброзом F0-2 и AUROC 0,82-0,84 у пациентов с фиброзом F0-3). В настоящее время доступны коммерческие комплексные биохимические панели для диагностики фиброза печени, такие как ФиброТест и его аналоги. При НАЖБП данная панель демонстрирует умеренную диагностическую точность (AUROC 0,75-0,86 для фиброза F2-4 и 0,81-0,92 для фиброза F3-4).

Лечение

Диетотерапия и модификация образа жизни

С учетом того, что НАЖБП сопряжена с целым рядом метаболических нарушений, современная терапия должна быть комплексной, направленной на коррекцию всех звеньев, вовлеченных в патологический процесс. Тем не менее, на настоящий момент оптимальная терапия НАЖБП до сих пор не разработана. Большинство клинических исследований, завершающихся к настоящему времени, оценивающих эффективность различных лечебных протоколов, к сожалению, имеют небольшую выборку пациентов, гетерогенные критерии включения и конечные

точки, что затрудняет их сравнительный анализ и последующую систематизацию.

Крайне важным в аспекте лечения НАЖБП является тщательно собранный лекарственный анамнез. В случае если пациент принимает по показанию других специалистов потенциально гепатотоксичные средства, необходимо решить вопрос о замене этих лекарств на возможные аналоги, обладающие меньшим гепатотоксичным потенциалом.

Согласно современным рекомендациям, диетотерапия и коррекция образа жизни являются базисной лечебной тактикой для пациентов с НАЖБП. При этом согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASL–EASD–EASO) (2016 г.), у пациентов с изолированным стеатозом диетотерапия и увеличение физической активности являются основной терапевтической тактикой, не требующей назначения фармакотерапии.

Снижение массы тела

Снижение массы тела – это краеугольный камень лечения НАЖБП. Однако практикующие врачи хорошо знают, насколько трудно привести пациентов, страдающих НАЖБП, к мысли о необходимости изменения пищевого рациона, а также стойко сформированных пищевых привычек. Как правило, пациенты с избыточной массой тела крайне негативно относятся к самой мысли об отказе от высококалорийной пищи и расширении физической активности. Помимо этого, у пациентов, склонных к избыточной массе тела, как правило, выявляются те или иные расстройства пищевого поведения, требующие коррекции. Наиболее часто у пациентов с НАЖБП удается выделить следующие расстройства пищевого поведения: влечение к углеводам, синдром вечерней и ночной еды, синдром постоянной еды, пищевой гедонизм, а также синдром пищевых эксцессов. Трудность коррекции расстройств пище-

вого поведения заключается в том, что необходимо изменение пищевых привычек – определенных стереотипов, уже выработанных и закрепленных программ употребления пищи, которые «срабатывают» в стрессогенных условиях. В силу всего вышесказанного, существенную роль в попытках нормализации массы тела играет формирование мотивации пациента к похудению, которое занимает подчас от нескольких месяцев до нескольких лет и требует привлечения специалистов различных специальностей (диетолог, гастроэнтеролог, эндокринолог, медицинский психолог, врач ЛФК/физиотерапевт), работающих по единому алгоритму и по принципу преемственности.

Многочисленные исследования продемонстрировали, что снижение массы тела оказывает положительное влияние на течение НАЖБП. Метаанализ, объединивший результаты 8 рандомизированных исследований, продемонстрировал, что потеря веса на $\geq 5\%$ приводит к регрессу стеатоза печени, а снижение веса на $\geq 7\%$ необходимо для понижения индекса гистологической активности NAS. Недавно завершённое проспективное исследование на популяции пациентов с гистологически верифицированным НАСГ продемонстрировало, что среди пациентов, которые потеряли $\geq 10\%$ массы тела была отмечена значительно более высокая скорость регресса фиброза печени (63,2 против 9,1%, $p = 0,001$), которая не зависела от метода потери веса. Базируясь на результатах вышеупомянутых исследований, Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) рекомендует снижение массы тела на 3-5% для достижения регресса стеатоза и более выраженное снижение массы тела (7-10%) для редукции процессов некровоспаления в печени. В свою очередь, согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO у пациентов с избыточной массой тела или ожирением снижение массы тела на 7-10% является обязательным условием для клинически значимого регресса некровоспалительных изменений в печени.

Диетотерапия и ее структура

При достижении целевых значений снижения массы тела большинство диетических рекомендаций у пациентов с НАЖБП регламентируют целесообразность снижения калоража пищи на 500-1000 ккал в сочетании с увеличением регулярной физической нагрузки для достижения динамики снижения веса в 0,5-1 кг/нед. В рамках диетотерапии ожирения возможно применение диеты с низким содержанием жиров (<30% общей калорийности исходит от жиров), диеты с низким содержанием углеводов (<60 г углеводов в сутки), а также низкокалорийной диеты (800-1500 ккал/сут). Метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований не выявил достоверных различий в эффективности между этими тремя типами диет. Использование очень низкокалорийной диеты (<500 ккал/сут) не рекомендуется у пациентов с НАЖБП, т.к. активирует воспаление и фиброгенез в печени, несмотря на редукцию стеатоза.

Для пациентов с НАЖБП наиболее благоприятен средиземноморский тип питания: потребление большого количества фруктов (с учетом их калорийности и содержания простых углеводов), овощей, рыбы, ограничение потребления жирного «красного» мяса. Отечественные исследователи также подчеркивают важность увеличения доли пищевых волокон в рационе таких пациентов, что обусловлено их разнообразными, в том числе и метаболически значимыми эффектами. В настоящее время в современной диетологии в рамках терапии избыточной массы тела происходит смещение фокуса от роли соотношения нутриентов пищи и функциональных ингредиентов в сторону целой диеты и нормализации пищевого поведения. В первую очередь акцент делается на удовлетворяющих пациента порциях пищи, но с меньшей энергетической ценностью и при этом богатой нутриентами, что позволяет не только наиболее комфортно модифицировать рацион, но и придерживаться его длительное время. Учитывая негативную роль пищевой соли, фруктозы и насыщенных жиров у пациентов с НАЖБП, рекомендуется

ограничение их потребления. Примерный дневной рацион, рекомендуемый пациентам с НАЖБП, представлен в таблице 11*.

Таблица 11.

Вариант суточного рациона, рекомендуемый пациентам с НАЖБП

Прием пищи	Наименование продуктов и блюд
Завтрак	<u>Овсянка с фруктами и орехами</u> Овсяные хлопья (35 г) + 1 столовая ложка любых отрубей – накануне залить кефиром 2,5% жирности (100 мл) + добавить среднее тертое зеленое яблоко + 2 средние кураги (кусочками) + 10 г миндальных орехов Натуральный кофе
Первый промежуточный прием	<u>Бутерброд с цельно зерновым хлебом</u> Кусочек цельно зернового хлеба (25 г) + салатные листья (по вкусу) + сыр моцарелла (30 г) + ломтики свежего помидора (по вкусу) Чай
Обед	<u>Запеченная рыба с овощами и бурый рисом</u> Кусочек запеченной на гриле форели со специями и соком лимона (120-140 г) Запеченные на гриле овощи с 1 чайной ложкой оливкового масла (брокколи, цукини, перец, томат, баклажан) (180-200 г) Отварной бурый рис (35-50 г)
Второй промежуточный прием	<u>Творожно-ягодный салат</u> Творог 2% жирности 100-120 г + любые свежие ягоды, например, клубника, малина (100-150 г) + натуральный белый йогурт для заправки до 4,0% жира (1 столовая ложка) Натуральный кофе 200 мл
Ужин	<u>Салат из свежих овощей с сыром фета</u> Томат + огурец + листья рукколы + свежий перец + редис + белый рассольный сыр фета** кубиками (35 г) – заправить оливковым маслом (1 чайная ложка). Примерная порция салата – 250-300 г **перед подачей на стол замочить в молоке для удаления избыточного количества поваренной соли

* Представленный примерный рацион рассчитан для взрослого пациента с НАЖБП с умеренным избытком массы тела. Более точный вес и объем порций должен определяться для каждого пациента индивидуально

Регулярная физическая активность

Помимо диетотерапии пациентам с НАЖБП необходимо увеличение регулярной физической активности. Гиподинамия является фактором риска

развития ожирения, инсулинорезистентности, метаболического синдрома и НАЖБП. Больным НАЖБП показаны умеренные аэробные нагрузки длительностью 150-200 минут в неделю (ходьба в среднем темпе, плавание, езда на велосипеде). Регулярная физическая активность позволяет добиться редукции висцерального ожирения, уменьшения уровня триглицеридов и концентрации свободных жирных кислот в плазме крови, а также уменьшения инсулинорезистентности. Помимо аэробных, силовые тренировки также успешно позволяют добиться регресса массы тела и улучшения гистологической картины печени.

Наилучший эффект при терапии НАЖБП достигается при комбинировании гипокалорийной диеты с физическими упражнениями. Согласно результатам небольшого рандомизированного исследования, включившего в себя 31 пациента с НАСГ, при соблюдении в течение 4 недель гипокалорийной диеты, систематических аэробных физических упражнений (тренировки 3 раза в неделю, длительностью 45-60 минут каждая), у пациентов через год было выявлено значительное улучшение гистологической картины, а также снижение степени висцерального ожирения (на 12%), уменьшение уровня триглицеридов в печени (на 21%) и свободных жирных кислот в плазме крови.

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Актуальность включения в диетотерапию пациентов с НАЖБП омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) остается дискуссионной. На сегодняшний день еще не проведено проспективных работ в этом направлении, однако метаанализ 9 ретроспективных исследований (335 пациентов) показал, что добавление в рацион омега-3 ПНЖК способствует регрессии стеатоза печени, хотя гистологически подтвержденных данных к настоящему моменту получено не было. Тем не менее, в другом метаанализе, включившем 11 РКИ (39 044 пациентов), было продемонстрировано, что включение омега-3 ПНЖК

в рацион приводит к снижению общей смертности, в том числе и от неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Таким образом, в условиях отсутствия идеальной терапии включение в рацион омега-3 ПНЖК представляется значимым в рамках диетотерапии пациентов с НАЖБП.

Кофе

В крупных ретроспективных исследованиях было показано, что регулярное употребление кофе ведет к снижению риска развития фиброза печени у лиц с алкогольной болезнью печени и хроническим гепатитом С. Недавнее проспективное кросс-секционное исследование свидетельствует об аналогичном положительном эффекте у пациентов с НАЖБП. Более того, в последнем метаанализе было показано, что риск развития НАЖБП значительно ниже у лиц, регулярно употребляющих кофе (ОШ 0,71; 95% ДИ: 0,60-0,85). При употреблении других кофеинсодержащих продуктов и декофеинизированного кофе подобных закономерностей обнаружено не было.

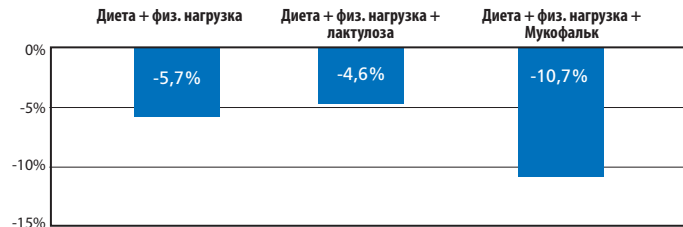
Пищевые волокна (псиллиум)

Практически все современные диеты, включая коммерческие, рекомендуют прием большого количества пищевых волокон (20-30 г в сутки). Однако важно отметить, что продукты, имеющие высокое содержание пищевых волокон, все равно содержат дополнительные калории за счет других компонентов, что требует углубленного учета калорийности рациона при составлении плана диетотерапии. В этой связи целесообразно применение псиллиума (Мукофальк) как оптимального волоконно-пищевой модификатора в программах снижения веса, т.к. этот препарат обладает минимальной калорийностью (0,1 ккал / 100 г) и на 100% состоит из мягких пищевых волокон. Важно отметить, что псиллиум характеризуется высокой способностью связывать воду. Так, 1 грамм псиллиума связывает 40 мл воды, а 1 пакетик Мукофалька связывает 150-200 мл воды.

При приеме псиллиума перед основными приемами пищи, он увеличивает время пребывания пищи в желудке, объем пищи и тем самым снижает калорийность питания, необходимого для поддержания пищевого комфорта. Другой механизм действия псиллиума при ожирении – адсорбция части жиров и холестерина из пищи. По данным НИИ диетологии и диетотерапии (г. Самара), включение в терапию пациентов с ожирением препарата Мукофальк потенцирует эффект снижения избыточной массы тела. Эти данные были подтверждены в работе Комиссаренко И.А. и соавт., показавшей тенденцию к регрессии ИМТ у пациентов с ожирением, принимающих псиллиум в течение 18 мес. Наиболее значимым, в среднем на 11,6% (с $32,7 \pm 1,9$ до $28,9 \pm 0,087$ кг/м²), и статистически достоверным уменьшение ИМТ было в группе больных, у которых он изначально составлял 30-34,9 кг/м². В нашем собственном исследовании включение псиллиума в дополнение к диете и физическим нагрузкам у больных с ожирением и НАЖБП приводило к более выраженному снижению массы тела у таких пациентов, тогда как включение в схему терапии препаратов лактулозы не давало подобного дополнительного эффекта (рис. 12).

Рисунок 12.

Относительное снижение массы тела через 6 месяцев терапии у пациентов с ожирением и НАЖБП (Маевская Е.А. и др., 2016)

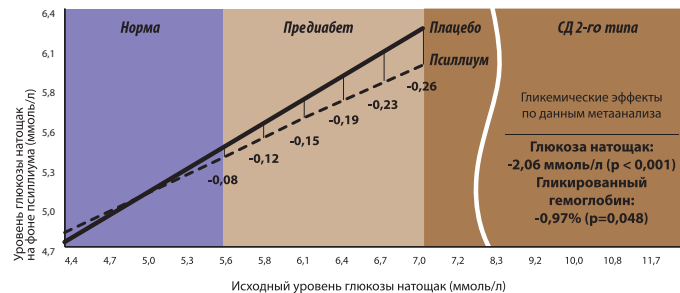


Терапия псиллиумом положительно влияет на углеводный обмен, что особенно актуально в рамках терапии пациентов с НАЖБП. Прием псиллиума уменьшает набор веса и увеличивает чувствительность к инсулину при СД 2-го типа и ожирении. Так,

в рандомизированном контролируемом исследовании назначение 10 г псиллиума в день (3 пакетика Мукофалька) в течение 8 недель приводило к достоверному снижению уровня глюкозы в крови на 11% по сравнению с плацебо. Более того, в недавно опубликованном метаанализе было продемонстрировано, что длительный прием псиллиума оказывает существенное положительное влияние на показатели уровня глюкозы натощак в среднем на 2,06 ммоль/л (-37,0 мг/дл; $p < 0,001$) и гликированного гемоглобина почти на 1% (-0,97% (-10,6 ммоль/моль); $p = 0,048$) у пациентов с СД 2-го типа (рис. 13). Аналогичная тенденция была выявлена и у лиц с предиабетом, хотя абсолютное снижение в этом случае было менее выражено. Важно отметить, что у лиц с эугликемией псиллиум не приводит к снижению уровня глюкозы.

Рисунок 13.

Влияние псиллиума на уровень глюкозы у лиц с эугликемией, предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа по данным метаанализа 35 исследований (Gibb R.D. et al. 2015)



Отдельно стоит отметить, что для Мукофалька свойственен эффект снижения уровня холестерина и его атерогенной фракции ЛПНП, если они исходно повышены. Механизм снижения холестерина в сыворотке крови и нормализации липидного обмена связан с адсорбцией в кишечнике жиров, желчных кислот и холестерина. При приеме Мукофалька в тонкой кишке гель-формирующая фракция псиллиума связывает желчные кислоты. В результате снижается их реабсорбция и увеличивается их экс-

креция с калом, что в свою очередь приводит к снижению уровня холестерина в крови.

Таким образом, согласно современным клиническим рекомендациям, диетотерапия и коррекция образа жизни являются базисной лечебной тактикой для пациентов с НАЖБП, вне зависимости от клинической формы заболевания. Снижение массы тела на 7-10% является облигатным условием для клинически значимого регресса некровоспалительных изменений в печени. Наилучший эффект при терапии НАЖБП достигается при комбинировании гипокалорийной диеты с физическими упражнениями (табл. 12).

Таблица 12.

Методы коррекции образа жизни и диеты в рамках терапии пациентов с НАЖБП: сводные данные

Методика	Рекомендации
Снижение массы тела	Снижение массы тела на 3-5% приводит к регрессу стеатоза печени Снижение массы тела на 7% и более приводит к понижению индекса гистологической активности NAS Снижение массы тела на 10% и более приводит к регрессу фиброза печени
Диета	Снижение калоража пищи на 500-1000 ккал Ограничение потребления пищевой соли, фруктозы и насыщенных жиров Наилучший эффект наблюдается при совмещении с физическими упражнениями
Повышение физической активности	Умеренные аэробные или анаэробные нагрузки длительностью не менее 150 минут в неделю приводят к регрессу стеатоза печени и уменьшению инсулинорезистентности
Применение омега-3 ПНЖК	Длительный курсовой прием приводит к регрессу стеатоза печени и снижению риска сердечно-сосудистых осложнений
Потребление кофе	Регулярное потребление приводит к снижению риска развития фиброза печени
Применение пищевых волокон (псиллиум)	Включение в диетотерапию приводит к регрессу массы тела, а также оказывает гипогликемическое и гипохолестеринемическое действие

Фармакотерапия

Согласно рекомендациям EASL-EASD-EASO, фармакотерапия должна назначаться пациентам с НАСГ, особенно лицам с выраженным фиброзом печени

(≥F2). В рекомендациях AASLD эта подгруппа пациентов также относится к приоритетной для назначения фармакотерапии. Пациентам с менее выраженной формой НАЖБП, однако наличием маркеров, способствующих прогрессии заболевания (сахарный диабет, метаболический синдром, устойчивое повышение АЛТ), также может потребоваться назначение фармакотерапии. Фармакотерапия НАЖБП должна быть направлена на коррекцию инсулинорезистентности, улучшение функции печени и снижение риска ассоциированных сердечно-сосудистых осложнений (табл. 13).

Таблица 13.

Фармакотерапия пациентов с НАЖБП: сводные данные

Метод лечения	Эффект	Комментарии
Пиоглитазон (30-45 мг/сутки)	Положительная гистологическая динамика при применении от 6 месяцев до 2 лет; уменьшение инсулинорезистентности	Неблагоприятный профиль безопасности при длительном приеме
Витамин E (800 мг/сутки)	Положительная гистологическая динамика при длительном приеме препарата	Необходимы дальнейшие исследования. Неблагоприятный профиль безопасности при длительном приеме
Урсодезоксихолевая кислота (15 мг/кг/сутки)	Улучшение функции печени; положительная гистологическая динамика; нормализация маркеров гликемического и липидного статуса	Наибольшая эффективность достигается при комбинированной терапии
Статины	Снижают риск сердечно-сосудистых осложнений и ассоциированной с ними смертности	Безопасны у пациентов с НАЖБП

С учетом того, что на сегодняшний день отсутствует медикаментозный стандарт лечения пациентов с НАЖБП, выбор препарата должен осуществляться с учетом имеющихся данных по эффективности (противовоспалительное/цитопротективное и антифибротическое действия) и безопасности использования. При этом, учитывая частое сочетание НАСГ с метаболическим синдромом и сахарным диабетом

2-го типа, у препарата должно быть нейтральное, а лучше – положительное влияние на углеводный или липидный обмена.

Инсулиносенситайзеры

Прямая взаимосвязь между гиперинсулинемией и развитием НАЖБП обуславливает целесообразность использования ряда гипогликемических средств, влияющих на инсулинорезистентность: бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (пиоглитазон).

В пилотных исследованиях было показано, что метформин снижает инсулинорезистентность, выраженность стеатоза печени и гепатомегалию у пациентов с НАЖБП. Однако отдаленные результаты терапии метформином при НАСГ оказались неудовлетворительными в отношении воспалительных и фибротических изменений в печени, и в настоящее время применение этого препарата в рамках лечения НАЖБП не рассматривается.

Применение пиоглитазона ассоциировано с целым спектром метаболических изменений у пациентов с НАЖБП, включая повышение чувствительности жировой, мышечной и печеночной тканей к инсулину, уменьшение уровня триглицеридов, повышение экспрессии транспортеров глюкозы. По данным нескольких РКИ, проведенных к настоящему времени, терапия пиоглитазоном у пациентов с НАЖБП в дозе 30-45 мг/сут приводила к регрессу синдрома цитолиза, стеатоза и инсулинорезистентности, а также приводила к нормализации гистологической картины по сравнению с плацебо. Недавно завершённое РКИ с периодом проспективного наблюдения 18 месяцев подтвердило стабильные отдаленные результаты терапии пиоглитазоном в дозе 45 мг/сут у пациентов с НАСГ, выражающиеся в нормализации гистологических маркеров заболевания. Тем не менее, стоит отметить, что при длительном применении данный препарат обладает субоптимальным профилем безопасности. Так, согласно метаанализу Alam F. et al. (2019 г.) прием пиоглитазона достоверно связан с увеличением массы тела (взвешенная разность средних (BPC)

2,06 кг, 95% ДИ: 1,11-3,01) и риском развития отеков (ОР 2,21, 95% ДИ: 1,48-3,31).

Витамин Е

Терапия витамином Е (800 мг/сутки) приводит к положительной динамике печеночных трансаминаз, а также положительно влияет на гистологическую картину у пациентов с НАСГ без сочетанного сахарного диабета. В одном из последних метаанализов, обобщивших результаты 2 РКИ, было показано, что терапия витамином Е у пациентов с НАСГ приводит к регрессу стеатоза (ВРС $-0,60$, 95% ДИ: от $-0,85$ до $-0,35$, $p < 0,0001$) лобулярного воспаления (ВРС $-0,40$, 95% ДИ: от $-0,61$ до $-0,20$, $p = 0,0001$) и баллонной дистрофии (ВРС $-0,30$, 95% ДИ: от $-0,54$ до $-0,07$, $p = 0,01$). Тем не менее, согласно последним американским рекомендациям (AASLD, 2018 г.), витамин Е в настоящее время не рекомендован для лечения НАСГ у пациентов с сахарным диабетом любого типа, НАСГ не подтвержденного биопсией и НАСГ на стадии цирроза или при криптогенном циррозе. Данная рекомендация вполне обоснована ввиду отсутствия крупных исследований, подтверждающих эффективность и безопасность применения витамина Е в перечисленных популяциях пациентов. Помимо этого, существуют литературные данные, демонстрирующие, что длительное применение витамина Е в высоких терапевтических дозах сопряжено с повышением риска развития геморрагического инсульта, рака простаты и общей летальности в популяции.

Урсодезоксихолевая кислота

С целью уменьшения степени повреждения печени и регресса иммуновоспалительного компонента в рамках терапии НАЖБП целесообразно использовать УДХК. УДХК – естественная гидрофильная нецитотоксичная желчная кислота, которая присутствует в норме в составе желчи и занимает 3-5% пула желчных кислот. Как компонент медвежьей желчи, УДХК применялась еще в древнем Китае для лечения заболеваний желудка, кишечника и печени. На сегодняшний день расшифрованы различные эффекты УДХК,

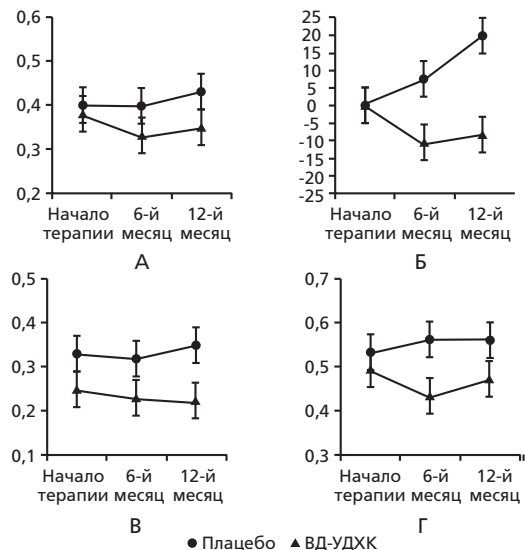
являющиеся базисом для применения данного препарата у пациентов с различными формами НАЖБП. УДХК обладает цитопротективным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим и антифибротическим эффектами.

Цитопротективный эффект определяется способностью УДХК встраиваться в фосфолипидный слой плазмолеммы, делая ее устойчивей по отношению к повреждающим факторам (гидрофобные желчные кислоты, токсические продукты метаболизма этанола). Антиапоптотический эффект УДХК связан с угнетением митохондриального пути апоптоза, за счет блокировки высвобождения митохондриального цитохрома С в цитозоль клетки и последующего образования апоптосомы. Иммуномодулирующее действие УДХК основано на снижении синтеза ряда провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6; TNF α , IFN γ). В ряде экспериментальных моделей были также установлены антиоксидантный и антифибротический эффект УДХК, однако более точные механизмы данных процессов продолжают обсуждаться.

На текущий момент УДХК обладает самой широкой доказательной базой при терапии НАСГ среди других гепатопротекторных препаратов. Систематический обзор 12 РКИ (7 исследований – монотерапия УДХК, 5 – комбинация с другими препаратами; всего 1160 пациентов) продемонстрировал, что монотерапия УДХК вела к улучшению функции печени в 5 исследованиях и уменьшала выраженность стеатоза и фиброза в двух. В свою очередь все 5 исследований, в которых оценивалась эффективность комбинации УДХК с другими препаратами, продемонстрировали существенное улучшение функциональных печеночных показателей, при этом в двух из них констатировано уменьшение стеатоза и некровоспаления по данным гистологии. Важно отметить, что применение высоких доз УДХК (28-30 мг/кг) при НАСГ способствует уменьшению прогрессирования фиброза печени в динамике (рис. 14). Таким образом, назначение гепатопротективной терапии с применением УДХК у пациентов с НАЖБП целесообразно в рамках

Рисунок 14.

Уменьшение прогрессирования фиброза печени по данным FibroTest у пациентов с НАСГ в динамике на фоне применения УДХК (Ratziu V., et al. 2011)



Изменения значений FibroTest во время терапии:

А – абсолютное среднее изменение; Б – относительное среднее изменение; В – абсолютное среднее изменение у пациентов с фиброзом на этапе отбора; Г – абсолютное среднее изменение у пациентов без фиброза на этапе отбора.

нормализации печеночных ферментов и в целях регресса фиброза. Помимо этого, последние мета-анализы Sánchez-García A. и соавт. (2018 г.), а также Simental-Mendía L.E. и соавт. (2019 г.) свидетельствуют, что использование УДХК достоверно способствует нормализации маркеров гликемического статуса (глюкоза, гликированный гемоглобин и инсулин) и снижению общего холестерина, что важно в рамках оптимальной модели лечения НАЖБП. Длительность терапии УДХК должна определяться изначальной степенью воспалительно-некротических и фиброзных изменений в печени (рис. 15). При этом в ряде клинических случаев применение УДХК оправдано и у пациентов на стадии стеатоза печени без цитолитического синдрома. В частности, такая тактика

обоснована при наличии сопутствующей билиарной дисфункции, билиарном сладже, а также для профилактики ЖКБ на этапе снижения веса (когда риск камнеобразования возрастает) (табл. 14).

Рисунок 15.

В каких случаях требуется назначить гепатопротективный препарат у пациентов с НАЖБП: общий подход

СТЕПЕНЬ ВОСПАЛЕНИЯ И НЕКРОЗА	ВЫСОКАЯ	<ul style="list-style-type: none"> Терапия до нормализации печеночных ферментов от 1 до 3 мес Для профилактики фиброза при наличии мет синдрома 6-12 мес и более 	Терапия до нормализации печеночных ферментов и регресса фиброза, длительно 6-12 мес. и более
	НИЗКАЯ	<ul style="list-style-type: none"> Наблюдение при отсутствии мет синдрома УДХК при сопутствующей билиарной патологии Возможно для профилактики фиброза при наличии мет синдрома 	Терапия с оценкой регресса фиброза, длительно 6-12 мес. и более
		F0-1-2	F3-4
СТЕПЕНЬ ФИБРОЗА			

К настоящему времени на фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в России, является референтный для Евросоюза, США и Российской Федерации препарат Урсофальк (Германия). Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. По данным исследований, применение Урсофалька обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и в печени, чем некоторые аналоги, произведенные в ЕС и Японии (рис. 16). Чем выше концентрация УДХК в печени и желчи, тем выше эффективность терапии: возможно применение меньших доз препарата, а также отмечается более быстрое наступление клинического эффекта. Преимущество в эффективности Урсофалька перед другими препаратами УДХК, представленными в Российской Федерации, было продемонстри-

Таблица 14.

Тактика применения УДХК при НАЖБП

Клиническая ситуация	Биомаркеры	Режим УДХК, комментарии
НАЖБП без цитолиза		
Простой стеатоз, нет мет. синдрома, нет фиброза, нет холестаза	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при УЗИ	Требуется только при сопутствующей билиарной дисфункции, билиарном сладже или для профилактики ЖКБ на этапе снижения веса Нет точек приложения препарата при жировой дистрофии без воспаления и фиброза УДХК улучшает реологию желчи, курсовое лечение 10 мг/кг на ночь – лечение сладжа 5 мг/кг на ночь – профилактика ЖКБ
Простой стеатоз на фоне мет. синдрома, нет фиброза, нет холестаза	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при УЗИ, СД ± АГ ± гиперхолестеринемия	Потенциальный антифибротический эффект Гипохолестеринемическое действие Лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении веса 10-15 мг/кг дробно в течение дня – профилактика фиброза 10 мг/кг на ночь – лечение сладжа 5 мг/кг на ночь – профилактика ЖКБ
НАЖБП с цитолизом/фиброзом		
НАСГ + мет. синдром, нет фиброза, нет холестаза	Исключение иных этиологических факторов, стеатоз печени при УЗИ, цитолиз, фиброз F0; СД ± АГ ± гиперхолестеринемия	Контроль цитолиза в составе комплексной терапии Потенциальный антифибротический эффект Гипохолестеринемическое действие Лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении веса 10-15 мг/кг дробно в течение дня – цитолиз + профилактика фиброза 10 мг/кг на ночь – лечение сладжа 5 мг/кг на ночь – профилактика ЖКБ
НАЖБП / НАСГ с любым фиброзом, особенно F3-F4 по METAVIR	-/- ± холестаза + Фиброз печени F1-F4 (эластография, фибротест, APRI и тп)	Контроль цитолиза/холестаза Доказанный антифибротический эффект Гипохолестеринемическое действие Лечение сладжа и профилактика ЖКБ при снижении веса 10-15 мг/кг дробно в течение дня – контроль/регресс фиброза – длительный прием: при сопутствующем сладже 2/3 суточной дозы принимать на ночь

Рисунок 16.

Концентрация УДХК в желчи при использовании биоэквивалентных препаратов различных производителей в дозе 15 мг/кг/сут (Лоранская И.Д., 2013)

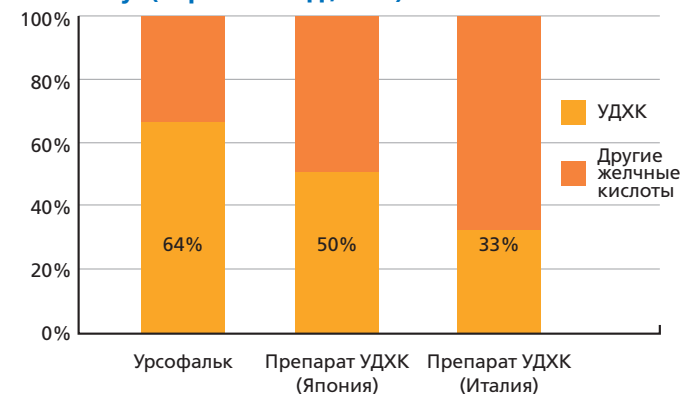
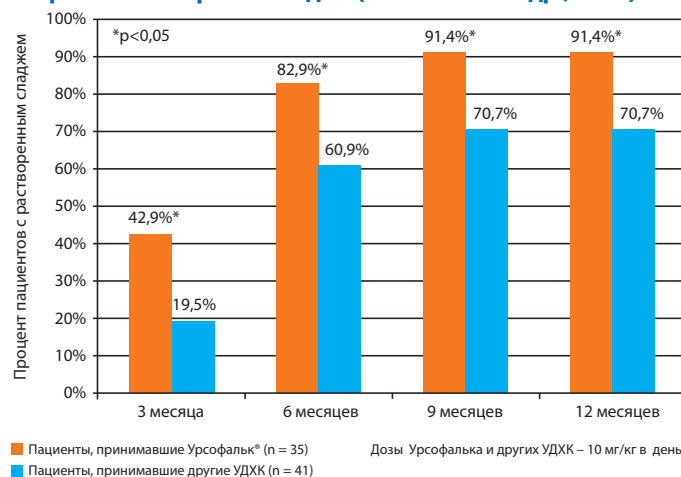


Рисунок 17.

Эффективность референтного препарата Урсофальк в растворении билиарного сладжа (Хлынов И.Б. и др., 2019)



ровано в недавнем исследовании, оценивающем динамику растворения билиарного сладжа. Так, спустя 3 месяца наблюдения эффективность элиминации сладжа при применении Урсофалька составила 43%, что было в два раза выше, чем при использо-

вании других препаратов УДХК со статистической значимостью. При этом достоверная разница в эффективности между препаратами сохранялась на протяжении всего времени наблюдения (до 12 месяцев включительно) (рис. 17).

Гиполипидемические препараты

Коррекция липидного профиля у пациентов с НАЖБП является важным звеном терапии, так как снижает риск развития сердечно-сосудистой патологии и ассоциированную с ней смертность. Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO и AASLD, статины могут быть использованы в рамках терапии НАЖБП для коррекции ассоциированной дислипидемии и снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При этом статины не оказывают положительного или отрицательного влияния на состояние печени.

Другое гиполипидемическое средство – эзетимиб – продемонстрировало обнадеживающие результаты в экспериментальных моделях НАЖБП, однако в клинических исследованиях были получены достаточно гетерогенные данные. Согласно метаанализу Nakade Y. и соавт. (2017 г.), обобщившему результаты 6 контролируемых исследований, терапия эзетемибом значительно снижала сывороточные уровни АСТ, АЛТ, ГГТП, а также приводила к регрессу стеатоза печени, однако не влияла на некровоспалительные процессы в печени и фиброз.

Другие препараты

В единичных исследованиях, преимущественно неконтролируемых, была показана умеренная эффективность цитопротекторных препаратов (эссенциальные фосфолипиды, адеметионин, силибилин, цинарин), однако убедительных данных о долгосрочном положительном влиянии этих веществ на течение и гистологическую картину НАЖБП и НАСГ в настоящее время не получено.

Бариатрическая хирургия

При неэффективности консервативных методов лечения ожирения (диетотерапия и физические на-

грузки) следует рассмотреть актуальность применения бариатрических хирургических вмешательств (резекция желудка с формированием анастомоза по Ру, бандажирование желудка, рукавная гастропластика, желудочное шунтирование (Sleeve), билиопанкреатическое шунтирование). В современной клинической практике данные методы уже достаточно изучены и продемонстрировали свою эффективность, однако остаются альтернативными и главным образом используются у лиц с морбидным ожирением (ИМТ >40 кг/м²). В рамках лечения НАЖБП применение бариатрических хирургических вмешательств положительно влияет на морфоструктурные компоненты заболевания, приводя к регрессу гистологических признаков НАСГ у 85% пациентов и фиброза печени у 34%. Последний метаанализ Fakhry T.K. и соавт. (2019 г.) в этом направлении, обобщивший результаты 21 исследования, продемонстрировал, что выполнение бариатрических операций у лиц с НАЖБП приводит к регрессу стеатоза у 88% пациентов (95% ДИ: 80-94), стеатогепатита – у 59% (95% ДИ: 38-78), а фиброза – у 30% (95% ДИ: 21-41).

Трансплантация печени

Согласно прогнозам в течение ближайшего десятилетия НАЖБП будет занимать первое место в структуре причинных факторов развития цирроза печени, опередив вирусный гепатит С и алкогольную болезнь печени. Соответственно эти лица будут кандидатами для проведения трансплантации печени. С учетом коморбидного фона у пациентов с НАЖБП уровень смертности в первый месяц после операции значительно превышает данный показатель при циррозах печени другой этиологии. Более того, у лиц с циррозом печени в исходе НАЖБП отмечается повышенный риск других осложнений трансплантации печени, таких как сепсис, отторжение трансплантата и развитие патологии со стороны сердечно-сосудистой системы.

В 2014 году был проведен большой систематический обзор и метаанализ результатов и исходов

трансплантации печени при НАСГ, в котором было продемонстрировано, что у пациентов с НАСГ достаточно высокий риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ОШ 1,65; 95% ДИ: 1,01-2,70; $p=0,05$) и сепсиса (ОШ 1,71; 95% ДИ: 1,17-2,50; $p=0,006$). Напротив, риск отторжения трансплантата у таких пациентов по сравнению с группой пациентов без НАСГ минимален (ОШ 0,21; 95% ДИ: 0,05-0,89; $p=0,03$). Следует отметить, что на приживаемость трансплантата влияет степень стеатоза печени донора. Установлено, что степень стеатоза должна составлять $<30\%$, в противном случае риск развития отторжения трансплантата уже на первом году достаточно высок. Вследствие этого обязательным условием является биопсия донорского материала.

Литература

1. Андреев Д., Маевская Е., Дичева Д., Кузнецова Е. Диетотерапия как приоритетная тактика лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Врач.* 2017; 7: 2-6.
2. Андреев Д.Н. Новые подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011; 8: 102-104.
3. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач.* 2017; 2: 12-18.
4. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор европейских рекомендаций 2016 года. *Consilium Medicum.* 2017; 8: 8-13.
5. Ардатская М.Д. Клиническое применение пищевых волокон: Методическое пособие. М.: 4 ТЕ Арт, 2010.
6. Баева Т.А., Андреев Д.Н., Миронова Е.М., Дичева Д.Т. Асцит: дифференциальная диагностика и лечение. *Справочник поликлинического врача.* 2016; 2: 28-30.
7. Бакулин И.Г., Абациева М.П. Неинвазивные методы в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация.* 2017; 20(2): 107-112.
8. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В. и др. Сахарный диабет и НАЖБП: грани сопряженности. *Терапевтический архив.* 2017; 89(2): 59-65.
9. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *КПГГ.* 2010; 1: 3-10.
10. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *РЖГК.* 2015; 6: 31-41.

11. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016; 2: 24-42.
12. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение (2010 г.).
13. Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени в современной клинической практике. *Справочник поликлинического врача.* 2016; 3: 29-32.
14. Лоранская И.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта. М., 2013.
15. Маев И., Дичева Д., Андреев Д., Пенкина Т. Урсодезоксихолевая кислота в терапии алкогольной болезни печени. *Врач.* 2012; 10: 52-55.
16. Маев И., Дичева Д., Лебедева Е., Андреев Д. Возможности терапии неалкогольного стеатогепатита. *Врач.* 2012; 5: 53-56.
17. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени. Пособие для врачей. М.: Форте принт. 2014.
18. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* 2012; 2: 36-39.
19. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гречко А.В., Пенкина Т.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник МВД.* 2012; 6: 35-40.
20. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Алкогольная болезнь печени с позиций современной медицины. М., 2017.
21. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени. М., 2017.
22. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Клиническая гепатология: алгоритмы диагностики и лечения. М., 2019.
23. Маев И.В., Гегель Н.В., Дичева Д.Т. и др. Расстройства пищевого поведения в свете клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium medicum.* 2016; 8: 59-63.
24. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum.* 2015; 8: 20-27.
25. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Ожирение и коморбидность: пособие для врачей. М., 2016.
26. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт.* 2013; 1: 37-51.
27. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. и др. Эффективность и переносимость урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой у больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатологии.* 2012; 2: 3-12.

28. Маевская Е.А., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом. *Лечащий врач*. 2016; 4: 117-123.
29. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. Пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт, 2011.
30. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Краснякова Е.А. Непрямая ультразвуковая эластография печени: от диагностики фиброза печени – к контролю над лечением. *Доказательная гастроэнтерология* 2013; 2: 31-37
31. Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2011; 2: 35-39.
32. Руководство по внутренней медицине. Под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. М., 2015.
33. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А., Лосева М.Э., Марченко О.Г. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. *Лечащий врач*. 2019; 4: 80-83.
34. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Маев И.В., Белый П.А., Андреев Д.Н. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
35. Abenavoli L, Masarone M, Peta V, et al. Insulin resistance and liver steatosis in chronic hepatitis C infection genotype 3. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 7; 20(41):15233-40.
36. Abu-Shanab A, Quigley EM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010; 7:691-701.
37. Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World J Hepatol*. 2015;7(11):1450-9.
38. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008; 135:1176-1184.
39. Alam F, Islam MA, Mohamed M, et al. Efficacy and Safety of Pioglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Sci Rep*. 2019; 9(1):5389.
40. Al-Busafi SA, Ghali P, Wong P, et al. The utility of Xenon-133 liver scan in the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Can J Gastroenterol*. 2012; 26:155-9.
41. AlShaalani R, Aljiffry M, Al-Busafi S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: Noninvasive methods of diagnosing hepatic steatosis. *Saudi J Gastroenterol*. 2015 Mar-Apr; 21(2):64-70.
42. Amaral JD, Viana RJ, Ramalho RM, et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *Journal of Lipid Research*. 2009; 50 (9): 1721-34.
43. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007; 45(4):846-54.
44. Aoyama T, Paik YH, Watanabe S, et al. Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in experimental liver fibrosis: GKT137831 as a novel potential therapeutic agent. *Hepatology*. 2012; 56(6):2316-27.
45. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 257:79-83.
46. Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L, et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol* 2012; 56:234-40.
47. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51:1972-8.
48. Bantel H, Ruck P, Gregor M, et al. Detection of elevated caspase activation and early apoptosis in liver diseases. *Eur J Cell Biol* 2001;80:230-9.
49. Bataller R, Sancho-Bru P, Gines P, et al. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II. *Gastroenterology* 2003;125:117-125.
50. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology* 2012; 56:1751-9.
51. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006; 355:2297-2307.
52. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. The burden of liver disease in Europe. A Review of available epidemiological data. *European Association for the Study of the Liver* 2013. *J Hepatol*. 2013; 58:593-608.
53. Bonder A, Afdhal N. Utilization of FibroScan in clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(2):372.
54. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2010;16:5286-5296.
55. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016; 65(8):1038-48.
56. Cacciapuoti F, Scognamiglio A, Palumbo R, et al. Silymarin in non alcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol*. 2013; 5:109-13.
57. Carey E, Carey WD. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? *Cleve Clin J Med*. 2010 Aug; 77(8):519-27.
58. Castera L, Foucher J, Bernard PH, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010; 51:828-35.
59. Castro AV, Kolka CM, Kim SP, Bergman RN. Obesity, insulin resistance and comorbidities ? Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58(6):600-9.
60. Chalasani N, Gorski JC, Asghar MS, et al. Hepatic cytochrome P450 2E1 activity in nondiabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003; 37:544-550.
61. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67(1):328-357.
62. Charlton MR, Burns JM, Pederson RA, et al. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011; 141:1249-1253.

63. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, et al. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002; 35:373-379.
64. Choudhury J, Sanyal AJ. Clinical aspects of fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2004; 24:349-362.
65. Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(36):8078-93.
66. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016; 165(5):305-15.
67. Dahl JJ, Pinton GF, Palmeri ML, et al. A parallel tracking method for acoustic radiation force impulse imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2007; 54:301-12.
68. Dai G, Liu P, Li X, et al. Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) susceptibility and severity: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(7):e14324.
69. Dajani A, AbuHammour A. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Where do we stand? an overview. *Saudi J Gastroenterol*. 2016; 22(2):91-105.
70. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB, et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004; 53:750-5.
71. de Lédinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. *Liver Int*. 2012; 32(6):911-8.
72. Dutkowski P, Schlegel A, Slankamenac K, et al. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk (BAR) score. 2012; 256(5):861-8.
73. Dvorak K, Stritesky J, Petryl J, et al. Use of non-invasive parameters of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in daily practice--an exploratory case-control study. *PLoS One*. 2014; 9(10):e111551.
74. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterol*. 2014; 5(3):211-218.
75. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64(6):1388-402.
76. Ebinuma, H., Saito, H., Komuta, M., Ojio, K., Wakabayashi, K., Usui, S. et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with FibroScan((R)). *J Gastroenterol*. 2011; 46: 1238-1248.
77. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015; 61(5):1547-54.
78. Fakhry TK, Mhaskar R, Schwitalla T, et al. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2019; 15(3):502-511.
79. Fan JG, Farrell GC. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in China. *J Hepatol*. 2009; 50:204-210.
80. Fan JG, Peng YD. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: Asian definitions and Asian studies. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007; 6:572-578.
81. Fang S, Suh JM, Reilly SM, et al. Intestinal FXR agonism promotes adipose tissue browning and reduces obesity and insulin resistance. *Nat Med*. 2015; 21(2):159-65.
82. Feldstein AE, Canbay A, Angulo P, et al. Hepatocyte apoptosis and fas expression are prominent features of human nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2003; 125:437-43.
83. Feldstein AE, Wieckowska A, Lopez AR, et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study. *Hepatology* 2009; 50:1072-78.
84. Fierbinteanu-Braticevici C, Dina I, Petrisor A, et al. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2010; 16:4784-4791.
85. Finelli C, Tarantino G. What is the role of adiponectin in obesity related non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastroenterol*. 2013;19:802-812.
86. Fischer MH, YuN, Gray GR. et al. The gel-forming polysaccharide of psyllium husk (*Plantago ovata* Forsk). *Carbohydr. Res*. 2004; 339 (11): 2009-2017.
87. Freedman ND, Everhart JE, Lindsay KL, et al. Coffee intake is associated with lower rates of liver disease progression in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009; 50: 5,1360-1369.
88. Friedman S, Sanyal A, Goodman Z, et al. Efficacy and safety study of cenicriviroc for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis in adult subjects with liver fibrosis: CENTAUR Phase 2b study design. *Contemp Clin Trials*. 2016; 47:356-65.
89. Giacosa A, Rondanelli M. The right fiber for the right disease: an update on the psyllium seed husk and the metabolic syndrome. *J. Clin. Gastroenterol*. 2010; 44 (Suppl 1): S58-60.
90. Gonciarz Z, Besser P, Lelek E, et al. Randomised placebo-controlled doubleblind trial on essential phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. *Med Chir Dig*. 1988; 17(1): 61-5.
91. Hallsworth K, Fattakova G, Hollingsworth KG, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in nonalcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut*. 2011; 60:1278-1283.
92. Hannah WN Jr, Harrison SA. Lifestyle and Dietary Interventions in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci*. 2016; 61(5):1365-74.
93. Harmon RC, Tiniakos DG, Argo CK. Inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011; 5:189-200.
94. Harrison SA, Brunt EM, Fecht WJ, et al. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized prospective trial. *Hepatology*. 2009; 49:80-86.
95. Harrison SA, Torgenson S, Hayashi P, et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98:2485-2490.
96. Harrison SA, Oliver, D, Arnold, HL, et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008; 57:1441-1447.
97. Hashimoto, E, Tokushigie, K. Prevalence, gender, ethnic variation, and prognosis of NASH. *J Gastroenterol*. 2011; 46:63-69.
98. Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB, et al. Metformin in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44:853-860.

99. Houghton D, Thoma C, Hallsworth K. et al. Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15(1):96-102.
100. Ilan Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in non-alcoholic steatohepatitis *World J. Gastroenterol.* 2012; 18: 2609-2618.
101. Ismail I, Keating SE, Baker MK, Johnson NA. A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. *Obes Rev.* 2012; 13(1):68-91.
102. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2016; 61(8):2389-2396.
103. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology.* 2009; 50:1105-1112.
104. Joka D, Wahl K, Moeller S, et al. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2012; 55:455-64.
105. Kahl S, Straßburger K, Nowotny B, et al. Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance. *PLoS One.* 2014; 9(4):e94059.
106. Kapuria D, Takyar VK, Etzion O, et al. Association of Hepatic Steatosis With Subclinical Atherosclerosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatol Commun.* 2018; 2(8):873-883.
107. Klatsky AL, Armstrong MA. Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis. *Am J Epidemiol.* 1992; 136:1248-1257.
108. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005; 41:1313-21.
109. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology* 2009; 137:865-72.
110. Lassailly G., Caiazzo R., Buob D., et al. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology.* 2015; 149: 377-388.
111. Laurent A, Nicco C, Tran Van Nhieu J, et al. Pivotal role of superoxide anion and beneficial effect of antioxidant molecules in murine steatohepatitis. *Hepatology.* 2004; 39:1277-1285.
112. Law K, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis.* 2010; 14:591-604.
113. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol.* 2013; 178:38-45.
114. Lee JH, Kim D, Kim HJ, et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis.* 2010; 42(7):503-8.
115. Lefebvre E, Gottwald M, Lasseter K, et al. Pharmacokinetics, Safety, and CCR2/CCR5 Antagonist Activity of Cenicriviroc in Participants With Mild or Moderate Hepatic Impairment. *Clin Transl Sci.* 2016; 9(3):139-48.
116. Li L, Liu DW, Yan HY, et al. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev.* 2016; 17(6):510-9.
117. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009; 301:39-51.
118. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat. Commun.* 2014; 5:4309.
119. Loeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E, et al. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol.* 2008; 7(4):350-7.
120. Loomba R, Sirlin CB, Ang B, et al. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial). *Hepatology.* 2015; 61(4):1239-50.
121. Lu FB, Hu ED, Xu LM, et al. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 12(5):491-502.
122. Lukivskaya O, Zavadnik L, Knas M, Buko V. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis. *Advances in Medical Sciences.* 2006; 51: 54-59.
123. Macarini L, Stoppino LP. Radiologic Assessment of Liver Fibrosis – Present and Future. In.: *Practical Management of Chronic Viral Hepatitis*, ed. by Gaetano Serviddio. InTech, 2013.
124. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J. Hepatology.* 2013; 58:1007-1019.
125. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla VM. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2017; 11 Suppl 1:S209-S216.
126. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37:917-23.
127. Marik PE, Varon J. Omega-3 supplements and the risk of cardiovascular events: A systematic review. *Clin Card.* 2009; 32:365-372.
128. Marlett J.A., Fischer M.H. The active fraction of psyllium seed husk. *Proc. Nutr. Soc.* 2003; 62 (1): 207-209.
129. Mas N, Tasci I, Comert B, et al. Ursodeoxycholic acid treatment improves hepatocyte ultrastructure in rat liver fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2008 21; 14(7):1108-11.
130. Mazhar SM, Shiehmorteza M, Sirlin CB. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7:135-40.
131. McPherson S, Anstee QM, Henderson E, et al. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25:652-8.
132. McPherson S, Stewart SF, Henderson E, et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; 59:1265-9.
133. Miele L, Valenza V, la Torre G, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009, 49, 1877-1887.

134. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142:37-46.
135. Musso G, Gambino R, Biroli G, et al. Hypoadiponectinemia predicts the severity of hepatic fibrosis and pancreatic Beta-cell dysfunction in nondiabetic nonobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100:2438-2446.
136. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012; 55: 199-208.
137. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20:23-28.
138. Nakade Y, Murotani K, Inoue T, et al. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology Res.* 2017; 47(13):1417-1428.
139. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385(9972):956-65.
140. Nobili V, Alisi A, Torre G, et al. Hyaluronic acid predicts hepatic fibrosis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Transl Res.* 2010; 156(4):229-34.
141. Nozaki Y, Fujita K, Yoneda M, et al. Long-term combination therapy of ezetimibe and acarbose for nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2009; 51:548-556.
142. Oh H, Jun DW, Saeed WK, Nguyen MH. Non-alcoholic fatty liver diseases: update on the challenge of diagnosis and treatment. *Clin Mol Hepatol.* 2016; 22(3):327-335.
143. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, et al. Fructose consumption as a risk factor for nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2008; 48:993-999.
144. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC, et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011; 55:666-72.
145. Park H, Shima T, Yamaguchi K, et al. Efficacy of long-term ezetimibe therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol.* 2011; 46:101-107.
146. Park S, Jeon, WK, Kim, SH, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease among Korean adults. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 21:138-143.
147. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, et al. Omega-3 supplementation and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2012; 56:944-951.
148. Parnell JA, Raman M, Rioux K, Reimer RA. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. *Liver Int.* 2012; 32: 701-711.
149. Paschos P, Tziomalos K. Nonalcoholic fatty liver disease and the renin-angiotensin system: implications for treatment. *World J Hepatol* 2012; 4:327-31.
150. Permutt Z, Le TA, Peterson MR, Seki E, et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease - MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36:22-29.
151. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism.* 2019 Mar; 92:82-97.
152. Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG, et al. Serum total adiponectin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2011; 60:313-326.
153. Povero D, Feldstein AE. Novel Molecular Mechanisms in the Development of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Diabetes Metab J.* 2016; 40:1-11.
154. Pu K, Wang Y, Bai S, et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2019; 19(1):51.
155. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011; 54(5):1011-9.
156. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology.* 2008; 135:100-110.
157. Ratziu V, Harrison SA, Franque SM, et al. An international, phase 2 randomized controlled trial of the dual PPAR α - δ agonist GFT505 in adult patients with NASH. *Hepatology.* 2015; 62(Suppl 1):262A-263A.
158. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006; 6:6.
159. Romanelli RG, Caligiuri A, Carloni Vet al. Effect of pentoxifylline on the degradation of procollagen type I produced by human hepatic stellate cells in response to transforming growth factor-beta 1. *Br J Pharmacol.* 1997; 122(6):1047-54.
160. Rustogi R, Horowitz J, Harmath C, Wang Y, Chalian H, Ganger DR, Chen ZE, Bolster BD, Shah S, Miller FH. Accuracy of MR elastography and anatomic MR imaging features in the diagnosis of severe hepatic fibrosis and cirrhosis. *J Magn Reson Imaging.* 2012; 35:1356-1364.
161. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002; 123:745-750.
162. Said A, Akhter A. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Pharmacologic Agents in Non-alcoholic Steatohepatitis. *Ann Hepatol.* 2017 Jul-Aug; 16(4):538-547.
163. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendía M, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2018; 135:144-149.
164. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29:1705-13.

165. Sanyal A, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: Association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*. 2001; 12:1183-1192.
166. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43:682-9.
167. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis *N Engl J Med*. 2010; 362(18):1675-85.
168. Schurks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T: Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010; 341:c5702.
169. Seki E, Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: rosstalk between the liver and gut. *J. Physiol*. 2012; 590: 447-458.
170. Setiawan VW, Stram DO, Porcel J, et al. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. *Hepatology*. 2016; 64(6):1969-1977.
171. Shah AG, Lydecker A, Murray K, et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7(10):1104-12.
172. Shanab AA, Scully P, Crosbie O, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: Association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin. *Dig. Dis. Sci*. 2011; 56, 1524-1534.
173. Shen J, Goyal A, Sperling L. The emerging epidemic of obesity, diabetes, and the metabolic syndrome in china. *Cardiol Res Pract*. 2012; 2012:178675.
174. Shi Y, Wang Q, Sun Y, et al. The Prevalence of Lean/Nonobese Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol*. 2019 Oct 22.
175. Simental-Mendía LE, Simental-Mendía M, Sánchez-García A, et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019; 18(1):88.
176. Solga S.F., Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. *J. Hepatol*. 2003; 38: 681-687.
177. Solhi H, Ghahremani R, Kazemifar AM, Hoseini Yazdi Z. Silymarin in treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A randomized clinical trial. *Caspian J Intern Med*. 2014; 5:9-12.
178. Speliotes EK, Butler JL, Palmer CD, Voight BF. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease. *Hepatology*. 2010; 52(3):904-12.
179. Spitzer AL, Lao OB, Dick AA. et al. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transpl*. 2010; 16(7):874-84.
180. Staels B, Rubenstrunk A, Noel B, et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2013; 58(6):1941-52.
181. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol*. 2018; 53(3):362-376.
182. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, et al. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005 Feb; 288(2):E462-8.
183. Tahan V, Canbakan B, Balci H, et al. Serum gamma-glutamyltranspeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk. *Hepato-gastroenterology*. 2008; 55(85):1433-8.
184. Tamimi TI, Elgouhari HM, Alkhoury N, et al. An apoptosis panel for non-alcoholic steatohepatitis diagnosis. *J Hepatol* 2011; 54:1224-9.
185. Tanwar S, Trembling PM, Guha IN, et al. Validation of terminal peptide of procollagen III for the detection and assessment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2013; 57:103-11.
186. Teixeira G, Szyndralewicz C, Molango S, et al. Therapeutic potential of NADPH oxidase 1/4 inhibitors. *Br J Pharmacol*. 2016. [Epub ahead of print].
187. Torres D.M., Harrison S.A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. – 10 th ed. 2015.
188. Van Wagner LB, Koppe SW, Brunt EM, et al. Pentoxifylline for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: A randomized controlled trial. *Ann Hepatol*. 2011; 10:277-286.
189. Vega GL, Grundy SM. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio. *J Obes*. 2013; 2013:409679.
190. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 34: 274-285.
191. Wang X, Li J, Riaz DR, et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(3):394-402.
192. Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents 1998-1994 to 2007-2001. *J Pediatr*. 2013; 162:496-500.
193. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tararanni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:1930-1935.
194. Wijarnpreecha K, Lou S, Waththanasuntorn K. et al. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019 Sep 16.
195. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Ungprasert P. Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017; 29(2):e8-e12.
196. Wong VW, Chu WC, Wong GL, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut*. 2012; 61(3):409-15.
197. Wong VW, Wong GL, Choi PC, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut* 2010; 59:969-74.

198. Wongjarupong N, Assavapongpaiboon B, Susantitaphong P, et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017; 17(1):149.
199. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13:140.
200. Yalamanchili K, Saadeh S, Klintman GB, et al. Nonalcoholic fatty liver disease after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis or nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Transplant.* 2010; 16:431-439.
201. Yayla Ç, Yayla KG, Karanfil M, et al. The Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Diseases. *Angiology.* 2020; 71(1):87.
202. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(10):1207-1213.e2.
203. Yoneda M, Suzuki K, Kato S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology* 2010; 256:640-7.
204. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008; 40: 371-8.
205. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15(1):11-20.
206. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019; 71(4):793-801.
207. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64(1):73-84.
208. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019; 70(3):531-544.
209. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: A randomized placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2011; 54:1610-1619.
210. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazoswky E, et al. A double-blind randomized placebo controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4:639-644.
211. Zelber-Sagi S, Salomone F, Webb M., et al. Coffee consumption and nonalcoholic fatty liver onset: a prospective study in the general population. *Transl Res.* 2015; 165(3):428-36.
212. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, et al. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(7):2347-53.

И.В. Маев, Д.Н. Андреев, Ю.А. Кучерявый,
Д.Т. Дичева, Е.И. Кузнецова

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ С ПОЗИЦИЙ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ

Сдано в набор 27.12.2019.

Подписано в печать 18.01.2020.

Формат 60x90^{1/16}. Бумага мелованная, 115 г.

Гарнитура FreeSet. Печать офсетная.

Тираж 10 000 экз. Заказ ДФЗ07.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

