Клинические рекомендации

Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых (проект)

МКБ 10: **К75.8, К76.0**

Возрастная группа: взрослые

Год утверждения: **2023**

Разработчик:
Российское общество по изучению печени

Со-разработчики:
Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний
Российская Ассоциация Эндокринологов
Российское научное медицинское общество терапевтов
Национальное общество профилактической кардиологии
Российская Ассоциация Геронтологов и Гериатров
Российская гастроэнтерологическая ассоциация

Список сокращений

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 5

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 5

1.2 Этиология и патогенез 5

1.3 Эпидемиология 111

1.4 Кодирование по МКБ 10 3

1.5 Классификация 133

1.6 Клиническая картина заболевания 14

2. Диагностика 14

2.1 Жалобы и анамнез 15

2.2 Физикальное обследование 15

2.3 Лабораторные диагностические исследования 15

2.4 Инструментальные диагностические исследования 1919

2.5 Иные диагностические исследования 19

3. Лечение 25

3.1 Немедикаментозная терапия НАЖБП 26

3.1.1 Физические упражнения 26

3.1.2 Диета 26

3.2 Медикаментозная терапия НАЖБП 28

3.3 Лечение НАЖБП и ассоциированных состояний 254

3.3.1 Лечение НАЖБП в сочетании с нарушениями углеводного обмена 34

3.3.2 Лечение НАЖБП в сочетании с ожирением 37

3.3.3 Лечение НАЖБП в сочетании с дислипидемией и атеросклерозом 39

3.3.4 Лечение НАЖБП в сочетании с хронической болезнью почек 40

3.4 Хирургическое лечение .....

4. Реабилитация 41

5. Профилактика 42

5.1 Профилактика гепатоцеллюлярного рака 42

5.2 Профилактика ассоциированных с НАЖБП состояний 42

5.3 Диспансерное наблюдение 44

6. Организация оказания медицинской помощи 44

7. Дополнительная информация 44

Критерии оценки качества медицинской помощи 44

Список литературы 4545

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 68

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 69

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата 72

Приложение Б. Алгоритмы действий врача 73

Приложение В. Информация для пациента 74

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 74

Список сокращений

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспартатаминотрансфераза

ГГТ -гаммаглутаминтранспептидаза

ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид-1

ГЦР – гепатоцеллюлярный рак

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ЛПВП –липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности

МетС – метаболический синдром

МРТ – магниторезонансная томография

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ - неалкогольный стеатогепатит

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НГЛТ-2 - натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа

ПОЛ – перекисное окисление липидов

СД – сахарный диабет

СЖК - свободные жирные кислоты

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

УДХК – урсодезоксихолевая кислота

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦП – цирроз печени

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – состояние, при котором более 5% гепатоцитов аккумулирует жир, что происходит в отсутствие чрезмерного употребления алкоголя.

Выделяют несколько типов НАЖБП: 1) простой стеатоз – доброкачественное состояние, при котором отсутствует воспаление, нет прогрессирования патологического процесса в печени, но, согласно последним данным, стеатоз – самостоятельный фактор риска развития ССЗ и их осложнений; 2) неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который, помимо стеатоза, характеризуется лобулярным воспалением, баллонной дегенерацией и фиброзом с риском прогрессирования в ЦП и развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) [1].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Ранее патогенез НАЖБП был представлен как теория «двух ударов» [2]. Предполагалось, что «первый удар» характеризуется увеличением содержания жира в печени и развитием стеатоза. Далее возникает митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс, стимуляция продукции провоспалительных цитокинов, приводящие к развитию НАСГ и прогрессирующего фиброза. В настоящее время существует понятие мультифакторного патогенеза, включающее различные параллельные процессы, такие как инсулинорезистентность (ИР), липотоксичность, воспаление, дисбаланс цитокинов и адипокинов, активация иннантного иммунитета и микробиоты, воздействие экологических и генетических факторов [3, 4, 5]. Одним из ключевых моментов НАЖБП является нарушение состояния системного энергетического баланса, характеризующееся избытком субстратов, преимущественно углеводов и жирных кислот. Основные источники, откуда доставляются свободные (неэстерифицированные) жирные кислоты (СЖК) в печень: адипоциты (примерно 60%, т. е. имеет место повышенное высвобождение СЖК), липогенез de novo (около 26%, т.е. конверсия углеводов в жиры в печени) и избыточное потребление жиров в пищу (около 14%) [6, 7].

Инсулинорезистентность

ИР и НАЖБП тесно связаны [8, 9]. ИР характеризуется снижением чувствительности периферических тканей (мышц, жировой ткани, печени) к инсулину. На уровне адипоцитов метаболическая дисрегуляция из-за нарушения передачи сигналов инсулина приводит к избыточному липолизу триглицеридов (ТГ) и высвобождению СЖК в кровоток. Связанные с альбумином СЖК доставляются в печень. Поглощение гепатоцитами СЖК опосредуется транспортными белками жирных кислот, CD36, кавеолинами и, в меньшей степени, пассивной диффузией [10]. Кроме того, в гепатоцитах пациентов с НАЖБП из глюкозы и фруктозы происходит и усиливается липогенез de novo [11]. В отличие от глюкозы, вовлечение метаболитов фруктозы в липогенез de novo не регулируется гликолизом [12]. Это подтверждается эпидемиологическими исследованиями, которые показывают корреляцию между высокоуглеводной диетой и НАЖБП. Высокое содержание сахарозы и фруктозы в пище – фактор риска развития НАЖБП. Излишнее потребление углеводов и, как следствие, повышенный уровень глюкозы в крови оказывают пагубное воздействие на клетки. Этот феномен называют глюкотоксичностью. Данная концепция неразрывно связана с ИР в печени, что проявляется повышением глюконеогенеза и снижением гликогенеза, приводящими к гипергликемии [13, 14, 15], более того, гепатоциты могут секретировать дипептидилпептидазу-4 (ДПП-4), которая способствует воспалению жировой ткани и ИР [16].

Стеатоз печени и липотоксичность

Условно эндогенные липиды делят на токсичные и нейтральные. Пример токсичных липидов – СЖК, пример нейтральных – ТГ. СЖК в печени должны либо подвергнуться митохондриальному бета-окислению, либо быть эстерифицированными с образованием ТГ. Образование ТГ, по-видимому, служит адаптивным механизмом защиты печени от токсичных липидов. Избыток ТГ не обладает повреждающим действием на печень в отличие от избытка СЖК [17]. ТГ могут экспортироваться из печени в виде частиц ЛПОНП или сохраняться в виде липидных капель. Но липолиз этих капель вновь высвобождает СЖК обратно в печеночный пул. Регуляция этой метаболической стадии имеет важное значение в патогенезе НАСГ [6]. Среди накапливающихся в печени жирных кислот насыщенные (пальмитиновая, стеариновая) преобладают над мононенасыщенными и полиненасыщенными, что имеет ассоциацию с прогрессированием заболевания печени. Другими липотоксическими видами липидов служат диацилглицерины, церамиды, лизофофатидилхолин и свободный холестерин [18, 19].

Недавнее исследование показало, что диета, обогащенная насыщенными жирами, более вредна в аспекте повышения внутрипеченочного содержания ТГ, чем диета,

обогащенная свободными сахарами у мужчин с избыточным весом. Этот факт подтверждает преобладающую роль липотоксичности в патогенезе НАЖБП [20]. На молекулярном уровне липотоксичность приводит к стрессу эндоплазматического ретикулума, лизосомальной дисфункции, активации воспаления, гибели клеток и активации воспалительных реакций вследствие летального и сублетального повреждения печеночных клеток.

Оксидативный стресс и перекисное окисление липидов

Повышенное поступление СЖК в печень приводит к усилению секреции ЛПОНП, возрастанию роли β-пероксисомного и ω-микросомального окисления, которое протекает с участием цитохрома P-450 (CYP2E1, CYP4A), что ведет к снижению роли митохондриального окисления и появлению дефицита АТФ [21]. Митохондриальная дисфункция приводит к оксидативному стрессу, продукции активных форм кислорода и запуску перекисного окисления липидов (ПОЛ) [22]. В результате ПОЛ образуются новые свободные радикалы и липидные гидроперекиси, которые под влиянием каталитической активности железа образуют вторичные (липидные) свободные радикалы. ПОЛ является основным процессом, приводящим к воспалению, активации цитокинов, повреждению гепатоцитов, стимуляции звездчатых клеток и фиброгенезу [23].

Жировая ткань как эндокринный орган

У абсолютного большинства больных с ожирением и НАЖБП выявляются различные метаболические нарушения, такие как: дислипидемия, гипертриглицеридемия, снижение ХС ЛПВП в крови, нарушенная гликемия натощак и/или нарушенная толерантность к глюкозе, гиперинсулинемия, СД2. Данные нарушения, как правило, носят сочетанный характер и нарастают по частоте и выраженности по мере прогрессирования НАЖБП [24-29]. Жировая ткань является не только основным источником СЖК, но и эндокринным органом, секретирующим адипокины с системными регуляторными эффектами. Лептин и адипонектин, продуцируемые висцеральными адипоцитами, влияют на НАЖБП и другие компоненты МетС путем регуляции потребления пищи, состава жира в организме, чувствительности к инсулину и воспаления. У пациентов с НАЖБП имеется снижение выработки протективного адипонектина и повышение продукции лептина. Лептин реализует свое влияние в периферических тканях путем взаимодействия со специфическими трансмембранными рецепторами. Растворимая форма рецептора лептина (sLep-R) – основной лептин-связывающий белок. Гиперлептинемия и низкие уровни sLep-R, свидетельствующие о лептинорезистентности периферических тканей, выявляются в большей степени у пациентов с НАЖБП, чем у лиц с ожирением без стеатоза печени [30].

Уровни сывороточного лептина повышены при НАСГ в сравнении со здоровыми лицами [31, 32].

Избыточная продукция провоспалительных цитокинов макрофагами висцеральной жировой ткани имеет решающее значение в реализации медленного воспаления жировой ткани, связанного с ожирением. Активированные макрофаги жировой ткани секретируют цитокины и хемокины, включая TNF-α, IL-1β, IL-6 и CCL2, которые не только вызывают локальную ИР, приводящую к нарушению регуляции липидного обмена, но и способствуют системной ИР. Иммунная активация в жировой ткани, вероятно, предшествует воспалению в печени [33-36]. Выработка провоспалительных медиаторов активирует ключевые транскрипционные факторы, такие как JNK и NF-kB, что приводит к развитию стеатогепатита. Параллельное нарушение выработки противовоспалительных адипокинов (например, адипонектина) снижает чувствительность к инсулину [37-39]. Повышение продукции провоспалительных цитокинов и других факторов воспаления влечет за собой повреждение гепатоцитов и стимуляцию фиброгенеза [3, 40, 41].

Механизмы воспаления и фиброгенеза

При избыточном потоке СЖК и/или других патогенов (таких как эндотоксины) из кишечника в печень купферовские клетки их фагоцитируют и представляют иммунной системе через рецепторы опознавания паттерна (PRRs) [42]. PRRs включают толл-подобные рецепторы (TLR), такие как TLR4, TLR9 и нуклеотидные олигомеризационные доменоподобные рецепторы (NLRs) [43]. Инфламмасомы (многобелковые олигомерные комплексы, отвечающие за активацию воспалительного ответа) через NLR активируют каскад событий, в итоге которых продуцируются IL-1, IL-8 и IL-1, способствуя активации фактора транскрипции NF-kB [44, 45]. Купферовские клетки, в свою очередь, дифференцируются в фенотипы M1 или M2, в зависимости от внешнего индуктора; M1 вырабатывает цитокины, такие как TNF-α, IL-1 и IL-12, а M2 способен стимулировать секрецию IL-4, IL-10 и TGF-β [46]. IL-6 и TNF-α являются цитокинами, ответственными за прогрессирование НАСГ [4, 47]. Предполагается, что подавление TLR может блокировать иммунный ответ, тем самым уменьшая степень печеночного воспаления.

В реализации воспаления в печени вовлечены также Т-хелперные лимфоциты, помогающие В-клеткам, макрофагам и цитотоксическим Т-клеткам устранять патогены и поврежденные клетки. После иммунной активации Т-клетки дифференцируются в Th1, Th2 и Th17 эффекторные клетки. НАСГ характеризуется избытком Th1-производных цитокинов, таких как IFN-γ, и дефицитом Th2-производных цитокинов – IL-4, IL-5 и IL-13 [48]. Th17-клетки, продуцирующие IL-17, накапливаются в печени при НАСГ и усиливают воспаление и фиброз путем влияния на макрофаги и звездчатые клетки (ЗК) печени [6].

Цитотоксические CD8+ Т-клетки, активируемые IFN I типа, тоже аккумулируются в печени при НАЖБП, продуцируют IFN-γ и TNF-α. А их фармакологическая или генетическая абляция приводит к снижению стеатоза, ИР, воспаления и активации ЗК [49].

Гиперпродукция множества медиаторов воспаления, повреждение гепатоцитов приводит к активации ЗК печени, которые являются основным патогенетическим звеном фиброгенеза. Активированные ЗК превращаются в миофибробласты, активно пролиферируют и продуцируют коллаген, фибронектин, ламинин, гиалуроновую кислоту, матричные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы [21, 23]. Накопление фибриллообразующих коллагенов (I и III типов) в пространстве Диссе приводит к «капилляризации» синусоидов, нарушению архитектоники печени, гипоксии и прогрессированию фиброгенеза.

Ось кишечник – печень

Среди комменсальных организмов, населяющих кишечник человека, доминируют 4 основных типа: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Proteobacteria. У пациентов с ожирением и пациентов с НАСГ имеется увеличение Bacteroidetes и снижение Firmicutes по сравнению со здоровыми людьми [50]. Важную роль в дисфункции кишечно-печеночной оси играет дисбиоз кишечника, избыточный бактериальный рост и изменение проницаемости слизистой. Кишечно-печеночная ось характеризуется двунаправленным потоком. Питательные вещества и различные соединения из просвета кишечника достигают печени через портальную циркуляцию; желчные кислоты (ЖК), продуцируемые гепатоцитами, попадают в тонкую кишку через билиарный тракт [51]. Кишечный барьер и кишечная микробиота играют важную роль в повреждении печени и прогрессировании НАЖБП [52]. В норме через портальную вену в печень попадает лишь небольшое количество продуктов жизнедеятельности бактерий. Однако бактериальный дисбиоз или изменения проницаемости кишечного барьера увеличивают приток бактерий в печень, тем самым стимулируя воспаление через TLR и активацию других рецепторов распознавания паттернов в купфферовских клетках [53].

ЖК воздействует на кишечную среду, как непосредственно, вызывая повреждение мембраны, так и косвенно через активацию своими метаболитами специальных рецепторов, таких как фарнезоидный X рецептор (FXR). ЖК синтезируются и секретируются гепатоцитами и участвуют во всасывании пищевых липидов. Они транспортируются обратно в печень путем энтерогепатической циркуляции и воздействуют на FXR, который экспрессируется также на гепатоцитах, влияя на метаболизм глюкозы и липидов [54, 55]. ЖК, благодаря своим антимикробным эффектам, модулируют взаимосвязь между микробиотой кишечника и хроническими заболеваниями печени [56] и улучшают

метаболизм глюкозы путем активации рецептора желчной кислоты, связанного с G-белком (GPBAR1) в энтероцитах [57]. Поэтому, возможное воздействие на эти механизмы, например, применение FXR -агониста, является привлекательной стратегией в терапии НАЖБП [57].

Важную роль ЖК играют в процессе аутофагии. Аутофагия – процесс, при котором внутренние компоненты клетки (митохондрии, пероксисомы и эндоплазматический ретикулум) доставляются внутрь её лизосом или вакуолей и подвергаются в них деградации. Аутофагия способствует основным функциям печени, таким как обмен липидов, гликогена и белка. Снижение функции аутофагии может способствовать снижению чувствительности к инсулину и повреждению печеночных клеток, накоплению клеточных липидов, первоначальному развитию стеатоза печени и дальнейшему его прогрессированию до стеатогепатита. Средства, усиливающие аутофагию печени, обладают терапевтическим потенциалом при НАСГ [58]. В эксперименте урсодезоксихолевая кислота (УДХК) оказывала благоприятное влияние на стеатоз печени у крыс с НАЖБП путем активации AMP-активированной протеинкиназы. УДХК ингибирует апоптоз и индуцирует аутофагию, влияя на взаимодействие комплекса Bcl-2/Beclin-1 и Bcl-2/Bax, что указывает на возможность УДХК быть перспективной терапевтической мишенью для лечения НАЖБП [59].

Микробиота играет жизненно важную роль в поддержании целостности кишечного барьера и проницаемости кишечника. Кишечный барьер представляет собой одноклеточный слой, включающий энтероциты, бокаловидные клетки, пучковые клетки Tufts (с хемосенсорной функцией) и клетки Панета, продуцирующие антимикробные пептиды [60-62]. Слой непроницаем для большинства растворенных веществ, которым необходим специфический переносчик для преодоления барьера, механизм, включающий трансклеточный путь. Межклеточные пространства закрыты наличием определенного апикального соединительного комплекса, то есть плотных контактов и спаек, благодаря чему предотвращается неконтролируемая транслокация веществ и допускается активный трансклеточный транспорт через энтероциты [63]. Нарушение состава микрофлоры может повреждать кишечный эпителий и разрушать белки плотных контактов, что важно для предотвращения попадания вредных веществ из кишечника, таких как бактерии, продуцируемый ими этанол и эндотоксины в портальный кровоток [64, 65]. Показано, что E. Coli, являющаяся преобладающим микроорганизмом при синдроме избыточного бактериального роста, может быть связана с эффектом транслокации у пациентов с НАЖБП [66].

Генетика НАЖБП

В литературе обсуждается влияние на развитие НАЖБП полиморфизма самых разных генов, кодирующих микросомальный триглицеридный трансферный протеин, эндотоксиновый рецептор CD14, ангиотензин II типа 1, TNF-α, TGF-β, супероксиддисмутазу-2, фосфатидилэтаноламинотрансферазу, аполипопротеинов C3 и E, рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором (PPARs) и многих других [67-71]. Эти мутации могут повышать риск развития стеатогепатита и/или фиброза.

Наиболее сильно ассоциированным с НАСГ генетическим вариантом служит однонуклеотидный полиморфизм в гене пататиноподобного фосфолипазного домена, содержащего протеин 3 (PNPLA3) который кодирует белок липидной капли и участвует в этой липолитической стадии. Вариант I148M PNPLA (PNPLA3/ rs738409 C/G) устойчив к деградации, накапливается на липидных каплях и достаточен для индуцирования стеатоза [72]. Аллель G rs738409 ассоциирован с усиленной аккумуляцией жира в печени и воспалением [73]. Гомозиготный ген в варианте rs738409 GG свойствен пациентам с НАСГ [74, 75], Генотип GG отмечается чаще и коррелирует с ИМТ и степенью фиброза у лиц с ГЦК, возникшей на фоне НАЖБП [76].

При НАЖБП, ассоциированной с ожирением, особое значение приобретает генетический полиморфизмы генов адипокинов. Олигонуклеотидные полиморфизмы адипонектина 45TT и 276GT чаще встречаются при НАЖБП, чем в общей популяции и связаны с тяжестью заболевания печени [77]. Мутации в генах лептина и его рецептора могут приводить к гиперлептинемии и лептинорезистентности. Мутации гена рецептора лептина (Gln223Arg) могут быть факторами риска развития жировой болезни печени, а также патологии коронарных артерий [78]. Аллель 223Gln в гомозиготном состоянии наблюдается в 48,67% при НАЖБП и только 21,17% у здоровых лиц [79].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Неалкогольная жировая болезнь печени в настоящее время представляет собой самое частое хроническое заболевание печени в развитом мире и поражает от 25% до 30% взрослых жителей развитых стран, например, США и России.

Общая распространенность НАЖБП в мире составляет 25,24% [80]. В России согласно мультицентровому исследованию DIREG2 у пациентов амбулаторного профиля распространенность НАЖБП составила 37,3% [81]. В 2019 г получены и опубликованы данные о частоте НАЖБП в амбулаторно-поликлиническом звене одного медицинского центра, что составило 24,9% [82]. Для жителей г. Москвы в целом (популяционное исследование) этот показатель составляет 7,4% [83].

Распространенность НАСГ корректно оценить сложно поскольку для правильного диагноза требуется биопсия печени – дорогая и инвазивная процедура. Согласно данным литературы [84] НАСГ поражает 3–5% населения мира, большинство из которых страдает несколькими сопутствующими заболеваниями. Развитие фиброза при НАСГ определяет его клинические исходы: примерно у 20% пациентов развивается цирроз и / или ГЦР, что служит основной причиной смерти этих пациентов. Использование математической модели Маркова с учетом распространенности СД2 и ожирения показало, что распространенность НАСГ к 2030 году увеличится до 15 – 56% [85]. Соответственно, повлиять на этот негативный сценарий могут и должны усилия работников здравоохранения во всем мире и в РФ.

НАЖБП тесно ассоциирована с ожирением, особенно абдоминальным, и МетС, что значительно повышает кардиометаболический риск и отражается на заболеваемости, прогнозе и продолжительности жизни больных. У больных ожирением распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и составляет, по данным исследований, 75–93%, причем НАСГ диагностируется у 18,5–26%, фиброз — у 20–37%, цирроз печени у 9–10% больных. При морбидном ожирении частота НАЖБП возрастает до 95–100%. Среди больных СД2 НАЖБП выявляется у 50–75% пациентов [86-89]. Таким образом можно выделить группы высокого риска развития НАЖБП: пациенты с ожирением, СД2, дислипидемией, МетС, синдромом поликистозных яичников. Ожирение служит фактором риска развития фиброза печени у больных НАЖБП [90-92].

Распространенность ХБП оценивается в 20-55% у пациентов с НАЖБП по сравнению с 5-30% у пациентов без НАЖБП [93,94].

Два мета-анализа и данные ретроспективных когортных исследований указывают на более высокую распространенность ХБП у пациентов с НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП независимо от наличия СД [95-97]. Следует отметить, что в большинстве исследований диагноз основывался на данных УЗИ или повышения уровня печеночных ферментов.

У пациентов с НАЖБП и продвинутой стадией фиброза печени ХБП выявляется чаще, чем у пациентов без фиброза. Фиброз, но не стеатоз печени значимо ассоциирован с наличием альбуминурии (ОР 1.52; 95% ДИ 1.02-2.28; P = 0.039) [98] и в 3,6 раза повышает риск ХБП [99]. В 12-летнем проспективном когортном исследовании пациенты с НАЖБП без ожирения имели более высокий риск развития ХБП, чем пациенты с НАЖБП и ожирением [100].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

К75.8 - другие уточненные воспалительные болезни печени

К76.0 - жировая печень (дегенерация печени), не классифицированная в других рубриках

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Выделяют три основные клинико-морфологические формы НАЖБП: а) стеатоз печени, б) стеатоз с лобулярным или портальным воспалением без баллонной дистрофии, с) стеатоз с баллонной дистрофией, но без воспаления [101]. Для установления диагноза НАСГ необходимо наличие стеатоза, баллонной дистрофии и лобулярного воспаления одновременно [101–103]. Возможны и другие гистологические изменения, но они не считаются необходимыми для постановки диагноза: портальное воспаление, полиморфноядерные инфильтраты, тельца Мэллори– Денка, апоптотические тельца, прозрачные вакуолизированные ядра, микровезикулярный стеатоз и мегамитохондрии. Перисинусоидальный фиброз также часто встречается, но не является частью диагностических критериев; что же касается термина «пограничный» НАСГ, то он не вполне ясен и его лучше не применять. Перспективный алгоритм FLIP улучшает согласованность наблюдений и четко определяет степень баллонной дистрофии [103]. Понятие «затухающий» (burned-out) НАСГ описывает регрессию тяжелой формы заболевания (стеатоз, воспаление или баллонная дистрофия) у пациентов с факторами риска метаболического синдрома.

Биопсия печени - современный «золотой стандарт» диагностики стеатоза, воспаления и стадии фиброза при НАЖБП. Данный метод позволяет с высокой степенью достоверности подтвердить наличие НАЖБП, провести дифференциальный диагноз между стеатозом и НАСГ, оценить стадию фиброза и на основании гистологических данных прогнозировать [14] дальнейшее течение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени (УУР А, УДД 2). В 2005г. на основе консенсуса экспертов (CRN) морфологов, для оценки НАЖБ, предложена Шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score — NAS), которая является модификацией используемых ранее шкал E. Brunt и Matteoni 1999г. и позволяет оценить степень морфологических изменений в баллах (от 0 до 8): выраженность стеатоза печени, внутридолькового (лобулярного) воспаления, балонной дистрофии гепатоцитов и стадию фиброза [104] Приложение Г1.

Данная шкала может использоваться и для оценки эффективности лечения НАЖБП, поскольку позволяет определить достоверность динамики морфологических изменений на фоне терапии за относительно короткий период времени [105, 106]. В 2014 г. была предложена еще одна шкала – SAF - для полуколичественной оценки тяжести НАЖБП, которая включает такие характеристики как выраженность стеатоза (S, steatosis), баллонную дистрофию и лобулярное воспаление (A, activity) и стадию фиброза печени (F, fibrosis) - Приложение Г2 (результат оценки записывается в виде индекса S1A2F3, S2A1F1 и т.п.). [103]

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина НАЖБП неспецифична. У пациентов со стеатозом печени, как правило, нет никаких симптомов и диагноз устанавливается случайно при выполнении УЗИ органов брюшной полости и/или исследовании биохимических показателей крови, где обнаруживается небольшое повышение АЛТ и/или ГГТП. Если НАСГ протекает с высокой биохимической активностью, то пациенты могут испытывать слабость и/или неприятные ощущения/боль в области правого подреберья. Клиническая картина ЦП, как правило, определяется его осложнениями, такими как асцит, печеночная энцефалопатия и т. д. [107].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза: диагноз НАЖБП устанавливается при 1) подтверждении стеатоза печени с наличием воспаления или без него и 2) исключении других причин развития стеатоза печени, таких, как приема алкоголя в гепатотоксических дозах, генетические заболевания, прием лекарств и др (Табл. 1) [25].

Таблица 1. Причины стеатоза печени.

Макровезикулярный стеатоз	Микровезикулярный стеатоз
Употребление алкоголя в гепатотоксических дозах	Синдром Рэя
Вирусный гепатит С (3 генотип)	ЛС (вальпроевая кислота, антиретровирусная терапия)
Болезнь Вильсона	Стеатоз беременных
Липодистрофия	HELLP- синдром
Голодание	Врожденные заболевания (дефицит лизосомальной кислой липазы)
Парентеральное питание	
Абеталипопротеинемия	
ЛС (амиодарон, метотрексат, тамоксифен, кортикостероиды)	

2.1 Жалобы и анамнез

Сбор жалоб и анамнеза должен быть направлен на уточнение ассоциированных с НАЖБП кардио-метаболических заболеваний и осложнений (избыточный вес/ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, СД, атеросклероз).

2.2 Физикальное обследование

При объективном осмотре, как правило, выявляют признаки ожирения. Необходимо оценить такие показатели, как индекс массы тела (ИМТ), обхват талии и бедер. При пальпации и перкуссии живота у пациентов с НАЖБП без признаков выраженного фиброза обнаруживают умеренное увеличение печени, край ее закруглен, консистенция «тестоватая». При выраженном фиброзе печень становится плотной, на стадии цирроза могут отмечаться «печеночные знаки», спленомегалия, асцит. [108]

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендовано проведение общего (клинического) анализа крови пациентам с НАЖБП для оценки уровня гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов [81].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: На стадии цирроза печени чаще всего отмечается цитопения (в большей степени – тромбоцитопения различной степени тяжести). Возможно наличие

двухростковой цитопении (лейко- и тромбоцитопении), что отражает синдром гиперспленизма (секвестрационной и/или иммунной цитопении).

- Рекомендовано проведение анализа крови биохимического общетерапевтического, включая такие показатели как аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гаммаглутаминтранспептидаза, глюкоза, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевая кислота пациентам с НАЖБП для оценки некровоспалительной активности, холестаза, функции печени, почек, а также ассоциированных метаболических нарушений [109]

Уровень убедительности рекомендаций В (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: В биохимическом анализе крови может отмечаться повышение активности сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ), ГГТ (повышение активности этого фермента может быть изолированным), щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня билирубина. В ряде крупных клинических исследований показано, что связь между повышением активности АЛТ и выраженностью воспалительной реакции и фиброза печени не всегда прослеживается [105]. При НАЖБП активность трансаминаз в сыворотке крови обычно не превышает верхнюю границу нормальных значений более чем в 4–5 раз. У большинства больных преобладает активность АЛТ. В случае преобладания активности АСТ соотношение АСТ/АЛТ, как правило, не превышает 1,3, но возрастает при выраженном фиброзе. Учет этого соотношения может быть полезным при проведении дифференциального диагноза с алкогольной болезнью печени (соотношение АСТ/АЛТ часто выше 2). Активность ГГТ у большинства пациентов, как правило, повышена не более чем в 2 раза, а у некоторых из них это может быть единственным отклонением в биохимическом анализе. Активность ЩФ повышена у трети больных и также обычно не превышает нормальные значения более чем в 2 раза. Примерно у 20% больных выявляют умеренное (в 1,5–2 раза) увеличение содержания общего билирубина за счет прямой фракции. При развитии ЦП и снижении синтетической функции печени отмечается снижение уровня альбумина при нормальном/пограничном уровне общего белка. Для диагностики гиперурикемии всем пациентам с ожирением рекомендуется исследование уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. В качестве маркера гиперурикемии рекомендуется рассматривать уровень мочевой кислоты выше 360 мкмоль/л.

- Рекомендовано определение показателей углеводного обмена (глюкоза крови натощак, инсулин крови натощак, глюкозотолерантный тест по показаниям, индекс инсулинорезистентности) пациентам с НАЖБП с целью оценки риска сочетанных метаболических нарушений [110], [111].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Рекомендуется скринировать пациентов с НАЖБП на наличие СД2 и других нарушений углеводного обмена путем определения глюкозы плазмы натощак или гликированного гемоглобина. Пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы также может быть использован для скрининга. Диагностика ИР проводится для подтверждения того, что имеющиеся отклонения обмена веществ наблюдаются в рамках метаболического синдрома. Для оценки ИР используется индекс HOMA-IR (HOmeostasis Model Assesment- InsulinoResistance) по формуле: HOMA-IR= инсулин плазмы натощак (мкед/мл) х глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)/ 22,5. Значение HOMA-IR>2,5 указывает на наличие ИР. Следует помнить, что диагностическая ценность индекса у пациентов с явным сахарным диабетом снижена [112].

- Рекомендовано определение показателей липидного обмена (общий холестерин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, триглицериды) пациентам с НАЖБП с целью оценки риска ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний [113, 114].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Диагностически значимые отклонения, характерные для НАЖБП в рамках метаболического синдрома, — увеличение содержания триглицеридов (1,7 ммоль/л и более) и снижение уровня холестерина ЛПВП (ниже 0,9 ммоль/л у мужчин и ниже 1,0 ммоль/л у женщин).

- Рекомендовано выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза), включая определение таких показателей как МНО, фибриноген, протромбин, протромбиновое (тромбопластиновое) время пациентам с НАЖБП при подозрении на стадию ЦП для оценки коагуляционного статуса, функции печени. [114 – 120]

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: НАЖБП – протромботическое состояние, пусковым фактором которого служит хроническое субклиническое воспаление [115]. Нарушения системы гемостаза

прогрессируют по мере развития печеночного процесса и затрагивают все три стадии гемостаза. Нарушения первичного гемостаза при НАЖБП связывают с аберрациями образования и функциями тромбоцитов в условиях хронического воспаления [116]. НАЖБП приводит к многочисленным аномалиям вторичного гемостаза, которые включают повышение активности факторов свертывания крови VII, VIII, IX, XI и XII вне связи с возрастом, полом и ИМТ. Исследования с измерением эндогенного тромбинового потенциала подтверждают, что НАЖБП относится к протромботическим состояниям, что ассоциировано с ее стадией [120,121]. Нарушения фибринолиза (третьей стадии гемостаза) также присутствуют при НАЖБП независимо от ее фенотипа (в частности, цирроза). Важную роль в этом процессе играет PAI-1 [118]. Уровни PAI-1 повышаются у пациентов с НАЖБП по мере нарастания тяжести стеатоза, активности и фиброза, в свою очередь, повышение PAI-1 снижает активность tPA, приводя к хроническому гипофибринолитическому и протромботическому статусу, что ассоциировано с повышением риска ССЗ [118,119]. Снижение массы тела способствует уменьшению уровня PAI-1, этот эффект аналогичен действию некоторых антидиабетических препаратов. Кроме того, PAI-1 может ускорять прогрессирование поражения печени вследствие местной ишемии ткани из-за формирования внутрипеченочных тромбов (исчезновение паренхимы) [115]. Как известно, в рамках печеночной недостаточности отмечается снижение синтеза всех плазменных факторов коагуляции – как про- так и антикоагулянтов. В большей степени при использовании стандартных тестов выявляют признаки гипокоагуляции: повышение МНО, снижение протромбинового индекса, уровня фибриногена. В ряде случаев показано исследование уровня D-димера (исключение активного тромбообразования и эффективности антикоагулянтной терапии), активированного частичного тромбопластинового времени (контроль эффективности терапии низкомолекулярными гепаринами), антитромбина III (при дефиците фактора эффект низкомолекулярных гепаринов может быть неполным или отсутствовать вовсе);

- Рекомендовано исследование общего (клинического) анализа мочи пациентам с ЦП для исключения мочевой инфекции, а также пациентам с ЦП с повышением уровня креатинина для исключения протеинурии, цилиндрурии как признака самостоятельного заболевания почек [100].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

• Рекомендовано исследование маркеров вирусных гепатитов (антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение суммарных антител классов M и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита С (Hepatitis

C virus) в крови; исследование электрофореза белков, иммуноглобулинов крови, ферритина, процента насыщения трансферрина железом, церулоплазмина в качестве скрининговых показателей пациентам с подозрением на НАЖБП для исключения других этиологических факторов заболевания печени [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 5)

2.4 Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное) пациентам с НАЖБП с целью определения размеров и ультразвуковых характеристик печени, диагностики портальной гипертензии (обнаружение асцита, измерение диаметра воротной и селезеночной вен, размеров селезенки), исключения очаговых образований печени [122-124].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Ультразвуковыми признаками НАЖБП можно считать:

• диффузную гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры;

• нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка;

• дистальное затухание эхосигнала.

УЗИ имеет преимущества при диагностике НАЖБП на стадии ЦП, особенно у пациентов, у которых отсутствуют клинические симптомы поражения печени.

- Рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) пациентам с НАЖБП на стадии ЦП с целью оценки признаков портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода и желудка, признаки портальной гастропатии) [81].

Уровень убедительности рекомендаций С (Уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: Для уточнения наличия и степени выраженности признаков портальной гипертензии верхних отделов ЖКТ рекомендуется регулярное проведение ЭГДС.

2.5 Иные диагностические исследования

- Рекомендовано проведение пункционной биопсии печени пациентам с подозрением на НАЖБП с последующим гистологическим исследованием препарата с целью

определения количественного содержания жира, воспаления и фиброза в случаях, когда другие методы диагностики не дают исчерпывающего ответа [125–127].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Помимо определения таких характеристик НАЖБП, как наличие стеатоза, стадия фиброза, выраженность лобулярного воспаления, биопсия печени в ряде случаев позволяет выявить/исключить другие причины поражения печени.

Диагностика стеатоза печени.

Для диагностики стеатоза печени возможно применение биопсии печени, при выполнении которой он будет описан и количественно выражен в процентах в комплексе с другими характеристиками гистологического препарата, такими как воспаление и фиброз. В настоящее время предпочтение отдается методам неинвазивной диагностики повреждения печени при НАЖБП, что актуально для скрининга заболевания, корректного определения всех его составляющих, прогноза и оценки эффективности лечения.

- Рекомендовано проведение УЗИ органов брюшной полости (комплексное) пациентам с подозрением на НАЖБП как инструмента первой линии для выявления стеатоза в клинической практике [124, 128].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Чаще всего в диагностике стеатоза печени используется обычное УЗИ, поскольку оно широко доступно, безвредно, дешево и хорошо себя зарекомендовало. В большом мета-анализе с включением 34 исследований и 2815 пациентов с подозрением на заболевание печени совокупная чувствительность и специфичность УЗИ в выявлении стеатоза составили 85% (80–89%) и 94% (87–97%) соответственно; сравнение проводилось с результатами биопсии печени. Основные ограничения УЗИ заключаются в том, что оно может обнаруживать стеатоз только выше 12,5–20%, подвержено влиянию опыта оператора, его точность снижается у пациентов с ожирением [124]. Тем не менее, УЗИ остается наиболее широко используемым и приемлемым [128].

- Не рекомендовано проведение неинвазивных методов диагностики, основанных на сывороточных маркерах/биометрических показателях, для широкого использования в клинической практике пациентам с подозрением на НАЖБП с целью диагностики стеатоза [129]

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Для диагностики стеатоза печени предлагаются следующие как некоммерческие, так и коммерческие неинвазивные тесты. Некоммерческие тесты: FLI (Fatty Liver Index – Индекс жировой дистрофии печени, рассчитывается на основании

объема талии, ИМТ, уровня триглицеридов, ГГТП); HSI (Hepatic Steatosis Index - Индекс стеатоза печени, формула: 8 x(ALT/AST)+ИМТ (+2 для женщин; +2, если есть СД2)); LAP (Lipid accumulation product - продукт накопления липидов, порог определения (точка отсечения) 34.2 см.ммоль/л); NAFLD-LFS (NAFLD - liver fat score – НАЖБП – индекс стеатоза, при его расчёте учитывается наличие метаболического синдрома, СД2, уровней АЛТ и АСТ). К коммерческим неинвазивным тестам относится SteatoTest ™, который применяется в качестве количественного биомаркера стеатоза [124, 128].

- Не рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) в качестве инструмента первой линии для диагностики стеатоза печени пациентам с подозрением на НАЖБП [130].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Метод количественной МРТ позволяет рассчитать количество жира (FF – fat fraction) в печени. Наиболее точный результат получают по значению протонной плотности фракции жира (Proton Density Fat Fraction – PDFF). Именно значение PDFF с высокой точностью соответствует массовому и объемному содержание жира в печени. В недавнем мета-анализе (6 исследований с участием 635 пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП) для МРТ-PDFF сводные значения AUROC для стеатоза в количестве> 5%,> 33%,> 66% составили 0,98, 0,91 и 0,90 соответственно. Суммарная чувствительность и специфичность составили 93% и 94%, 74% и 90%, 74% и 87% соответственно [130] . Несмотря на высокую точность МРТ-PDFF в количественном определении стеатоза, высокая стоимость и ограниченная доступность метода лимитируют его использование в широкой клинической практике.

- Не рекомендована оценка контролируемого параметра затухания ультразвука в качестве инструмента первой линии для диагностики стеатоза печени пациентам с подозрением на НАЖБП [131].

Уровень убедительности рекомендаций А (Уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Возможность количественной оценки стеатоза путем измерения затухания ультразвуковой эховолны была реализована на устройстве FibroScan (Фиброскан) и называется CAP (Controlled attenuation parameter). Последний мета-анализ 16 исследований с индивидуальными данными 2346 пациентов был опубликован в марте 2021 г, в нем результаты количественной оценки стеатоза методом CAP сравнивались с гистологическими данными. Зонд M или XL выбирался согласно разработанным правилам. Зонд XL был рекомендован 1050 пациентам, 930 (89%) из которых страдали НАЖБП; результат оказался хорошим для определения стеатоза любой степени в сравнении с отсутствием стеатоза (AUROC 0,819; 95% ДИ 0,769–0,869), но неоптимальным для

разграничения стеатоза легкой и более высокой степени выраженности. (S0 – S1 к S2 – S3; AUROC 0,754; 95% ДИ 0,720–0,787). Согласно этому мета-анализу, оптимальное пороговое значение (по индексу Юдена) для выявления стеатоза как такового у пациентов с НАЖБП составляет 294 дБ / м (чувствительность 0,790; специфичность 0,740) [131]. CAP является многообещающим методом для быстрого и стандартизированного выявления стеатоза при использовании зонда XL. Однако для его количественной оценки уступает MPT-PDFF.

Диагностика воспаления (неалкогольный стеатогепатит).

Диагноз НАСГ имеет принципиальное клиническое значение из-за связи данной формы НАБЖП с формированием и прогрессированием фиброза печени.

- Рекомендовано проведение пункционной биопсии печени пациентам с НАЖБП с последующим гистологическим исследованием препарата с целью определения воспаления [132].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Основным методом диагностики НАСГ остается биопсия печени, она служит эталонным стандартом. Гистологические критерии НАСГ: стеатоз, баллонная дистрофия, преимущественно лобулярное воспаление. Все другие методы, такие как CK-18 (цитокератин 18), комбинации клинических переменных, комбинация клинических переменных с вариантом PNPLA3 I148M и т.д, а также предложенные для неинвазивной диагностики НАСГ методы визуализации не рекомендуются к применению в клинической практике, так как имеют либо противоречивые результаты, либо дефицит валидационных исследований, либо недоступность некоторых переменных для широкого и простого воспроизведения [132]. Таким образом, биопсия печени в настоящее время остается эталонным стандартом для диагностика НАСГ у больных НАЖБП.

Диагностика фиброза печени

Фиброз печени – основной фактор прогноза течения НАЖБП, при этом тяжелый фиброз – независимый фактор риска развития как печеночных, так и внепеченочных осложнений данного заболевания и, соответственно, как общей летальности, так и летальности от заболевания печени. Именно поэтому тяжелый фиброз использовался в качестве основного критерия оценки при разработке и валидизации неивазивных диагностических тестов для его определения.

Неинвазивные диагностические тесты для определения фиброза и степени его выраженности построены по принципу использования сывороточных маркеров,

биометрических параметров и специального оборудования. Часть их находится в свободном доступе для применения, часть – запатентована и находится в ограниченном доступе. К незапатентованным тестам относятся следующие: а) Шкала NFS (NAFLD fibrosis score – шкала оценки фиброза при НАЖБП) основана на комбинации 6 параметров, таких как возраст, ИМТ, отношение АСТ / АЛТ, количество тромбоцитов, наличие гипергликемии и альбумин). б) Шкала FIB-4 (index for liver fibrosis – индекс для оценки фиброза печени) включает 4 параметра, такие как возраст, АСТ, АЛТ и количество тромбоцитов), в) BARD включает в себя три параметра: АСТ/АЛТ ≥0.8 – 2 балла; ИМТ ≥28 – 1 балл; наличие СД – 1 балл, г) APRI (отношение АСТ к тромбоцитам), д) AAR (отношение АСТ к АЛТ), е) eLIFT (easy liver fibrosis test) включает в себя такие параметры, как возраст, пол, ГГТП, АСТ, количество тромбоцитов и протромбиновое время.

- Рекомендовано применение таких неинвазивных незапатентованных тестов как NFS и FIB-4 пациентам с НАЖБП с целью исключения тяжелого фиброза в широкой клинической практике [133].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Наиболее проверенными и надежными среди незапатентованных тестов (находятся в свободном доступе) являются NFS и FIB-4. В клинической практике используют следующие пороговые значения (точки отсечения) для решения вопроса о том есть у пациента с НАЖБП тяжелый фиброз или его нет: 1,3 для FIB-4 и -1,455 для NFS (высокая чувствительность) и 3,25 для FIB-4 и 0,676 для NFS (высокая специфичность).

NFS и FIB-4 имеют следующие преимущества: 1) оба теста основаны на простых переменных, широко доступных в клинической практике; 2) их результаты можно легко получить у постели больного с помощью бесплатных онлайн-калькуляторов; 3) у них хорошая общая диагностическая точность для тяжелого фиброза, о чем свидетельствует недавний мета-анализ (36 исследований с участием 9 074 пациента) - AUROC 0,80 для FIB-4 и 0,78 для NFS соответственно, NPV составляет > 90% [133].

К недостаткам NFS и FIB-4 относят: 1) риск получения ложноположительных результатов для тяжелого фиброза – PPV <70%; 2) в трети случаев – неопределенный результат (между верхним и нижним пороговыми значениями); 3) предположительно – влияние пожилого возраста на диагностическую точность. Эта проблема была решена принятием более высокого порогового значения для лиц старше 65 лет: 2,0 для FIB-4 и 0,12 для NFS; 4) влияние ожирения и СД на результат NFS, решение проблемы – выполнять таким пациентам FIB-4, а не NFS [128].

- Рекомендовано применение таких неинвазивных запатентованных тестов как FibroMeter™ , FibroTest® и ELF™ пациентам с НАЖБП с целью исключения тяжелого фиброза [134].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Среди запатентованных сывороточных маркеров фиброза наиболее распространены FibroMeter™ , FibroTest® и ELF™. FibroMeter™ используется как FibroMeter^{V2G} (для расчета применяются тромбоциты, протромбиновый индекс, АСТ, альфа-2-макроглобулин, гиалуроновая кислота, мочевина, возраст и пол) и FibroMeter^{V3G} с использованием ГГТП вместо гиалуроновой кислоты. FibroTest® включает альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, ГГТП, возраст и пол пациента, уровень билирубина и аполипопротеина А1 [134]. ELF™ (enhanced liver fibrosis test) состоит из 3-х компонентов: пептид проколлагена III типа (PIIINP), гиалуроновая кислота и тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP1).

В целом, диагностическая точность запатентованных неинвазивных сывороточных тестов (FibroMeter™, FibroTest® и ELF™) для диагностики фиброза удовлетворительна, но их широкое применение в клинической практике ограничено высокой стоимостью и лимитированной доступностью.

- Рекомендовано проведение транзиентной эластографии печени пациентам с НАЖБП с целью исключения тяжелого фиброза [133].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Транзиентная эластография – наиболее широко применяемое устройство для определения плотности печеночной ткани с самым большим объемом данных у пациентов с НАЖБП. В недавнем крупном мета-анализе (17 исследований с применением М-датчика и включением 2642 пациентов; 3 исследования с применением XL-датчика и включением 318 пациентов) сообщается о хорошей диагностической точности этого метода для выявления тяжелого фиброза, т.е. фиброза 3 ст. (AUC 0,87 для М-датчика и 0,86 – для XL-датчика) и цирроза (AUC 0,92 для М-датчика и 0,94 для XL-датчика) [133]. В клинической практике нет полного согласия относительно пороговых значений плотности ткани печени для диагностики тяжелого фиброза при НАЖБП, согласно последним данным, предлагается значение> 8 кПа, чувствительность – 93% [135]. Результат транзиентной эластографии подвержен влиянию таких факторов, как уровень АЛТ, значение ИМТ, расстояние от кожи до капсулы и степени выраженности стеатоза.

• Рекомендовано пациентам с НАЖБП с целью оценки плотности ткани печени применять ультразвуковую эластографию сдвиговой волной в качестве альтернативы методу транзиентной эластографии [136].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Измерение плотности ткани печени посредством методик сдвиговой волны, которыми оснащены современные ультразвуковые аппараты, сопоставимо по своей точности с транзиентной эластографией, однако данные по пациентам с НАЖБП ограничены.

Самые точные результаты определения плотности ткани получают методом магнитнорезонансной эластографии, но этот метод имеет высокую стоимость, ограниченную доступность и используется преимущественно в клинических исследованиях.

- Рекомендовано пациентам с НАЖБП с целью исключения тяжелого фиброза применять следующие значения различных методик неинвазивной диагностики: плотность ткани печени методом транзиентной эластографии <8 кПа; ELF™ <9,8; FibroMeter™ <0,45; FibroTest® <0,48; FIB-4 <1,3; NFS < -1,455 [128].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- При выявлении у пациента с НАЖБП значения более 1,3 посредством FIB-4 рекомендовано подтвердить/исключить тяжелый фиброз одной из вышеперечисленных патентованных методик, например, транзиентной эластографией, либо FibroTest® и т.д.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- Не рекомендовано в широкой клинической практике использовать биопсию печени пациентам с НАЖБП как исследование первой линии для диагностики фиброза печени [128]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Гистологическое исследование фиброза печени предполагает биопсию печени – инвазивную и дорогую процедуру. В настоящее время международное медицинское сообщество старается максимально заменить проведение биопсии печени неинвазивной диагностикой.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение НАЖБП должно включать две цели:

1. Профилактика прогрессирования заболевания печени, регресс стеатоза, стеатогепатита и фиброза.

2. Снижение кардиометаболических факторов риска

Принципиально лечение НАЖБП делится на немедикаментозные меры (диета и физическая активность) и фармакотерапию.

3.1 Немедикаментозная терапия НАЖБП

Одна из эффективных стратегий лечения НАЖБП, тесно связанная с такими кардиометаболическими факторами риска, как ожирение и ИР – снижение массы тела. Снижение веса, каким бы путем оно не было достигнуто, ассоциировано с уменьшением АЛТ, АСТ, ГГТП, степени воспаления, стеатоза и фиброза печени [137, 138].

Среди мероприятий по снижению веса ключевым для всех пациентов с НАЖБП служит модификация образа жизни – физические упражнения и диета. Эти мероприятия по показаниям могут дополняться фармакотерапией и бариатрической хирургией.

3.1.1 Физические упражнения

- Рекомендованы любые аэробные упражнения, выполняемые несколько раз в неделю на протяжении длительного периода времени с интенсивностью 45-85% от максимального потребления кислорода, пациентам с НАЖБП с целью уменьшения содержания жира в печени [139].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Пациентам с НАЖБП может быть рекомендована скандинавская ходьба 2-3 раза в неделю по 30-60 мин. на протяжении 6 мес. и более, которая приводит к уменьшению содержания жира в печени на 24,4% [140]. Также показана эффективность высокоинтенсивных интервальных тренировок на велоэргометре 3 раза в неделю в течение 12 недель: содержание жира в печени уменьшается на 27% [141]. В систематических обзорах и мета-анализах установлено, что физические упражнения уменьшают содержание жира в печени даже в отсутствие значительного снижения веса [92, 95, 96, 97, 98]. Механизмы, лежащие в основе такого эффекта, изучены недостаточно. В экспериментальном исследовании на модели грызунов с ожирением, снижение стеатоза печени при регулярной физической активности было опосредовано увеличением окисления жирных кислот в печени и уменьшением ключевых промежуточных белков, связанных с синтезом жирных кислот в печени de novo [146].

3.1.2 Диета

Диетические изменения остаются наиболее эффективным физиологическим средством похудания.

- Пациентам с НАЖБП с целью снижения содержания жира в печени рекомендована средиземноморская диета, характеризующаяся высоким содержанием

оливкового масла, овощей, фруктов и орехов, бобовых, цельнозерновых, рыбы и морепродуктов, и низким содержанием красного мяса, обработанных пищевых продуктов, содержанием сахара и рафинированных углеводов [24].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Средиземноморская диета уменьшает стеатоз печени у лиц с ожирением даже без снижения массы тела [147]. Соблюдение такой диеты пациентами с НАЖБП уменьшает тяжесть повреждения печени, опосредованное повышением чувствительности тканей к инсулину [148]. Эти результаты подтверждены в систематических обзорах [103, 104].

- Пациентам с НАЖБП с целью снижения веса и уменьшения стеатоза печени рекомендована гипокалорийная диета [137, 24, 151]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: К гипокалорийным относятся диеты, в которых ежедневная калорийность питания снижена на ≥500 ккал/день от физиологической потребности [24]. Гипокалорийная диета, применяемая на протяжении года, улучшает печеночные функциональные тесты, гистологическую картину НАСГ и уменьшает выраженность фиброза. Влияние снижения веса у пациентов с ожирением на улучшение биохимических и гистологических параметров печени зависит от степени похудания. Потеря веса >5% необходима для уменьшения содержания жира в печени, 7-10% для снижения воспаления и >10% для влияния на фиброз, хотя даже менее значительное похудание ассоциировано с положительным эффектом [137]. Аналогичные результаты получены в пилотном исследовании у лиц с НАЖБП при изучении влияния кетогенной диеты и уменьшения потребления фруктозы. Через 6 месяцев достигнуто улучшение печеночных функциональных тестов, гистологической картины НАСГ и уменьшение выраженности фиброза [151].

- Пациентам с НАЖБП без ожирения рекомендована умеренная потеря веса (3-5%) для достижения ремиссии заболевания [152].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Снижение калорийности питания может достигаться как за счет уменьшения содержания жиров, так и углеводов, выраженность эффекта зависит только от процента снижения веса. При этом в любой диете рекомендуется уменьшить содержание алкоголя, фруктозы, насыщенных жиров, сладостей, сладких напитков, ультра-обработанных продуктов [153].

- Пациентам с НАЖБП рекомендовано увеличивать в рационе содержание нерастворимых пищевых волокон с целью уменьшения стеатоза печени и риска ассоциированных метаболических нарушений [154, 155].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Высокое потребление нерастворимых пищевых волокон в популяции коррелирует с более низкой распространенностью НАЖБП [154], а высокое содержание клетчатки в пищевом рационе способствуют тому, что кишечная микробиота продуцирует короткоцепочечные жирные кислоты, благоприятно влияющие на течение СД2 [155].

- Пациентам с НАЖБП рекомендована комбинация гипокалорийной диеты (дефицит 500ккал/день от физиологического) и физических упражнений (30-60 мин 3-5 раз в неделю) с целью максимального эффекта на снижение веса [156].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: В совокупности, клинические исследования, оценивающие эффект диетических мероприятий, показывают позитивное влияние на течение НАЖБП средиземноморской диеты и ограничения калорийности питания. Для достижения положительного эффекта у пациентов без ожирения необходимо снизить вес на 3–5%, с ожирением - на 7-10% [157]. Одновременно со снижением прогрессирования / регрессией НАЖБП потеря веса ассоциирована со значительным снижением кардиометаболических факторов риска, что делает немедикаментозные мероприятия ключевым фактором лечения. Соблюдение здорового образа жизни после достижения целевых значений снижения веса необходимо для обеспечения профилактики рецидива НАЖБП и протективного кардиометаболического эффекта.

- Пациентам с НАЖБП с целью повышения приверженности к снижению веса рекомендовано придерживаться следующих факторов: быстрое начало потери веса, персонализированная обратная связь, положительное подкрепление в условиях медицинского учреждения в сочетании с постоянной поддержкой друзей и членов семьи [158, 159].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Данная рекомендация основана на том факте, что около 40% пациентов не придерживается мероприятий, направленных на снижение веса [158], а целевые показатели потери веса для большинства пациентов служат серьезной проблемой.

3.2 Медикаментозная терапия НАЖБП

В настоящее время, несмотря на прогресс, который достигнут в понимании патогенеза, клинического течения и прогноза НАЖБП, не существует лекарств, способных вылечить НАЖБП. Поэтому фармакологические исследования НАЖБП чрезвычайно активны и разнообразны. Они нацелены на разные метаболические пути: резистентность к инсулину и глюконеогенез, транспорт липидов и липогенез, апоптоз, окислительный стресс и воспаление, экстрацеллюлярный матрикс и фиброз. Основные мишени в лечении НАЖБП: стеатоз, поскольку служит независимым фактором кардиометаболических рисков [160, 161], воспаление и фиброз. При НАСГ важной гистологической мишенью лечения служит фиброз, так как этот фактор также ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований и смертности при НАСГ [162]. Существенным фактором в лечении НАЖБП служит её мультисистемный характер и неразрывно связанная с ним коморбидность. Исходя из этого, можно сформулировать две основные цели терапии НАЖБП:

1) Выведение жира из гепатоцита и профилактика прогрессирования поражения печени
2) Снижение кардиометаболических рисков пациента, связанных с избытком жира в печени

Поэтому оптимальный препарат должен оказывать одновременное воздействие на обе эти цели, обеспечивая оптимизацию экономических затрат и обладая высоким профилем безопасности.

Препараты, применяемые в настоящее время

Некоторые известные молекулы исследовались или продолжают исследоваться в лечении НАЖБП/НАСГ. Большинство из них активно применяется для снижения отдельных кардиометаболических факторов риска у пациентов с НАЖБП, таких как ожирение, дислипидемия или СД2. Например, орлистат – ингибитор желудочно-кишечных липаз – применяется в лечении ожирения; статины – ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А-редуктазы – применяются в лечении гиперхолестеринемии и дислипидемии; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – лираглутид, семаглутид и ингибиторы ДПП-4 (глиптины) - способны повышать уровень инкретинов и одобрены для лечения ожирения и СД2. На фоне применения этих препаратов отмечено улучшение отдельных показателей состояния печени: печеночных функциональных тестов, или уменьшение стеатоза печени; влияние на фиброз не отмечено [163].

- Рекомендовано назначение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК)** в дозе 10-15мг/кг/день пациентам с НАЖБП на стадии как стеатоза печени, так и стеатогепатита с целью нормализации печеночных функциональных тестов [164, 165].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: УДХК оказывает плейотропные эффекты: цитопротективное, антиоксидантное и антифибротическое действие, модулирует процесс апоптоза, обладает антиканцерогенным эффектом, который дополняется уменьшением агрессивного влияния токсичных желчных кислот на клетки печени и органов желудочно-кишечного тракта. УДХК благоприятно влияет на стеатоз печени. В экспериментальной модели было показано, что УДХК выводит избыток свободных жирных кислот из гепатоцитов через регуляцию аутофагии, воздействуя на AMP-активируемую протеинкиназу; ингибирует апоптоз, влияя на взаимодействие комплекса Bcl-2 / Beclin-1 и Bcl-2 / Bax. Все это делает ее многообещающей молекулой в лечении НАЖБП [59]. При монотерапии УДХК в дозе 12-15мг/кг/день на протяжении 2 лет достигается снижение активности АЛТ по сравнению с плацебо; Применение УДХК в составе комбинированной терапии с витамином Е, фосфатидилхолином и др. на протяжении 2 лет приводит к улучшению функции печени, в ряде случаев – уменьшению признаков воспаления и стеатоза по данным гистологического исследования [164]. В то же время, по данным еще одного систематического обзора с мета-анализом прием УДХК, особенно на протяжении более 1 года, приводит к снижению уровня АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ и билирубина [165].

Кроме того, в экспериментальных моделях и клинических исследованиях был показан антиканцерогенный эффект УДХК. Известно, что у пациентов с НАЖБП повышен риск развития как ЦП, так и гепатоцеллюлярного рака печени (ГЦР) [166, 167]. В экспериментальной модели ГЦР было показано, что введение УДХК в течение 21 дня подавляет ее рост через феномен апоптоза, что делает ее кандидатом для применения в профилактике этой опухоли [168]. Ожирение, как фон для развития НАЖБП, также сопровождается риском развития опухолей других локализаций, в том числе колоректального рака. В настоящее время показано, что желчные кислоты могут активировать YAP (Yes Associated Protein), что способствует онкогенезу. УДХК обладает способностью подавлять передачу сигналов YAP, активируя мембранный рецептор желчных кислот, связанный с G-белком (TGR5). В модели колоректального рака УДХК ингибирует рост опухоли дозозависимым образом и снижает экспрессию YAP и Ki67 [169]. Это служит объяснением результатов более раннего рандомизированного клинического исследования с включением 1285 пациентов, оперированных по поводу колоректальной аденомы. Они были разделены на 2 группы: 661 человек получал УДХК в дозе 8–10 мг/кг

массы; 624 человека получали плацебо. Лечение проводилось около 3-х лет с последующей оценкой частоты рецидивов в двух группах. Было показано, что применение УДХК приводило к статистически значимому (39%) уменьшению частоты рецидивов аденомы с дисплазией высокой степени, которая имеет значительный риск прогрессирования в инвазивный колоректальный рак [170].

- Назначение монотерапии УДХК** в суточной дозе 10-15 мг на кг массы тела, рекомендовано пациентам с НАЖБП на любой стадии с целью уменьшения стеатоза, профилактики прогрессирования поражения печени и снижения кардиометаболических рисков НАЖБП [171], [172]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Одновременное влияние на обе цели лечения НАЖБП оценены в международном несравнительном многоцентровом исследовании «УСПЕХ», проведенном в условиях реальной клинической практики (Урсодезоксихолевая кислота как Средство Профилактики атеросклероза, стеатоза и фиброза печени у пациентов на разных стадиях неалкогольной жировой болезни печени) [173]. Пациенты получали рекомендации по модификации образа жизни и диеты, в качестве медикаментозной терапии назначалась УДХК (Урсосан®) в дозе 15 мг/кг/день. Через 24 нед. в общей группе пациентов достигнуто значимое снижение АЛТ, АСТ, ГГТП, уменьшение стеатоза (индекс FLI), общего ХС, ТГ, ТКИМ, а также 10-ти летнего риска сердечно-сосудистых осложнений по калькулятору ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk calculator, калькулятор для расчета риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом) в подгруппе женщин. Прогрессирования фиброза по NAFLD Fibrosis Score (индекс фиброза НАЖБП) не отмечено. В исследовании установлено, что степень снижения печеночных функциональных тестов была наиболее заметной в течение первых 12 недель лечения, при этом выраженность потери веса была одинаковой на протяжении первой и второй половин исследования. Целевого снижения веса > 5% к концу исследования достиг только 31% пациентов. При сравнении подгрупп, достигших и не достигших снижения веса > 5% не получено значимых отличий по влиянию на степень снижения печеночных функциональных тестов и параметров липидограммы, что позволяет рассматривать полученные результаты как эффект УДХК. Следует отметить, что у пациентов со снижением веса> 5% отмечалось более выраженное снижение FLI, при исходно более высоких показателях FLI в этой подгруппе [172]. Во всех исследованиях УДХК показала хороший профиль безопасности.

- Рекомендовано назначение витамина Е ** в дозе 800 международных единиц (МЕ) / день пациентам с НАЖБП на стадии стеатогепатита с целью уменьшения выраженности стеатоза и воспаления [174]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Витамин Е – антиоксидант – предложен для лечения НАЖБП в американских рекомендациях для пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ, без СД2 и ЦП [25, 175]. Они основаны на результатах исследования PIVENS, в котором Витамин Е в дозе 800 МЕ/ день, применялся на протяжении 22 мес. и превышал по эффективности плацебо у пациентов с НАСГ по влиянию на стеатоз, воспаление и баллонную дистрофию, но не оказывал значимого влияния на фиброз [174]. Европейские эксперты осторожны в отношении рекомендации применения витамина Е [24, 153]. Недавно проведенное исследование показало, что у пациентов с НАСГ и СД2 только комбинированная терапия витамином Е (800 МЕ / день) и пиоглитазоном (45 мг / день) применяемая на протяжении 18 мес. оказывает эффект на гистологическую активность заболевания; влияние на фиброз не отмечено [176]. Потенциальная проблема безопасности применения высоких доз витамина Е – повышение смертности от всех причин – была обозначена в мета-анализе, опубликованном в 2005г. [177]. Однако эти данные не подтвердились в более позднем мета-анализе 2011г. [178].

- Рекомендовано назначение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) ** в комбинации с витамином Е** пациентам с НАЖБП на стадии стеатогепатита с целью снижения уровня сывороточных трансаминаз, выраженности стеатоза печени и уменьшения воспаления [164, 179, 180].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Преимущества совместного применения УДХК и витамина Е были продемонстрированы в мультицентровом двойном-слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании: на фоне приема УДХК в дозе 12-15 мг/кг/день и витамина Е в дозе 400 МЕ дважды в день на протяжении двух лет было достигнуто более выраженное снижение уровня АЛТ и АСТ по сравнению с группой плацебо и группой монотерапии УДХК. Также было показано улучшение гистологической картины (уменьшились признаки стеатоза печени и уровень гистологической активности). Авторы также подчеркивают хорошую переносимость проводимой терапии [179]. В еще одном двойном-слепом плацебо-контролируемом РКИ пациентов с гистологически подтвержденным стеатогепатитом в группе приема УДХК в дозе 12-15 мг/кг/день и витамина Е в дозе 400 МЕ в день наблюдалось увеличение уровня адипонектина и уменьшение гепатоцеллюлярного

апоптоза. Первый участвует в β-окислении жирных кислот, что приводит к уменьшению содержания триглицеридов в печени и выраженности ее инсулинорезистентности. Комбинация УДХК и витамина Е демонстрирует не только цитопротективный, но и метаболический эффект [180].

- Рекомендовано назначение Адеметионина** пациентам с НАЖБП в сочетании с синдромом холестаза с целью его коррекции

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии: S-аденозилметионин (адеметионин) выступает в роли основного донатора метиловой группы, участвующей в синтезе компонентов клеточных мембран, гормонов, нейромедиаторов. Так, метилирование фосфолипидов оказывает влияние на текучесть клеточных мембран, трансмембранный транспорт метаболитов и передачу сигналов внутрь клетки. Существует мнение, что снижение синтеза эндогенного аденозилметионина при хронических заболеваниях печени и НАЖБП, в частности, вносит вклад в развитие внтурипеченочного холестаза посредством уменьшения активности белка-транспортера BSEP (bile salt export pump) и нарушения целостности мембран гепатоцитов. В результате холестаза происходит накопление потенциально токсичных желчных кислот в печени, появление их в кровотоке, что в свою очередь, приводит к оксидативному стрессу, гепатоцеллюлярному повреждению, пролиферации желчных протоков и фиброзу печени [181]. В ряде публикаций подтверждена эффективность адеметионина в уменьшении клинических и биохимических показателей холестаза у больных острыми и хроническими заболеваниями печени: в многоцентровом двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании пациенты с холестазом получали S-аденозилметионин внутривенно в дозе 800 мг на протяжении 2 недель, затем продолжили прием препарата перорально в дозе 1600 мг на протяжении 8 недель. При сравнении с группой контроля в группе приема S-аденозилметионина наблюдалось значительное снижение уровня общего и конъюгированного билирубина, АЛТ, АСТ и ГГТ, а также уменьшение кожного зуда, вплоть до полного исчезновения. Продолжение терапии в виде перорального приема S-аденозилметионина позволило не только сохранить ранее достигнутый эффект, но и добиться улучшения лабораторной и клинической картины у пациентов, не ответивших на внутривенное введение препарата [182]. В еще одном наблюдательном многоцентровом исследовании были продемонстрированы аналогичные результаты. Прием S-аденозилметионина у пациентов с НАЖБП привел к снижению уровня ЩФ, АЛТ и АСТ, а также уменьшению клинических проявлений холестаза: желтухи, кожного зуда, слабости и утомляемости [183].

3.3 Лечение НАЖБП и ассоциированных состояний

3.3.1 Лечение НАЖБП в сочетании с нарушениями углеводного обмена

- Рекомендована нормализация массы тела за счет соблюдения диеты и расширения физической активности пациентам с НАЖБП и нарушениями углеводного обмена с целью улучшения чувствительности тканей к инсулину и к уменьшению содержания жира в печени [137].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Степень снижения массы тела ассоциирована со степенью улучшения гистологических параметров НАЖБП. В 12-месячном проспективном исследовании E. Vilar-Gomez и соавт. [137] показано, что все пациенты, снизившие массу тела более чем на 10%, имели улучшение показателей шкалы активности НАЖБП (NAS), у 90% пациентов отмечалось разрешение НАСГ, у 45% была регрессия фиброза. Больший процент снижения массы тела ассоциирован с большей степенью улучшения гистологических параметров НАСГ.

Применение лекарственных средств также ориентировано на контроль над основными факторами риска этого заболевания, такими как ожирение, ИР, гипергликемия, дислипидемия, воспаление. Учитывая тот факт, что СД2 и НАЖБП имеют общие патогенетические черты, неудивительно, что некоторые методы, используемые для лечения СД2, активно применяются и для лечения НАЖБП.

В настоящее время проведены многочисленные исследования, нацеленные на поиск сахароснижающего препарата, который мог бы повлиять на патологические изменения при НАСГ. Такой препарат должен снижать массу тела, сокращать кардиоваскулярные события, предотвращать развитие поздних стадий НАЖБП, а также иметь низкую стоимость, долгосрочную безопасность и улучшать качество жизни.

- Рекомендовано применение агонистов рецепторов ГПП-1# пациентам с НАЖБП и нарушениями углеводного обмена с целью снижения массы тела, уменьшению инсулинорезистентности и нормализации уровня сывороточных трансаминаз за счет уменьшения выраженности воспаления [184,185].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Инкретиномиметики, включая агонисты рецепторов ГПП-1, используются для лечения СД2 и ожирения. Они стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина, уменьшают липогенез de novo, приводят к снижению массы тела, ИР и уровня печеночных трансаминаз. Агонисты ρργ ГПП-1 - очень привлекательный и многообещающий метод лечения НАЖБП, однако пока еще неизвестно, оказывает ли

данная группа препаратов прямой эффект на гепатоциты, уменьшая печеночный стеатоз и воспаление, или же этот эффект достигается за счет снижения массы тела. В 2016 г. закончена II фаза рандомизированного контролируемого исследования LEAN [184], посвященного безопасности и эффективности лираглутида при НАСГ. В данное исследование были включены 52 пациента с НАСГ: с СД2 – 17 пациентов и без – 35; 26 из них получали лираглутид в дозе 1,8 мг в течение 48 нед., остальные – плацебо. 39% пациентов из группы, получавшей лираглутид, достигли первичной конечной точки (регресс НАСГ без ухудшения фиброза), в группе плацебо же данный параметр был равен 9% (p=0,019). Также инициированы исследования другого препарата из группы агонистов рецепторов ГПП-1 – семаглутида. В настоящее время завершена II фаза клинического исследования препарата семаглутид у пациентов с НАСГ и фиброзом [185]. Семаглутид обеспечил статистически значимую регрессию НАСГ (балл индекса активности заболевания NAS равен 0 или 1 для лобулярного воспаления и 0 для баллонной дистрофии гепатоцитов) без ухудшения фиброза печени (отсутствие его прогрессирования). Однако нет статистически значимой разницы между семаглутидом и плацебо относительно уменьшения фиброза. Запланированы клинические испытания III фазы. В исследованиях как лираглутида, так и семаглутида отмечено снижение сердечно-сосудистых событий.

- Рекомендовано назначение тиазолидиндионов (пиоглитазон # в дозе 30-45 мг / день) пациентам с НАЖБП и нарушениями углеводного обмена с целью уменьшения стеатоза печени, воспаления и фиброза [174, 186-188].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Тиазолидиндионы – класс антидиабетических препаратов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, участвующие в регуляции метаболизма липидов. Один из представителей этого класса – пиоглитазон в дозе 30-45 мг / день по сравнению с плацебо в нескольких исследованиях и мета-анализе продемонстрировал эффективность при лечении НАСГ в отношении улучшения печеночных функциональных тестов и гистологической картины у пациентов с НАСГ с СД2 и без СД2 [174, 186-188]. Однако негативными сторонами такого лечения служат прибавка массы тела, ассоциация с раком мочевого пузыря в долгосрочном периоде, риск развития остеопороза. Препарат также не рекомендуется при наличии признаков сердечной недостаточности, у пациентов, получающих высокие дозы инсулина или амлодипина [189]. Таким образом, как европейская, так и американская ассоциации по изучению печени рекомендуют использовать пиоглитазон для лечения НАСГ у отдельных групп пациентов, учитывая риски развития вышеуказанных состояний.

- Рекомендовано применение ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2) # пациентам с НАЖБП и СД2 с целью снижения массы тела, уровня гликемии и сывороточных трансаминаз [188].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: НГЛТ-2 подавляют реабсорбцию глюкозы в проксимальных почечных канальцах по инсулиннезависимому механизму, что приводит к снижению уровня глюкозы в крови. При их применении также отмечается снижение массы тела. В настоящее время на рынке наиболее известны 5 препаратов из этой группы: дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин, эртуглифлозин. Назначение канаглифлозина (100 или 300 мг ежедневно) в течение 52 недель ассоциировано с уменьшением сывороточных трансаминаз, этот эффект дозозависим, но влияние этого лечения на гистологическую картину печени не известно [188]. Принимая во внимание, что препараты данной группы снижают уровень глюкозы, способствуют снижению массы тела и могут улучшать чувствительность тканей к инсулину, они введены во все алгоритмы лечения СД2 и стали объектом исследования для лечения НАЖБП у пациентов с СД2.

- Рекомендовано добавление УДХК# в схемы гипогликемической терапии пациентам с НАЖБП и гипергликемией с целью дополнительного влияния на гомеостаз глюкозы [190].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Большой интерес представляют полипотентные молекулы, одна из которых используется в лечении НАЖБП, а именно - УДХК. В систематическом обзоре и мета-анализе клинических исследований, опубликованном в 2018 г [190], был показан эффект УДХК, применяемой в различных дозах продолжительностью от 6 недель до 2 лет, на гликемические параметры. Мета-анализ семи исследований с применением восьми групп лечения УДХК продемонстрировал значительное снижение уровня глюкозы натощак после такой терапии (-3,30 ммоль/л, 95 % ДИ: -6,36, -0,24, p = 0,034; I^2 = 28,95 %). Мета-анализ двух групп лечения показал значительное снижение концентрации гликозилированного гемоглобина (-0,41%, 95 % ДИ: -0,81, -0,01, p = 0,042; I^2 = 0%). В дополнение к этому, мета-анализ четырех групп лечения также выявил значительное снижение уровня инсулина в плазме (WMD: -1,50 мг/дл, 95 % ДИ: -2,81, -0,19, p = 0,025; I^2 = 67,90%), но не показал существенного влияния на HOMA-IR (WMD: -0,20 мг/дл, 95 % ДИ: -0,42, 0,01, p = 0,057; I^2 = 85,34%). Результаты данного мета-анализа показали, что УДХК значительно снижает концентрацию глюкозы в плазме натощак, гликозилированного

гемоглобина и инсулина, что свидетельствует о ее положительном влиянии на гомеостаз глюкозы.

- Не рекомендовано назначение метформина пациентам с НАЖБП и нарушениями углеводного обмена с целью уменьшения стеатоза печени [25, 191, 192].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Лечение метформином не уменьшает содержание жира или экспрессию воспалительных маркеров при НАЖБП. В связи с этим метформин не рекомендован для лечения НАЖБП, хотя его применение ассоциировано со снижением числа выявлений ГЦР и внепеченочных злокачественных опухолей [25, 193].

3.3.2 Лечение НАЖБП в сочетании с ожирением

Немедикаментозная терапия

- Рекомендовано всем пациентам с НАЖБП и ожирением с целью уменьшения веса и выраженности стеатоза печени сбалансированное антиатерогенное питание с ограничением жиров до 25–30% от суточной калорийности, гипокалорийное (с умеренным дефицитом калорийности суточного рациона в 500–1000 ккал) на этапе снижения веса и эукалорийное на этапе его поддержания [24, 25, 194, 195].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Диетические рекомендации должны включать уменьшение энергетической ценности рациона за счет ограничения легкоусвояемых углеводов и насыщенных жиров, исключение консервированных пищевых продуктов, а также продуктов и напитков с высоким содержанием фруктозы. Состав макроэлементов следует скорректировать в соответствии со средиземноморской диетой [24]. Все рекомендации по диетотерапии должны быть выполнимыми на долгосрочной основе. В сравнительных исследованиях и низкожировая, и низкоуглеводная диеты показали положительные результаты, на основании чего можно сделать вывод, что снижение калорийности рациона важнее конкретных диетических ограничений. Особым фактором нерационального питания, который приводит к развитию стеатоза печени, служит избыточное потребление фруктозы. Считается, что ее неблагоприятное воздействие реализуется путём de novo липогенеза, увеличения количества висцерального жира и отрицательного влияния на чувствительность к инсулину. В связи с этим, пациентам рекомендуется ограничение потребления сладких газированных напитков, меда, сиропов, и

избыточного потребления фруктов с большим количеством фруктозы [143]. Много фруктозы содержится в яблоках, грушах, дыне, арбузе и сухофруктах; мало фруктозы в ягодах и цитрусовых.

- Рекомендовано всем пациентам с НАЖБП и ожирением с целью уменьшения веса и выраженности стеатоза печени обязательное увеличение физической активности [24,192, 196-198]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Показаны ежедневные умеренные аэробные физические нагрузки, например, ходьба 30-40 мин в день или 150-200 мин в неделю [192,196-198]. Аэробные упражнения и силовые тренировки эффективно снижают содержание жира в печени. Упражнения подбирают индивидуально с учетом предпочтений пациента, чтобы повысить его приверженность [24]. Вместе с этим, резкое ограничение калорийности и быстрое снижение массы тела может привести к прогрессированию фиброза и повышению уровня сывороточных трансаминаз. Рекомендовано медленное снижение массы тела на 0,5-1 кг в месяц.

Медикаментозная терапия

- Рекомендовано пациентам с НАЖБП и ожирением, не ответившим на изменение образа жизни, с целью уменьшения веса и выраженности стеатоза печени использование фармакотерапии [24, 25, 184, 199].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: В отсутствие клинически значимого снижения массы тела на фоне немедикаментозных методов, для повышения эффективности лечения ожирения может применяться медикаментозная терапия: лираглутид (агонист ГПП-1) # 0,6-1,8 мг/сут. или орлистат (ингибитор желудочно-кишечных липаз) 120 мг/сут. или сибутрамин (регулятор аппетита) 10-15 мг/ сут. Это позволяет добиться более эффективного снижения массы тела, облегчает выполнение рекомендаций по питанию, помогает в выработке новых привычек в питании, а также способствует длительному удержанию сниженной массы тела [24, 25, 184, 199].

Хирургическое лечение

- Рекомендовано хирургическое бариатрическое лечение для снижения массы тела и уменьшения метаболических осложнений пациентам с ожирением и НАСГ, которые не достигли положительного результата на фоне изменения образа жизни и фармакотерапии [24, 25, 200, 201].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Бариатрическое лечение не противопоказано больным ожирением и

НАЖБП или НАСГ (без верифицированного цирроза), позволяет добиться стабильных долгосрочных результатов. Проспективные данные свидетельствуют об уменьшении всех неблагоприятных гистологических изменений при НАСГ, включая фиброз, у пациентов, перенесших бариатрические операции [24, 25, 200, 201].

3.3.3 Лечение НАЖБП в сочетании с дислипидемией и атеросклерозом

Накапливается все больше данных о том, что НАЖБП, начиная со стадии стеатоза, является сильным самостоятельным фактором риска развития ССЗ, независимым от СД, дислипидемии или ожирения.

- Рекомендовано назначение статинов** пациентам с НАЖБП и клинически значимым атеросклерозом для снижения уровня ЛПНП и предотвращения сердечно-сосудистого риска [202].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: В контексте влияния на события, ассоциированные с атеросклерозом, наибольший интерес выявляют статины, которые ингибируют синтез холестерина в печени, широко используются для первичной и вторичной профилактики атеросклеротических событий и доказали свою безопасность при НАЖБП. Дозы статинов рассчитываются, исходя из стратификации риска артериальной гипертензии: назначение статинов показано в максимально рекомендуемой или максимально переносимой дозе для достижения целевых уровней ХС ЛПНП [203]. На фоне применения статинов может наблюдаться снижение ферментов печени, уменьшение стеатоза и воспаления, но не фиброза при НАЖБП. Имеются также данные о снижении риска ГЦР на фоне приема статинов [204, 205]. Профилактическое действие липофильных статинов (аторвастатин и симвастатин) объясняется некоторым противоопухолевым и антиангиогенным эффектом.

- Рекомендовано терапию статинами** комбинировать с УДХК пациентам с НАЖБП и клинически значимым атеросклерозом с целью уменьшения гепатотоксичности статинов и усиления их гиполипидемического эффекта [206, 207].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Данная рекомендация основывается, в первую очередь, на результатах наблюдательной программы по изучению влияния УДХК на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с нарушенной функцией печени (РАКУРС). В исследовании оценивались возможности УДХК в предупреждении нарушения функции

печени у больных с ССЗ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, имеющих показания для назначения статинов. Было продемонстрировано, что назначение УДХК дополнительно к статину на протяжении 6 месяцев по сравнению с монотерапией статинами приводит к существенному снижению уровня общего холестерина и холестерина ЛПНП. Потенциально, такой эффект может повышать приверженность пациентов к терапии статинами и потенцировать их эффект в отношении сердечно-сосудистых рисков [206].

•Рекомендовано назначение эзетимиба # пациентам с НАЖБП и дислипидемией при плохой переносимости статинов или развитии побочных эффектов от терапии статинами с целью снижения уровня сывороточных трансаминаз, уменьшения стеатоза печени [208]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Эзетимиб снижает захват клетками кишечника холестерина, поступающего с пищей, и может приводит к некоторой положительной динамике гистологических признаков НАЖБП. У пациентов с НАЖБП сохраняются благоприятные сердечно-сосудистые эффекты статинов в монтерапии и в комбинации с эзетимибом [208]. Эти данные поддерживают предположение, что умеренное повышение трансаминаз и высокий индекс неалкогольного стеатоза могут быть дополнительными маркерами для идентификации пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, которым возможно показана более агрессивная профилактика атеросклеротических событий

- Рекомендовано применение Омега-3 полиненасыщенных жирных кислот пациентам с НАЖБП и дислипидемией с целью уменьшения стеатоза печени, снижения ИМТ, нормализации показателей липидного профиля [209]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1)

Комментарии: Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты убедительно показали способность улучшать гистологическую картину НАЖБ и НАСГ, уменьшать массу тела, снижать уровень общего холестерина, триглицеридов, повышать уровень холестерина ЛПВП, однако их ценность для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий требует дальнейшего изучения [209].

3.3.4 Лечение НАЖБП в сочетании с хронической болезнью почек

Накапливается все больше данных, указывающих на ассоциацию НАЖБП и ХБП в виду общности факторов риска их развития, при этом имеются данные о независимой ассоциации между этими состояниями. Факторы риска ХБП у лиц с НАЖБП, не связанные

с функцией печени, включают пожилой возраст, СД, АГ, исходно сниженную расчетную скорость клубочковой фильтрации, курение, нарушение функции щитовидной железы (гипотиреоз в связи с накоплением жира, гипертиреоз в связи с образования активных форм кислорода). В развитие ХБП у пациентов с НАЖБП вовлечен ряд факторов, ключевым из которых является системное низкоинтенсивное воспаление, которое запускается по нескольким воспалительным каскадам [210-213].

- Рекомендовано применение пациентам с НАЖБП и ХБП блокаторов РААС # с целью уменьшения активности стеатогепатита [213].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Комментарии: Эффективность блокады РААС с использованием ингибиторов АПФ и БРА оценивалась в небольших рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов с НАЖБП. В частности, в исследовании Fatty Liver Protection by Telmisartan (FANTASY Trial) применение телмисартана – БРА с активностью в отношении PPAR-γ-рецепторов, - оказалось более эффективным, чем применение валсартана в отношении снижения воспаления, индекса активности, стадии фиброза НАЖБП и микроальбуминурии [213]. В другом исследовании длительное (более 1 года) применение ИАПФ или БРА у пациентов с ХБП С3 стадии, терминальной ХБП и после трансплантации почки было ассоциировано с меньшей частотой НАЖБП и меньшей жесткостью печени по сравнению с пациентами, не принимавшими эти препараты [213].

3.4 Хирургическое лечение

Хирургическое лечение (бариатрическая терапия) с целью снижения массы тела и уменьшения метаболических осложнений следует рассматривать у пациентов с ожирением и НАСГ, которые не достигли положительного результата на фоне изменения образа жизни и фармакотерапии [24, 25, 200, 201] – *см. раздел 3.3.2.*

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Специфические меры реабилитации пациентов с НАЖБП отсутствуют. Может быть рекомендовано санаторно-курортное лечение по профилю гастроэнтерология с применением физиотерапевтических процедур, регулярная физическая активность, прогулки на свежем воздухе, отказ от употребления алкоголя.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Пациенты с НАЖБП должны находиться под наблюдением смежных специалистов (гастроэнтерологи, эндокринологи, кардиологи, диетологи). Врачебные усилия должны быть направлены как на профилактику самой НАЖБП и ее последствий (прогрессирование фиброза, развитие ГЦР и других опухолей), так и на профилактику ассоциированных с НАЖБП кардиометаболических заболеваний.

5.1 Профилактика ГЦР

ГЦР составляет >80% случаев первичного рака печени в мире и чаще всего развивается на фоне ЦП [214]. Эффективное лечение хронического гепатита В и С в сочетании с современной эпидемией заболеваний малоподвижного образа жизни реализовалось в лидирующую роль НАЖБП как в развитии ЦП, так и ГЦР во многих западных странах. При этом частота выявления ГЦР в когорте больных НАЖБП составляет 0.44 на 1,000 человеко-лет (0.29–0.66) [166]. Патогенез ГЦР при НАЖБП/стеатогепатите сложен и мало изучен. ИР и ожирение активируют системное воспаление и проканцерогенные каскады, липотоксичность, как результат накопления жира, эндоплазматический стресс и повреждение ДНК вызывают и стимулируют онкогенез [167]. ГЦР на фоне НАЖБП может развиваться и в отсутствие цирроза, чаще диагностируется в распространенной стадии, что определяет неблагоприятный прогноз таких пациентов [215, 216].

Профилактика ГЦР на фоне НАЖБП не отличается от общих принципов ведения этих пациентов, включая здоровый образ жизни, общефизическую активность и ограничение калорийности съедаемой пищи. Также показано потенциальное профилактическое действие ряда лекарственных препаратов (например, УДХК, статины, метформин).

5.2 Профилактика ассоциированных с НАЖБП состояний

- С целью профилактики остеопороза рекомендована физическая активность всем пациентам с НАЖБП [217].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: В настоящее время физическая активность считается краеугольным камнем профилактики как НАЖБП, так и остеопороза. Считается, что физические упражнения укрепляют кости скелета за счет гравитационных сил и растяжения мышц, вызывающих растяжение внутри скелета. Имеются убедительные доказательства того, что аэробные упражнения и умеренные силовые упражнения позволяют свести к минимуму потерю костной массы и играют важнейшую роль в профилактике остеопороза. Исследования с участием женщин с ранним наступлением менопаузы показали, что силовые тренировки приводили к небольшим, но значимым изменениям МПК. Мета-анализ 16 исследований и 699 испытуемых показал улучшение на 2% МПК в поясничном отделе позвоночника в группе, где осуществлялись силовые упражнения, в сравнении с группой без значимой физической активности [217].

- С целью профилактики тромботических осложнений пациентам с НАЖБП также рекомендованы физические упражнения умеренной/высокой интенсивности не менее 30 минут 3-5 раз в неделю [218-220].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Физические упражнения оказывают положительное влияние на систему коагуляции на всех стадиях гемостаза. Улучшение параметров первичного гемостаза реализуется через эндотелий-зависимую вазодилатацию и продукцию NO, что приводит к снижению избыточной активации и агрегации тромбоцитов [221]. Регулярные физические упражнения умеренной интенсивности восстанавливают эффективность фибринолиза, а программы аэробных нагрузок в течение 3-8 мес приводят к снижению PAI-1 на 23–37% [205, 221-225]. Имеются данные и о благоприятном эффекте силовых упражнений [226].

- Рекомендовано пациентам с ожирением с целью профилактики образования камней в желчном пузыре в период снижения веса применять УДХК** [227, 228].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: Общеизвестным является факт, что у пациентов с ожирением частота желчнокаменной болезни выше, чем в популяции, при этом быстрая потеря веса еще больше увеличивает риск образования камней. Показано, что применение УДХК во время диеты для похудания предотвращает риск образования камней в желчном пузыре [227], а лечение УДХК после бариатрической хирургии уменьшает риск симптоматической желчнокаменной болезни [228].

5.3 Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение за пациентами с НАЖБП базируется на оценке в динамике функциональных печеночных тестов, признаков портальной гипертензии (проведение УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС). Кратность обследования будет определяться стадией заболевания и общим состоянием/жалобами пациента.

- Пациентам с НАЖБП в отсутствие выраженного фиброза/цирроза скрининг ГЦР не рекомендуется в связи с низкой частотой данной опухоли на таком фоне (0.01% в популяции) и экономической неэффективностью [229].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Пациентам с НАЖБП на стадии выраженного фиброза или цирроза рекомендовано проведение УЗИ органов брюшной полости 1 раз в 6 месяцев с целью скрининга ГЦР [230].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

6. Организация оказания медицинской помощи

Большинство пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени подлежат наблюдению и лечению в амбулаторных условиях. Показаниями к плановой госпитализации пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени служат необходимость проведения дифференциального диагноза с целью исключения других причин поражения печени (например, необходимость проведения пункционной биопсии печени), выраженная клиническая картина заболевания, выраженная активность сывороточных трансаминаз, наличие ассоциированных кардиометаболических факторов, осложняющих течение заболевания и требующих коллегиального ведения пациента.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Дополнительная информация отсутствует.

Критерии оценки качества медицинской помощи

N	Критерии качества	Оценка выполнения

1	Проведено лабораторно-инструментальное обследование, нацеленное на определение стеатоза печени, стадии фиброза	Да/нет
2.	Исключены другие причины хронического заболевания печени	Да/нет
3.	Проведено наличие сочетанной кардиометаболической патологии (ожирение, дислипидемия, атеросклероз, артериальная гипертония, инсулинорезистентность, сахарный диабет)	Да/нет
4.	Рекомендована модификация образа жизни (физическая активность, диета)	Да/нет
5.	Рекомендована медикаментозная терапия при неэффективности модификации образа жизни и при наличии других показаний	Да/нет

Список литературы

1. *Kleiner D.E., Makhlouf H.R.* Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. Clin Liver Dis. 2016;20(2):293-312. DOI: 10.1016/j.cld.2015.10.011
2. *Day C.P., James O.F.* Steatohepatitis: a tale of two “hits”? Gastroenterology. 1998;114: 842-5. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2
3. *Byrne C.D., Targher G.* NAFLD: A multisystem disease. J Hepatol. 2015;62(1S):S47-S64. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
4. *Fang Y.L., Chen H., Wang C.L., Liang L.* Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: from “two hit theory” to “multiple hit model”. World J Gastroenterol. 2018;24:2974-83. DOI: 10.3748/wjg.v24.i27.2974
5. *Xian Y.X., Weng J.P., Xu F.* MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. Chin Med J. 2020;134:8-19.
6. *Parthasarathy G., Revelo X., Malhi H.* Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. Hepatology Communications. 2020;4(4):478-92. DOI: 10.1002/hep4.1479

7. *Haas J.T., Francque S., Staels B.* Pathophysiology and mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease. Annu Rev Physiol. 2016;78:181-205. DOI:10.1146/annurev-physiol-021115-105331
8. *Friedman J.* Leptin at 20: an overview. J Endocrinol. 2014;223:1-T8. DOI: 10.1530/JOE-14-0405
9. *Samuel V.T., Shulman G.I.* The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. J Clin Invest. 2016;126:12-22. DOI: 10.1172/JCI77812
10. *Ipsen D.H., Lykkesfeldt J., Tveden-Nyborg P*. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. Cell Mol Life Sci. 2018;75:3313-27. DOI: 10.1007/s00018-018-2860-6
11. *Lambert J.E., Ramos-Roman M.A., Browning J.D., Parks E.J.* Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2014;146:726-35. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.11.049
12. *Ter Horst K.W., Serlie M.J.* Fructose consumption, lipogenesis, and non- alcoholic fatty liver disease. Nutrients. 2017;9(9):981. DOI: 10.3390/nu9090981
13. *Basaranoglu M., Basaranoglu G., Bugianesi E*. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: Fructose as a weapon of mass destruction. Hepatobiliary Surg Nutr. 2015;4:109-16. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.05
14. *Jensen T., Abdelmalek M.F., Sullivan S., et al*. Fructose and sugar: a major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2018; 68:1063-75. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.01.019
15. *Birkenfeld A.L., Shulman G.I.* Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. Hepatology. 2014;59:713-23. DOI: 10.1002/hep.26672
16. *Ghorpade D.S., Ozcan L., Zheng Z., et al*. Hepatocyte-secreted DPP4 in obesity promotes adipose inflammation and insulin resistance. Nature. 2018;555:673-77. DOI: 10.1038/nature26138
17. *Ferramosca A., Zara V.* Modulation of hepatic steatosis by dietary fatty acids. World J Gastroenterol. 2014;20:1746-55. DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1746
18. *Malhi H., Gores G.J.* Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. Semin Liver Dis. 2008;28:360-9. DOI: 10.1055/s-0028-1091980
19. *Musso G., Cassader M., Paschetta E., Gambino R.* Bioactive lipid species and metabolic pathways in progression and resolution of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology. 2018;155:282-302.e288. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.06.031

20. *Parry S.A., Rosqvist F., Mozes F.E., et al*. Intrahepatic fat and postprandial glycemia increase after consumption of a diet enriched in saturated fat compared with free sugars. Diabetes Care. 2020;43:1134-41. DOI: 10.2337/dc19-2331
21. *Драпкина О.М., Буеверов А.О.* Неалкогольная жировая болезнь как мультидисциплинарная патология. М.: Видокс, 2019 [*Drapkina O.M., Bueverov A.O.* Nonalcoholic fatty disease as a multidisciplinary pathology. Moscow: Vidox, 2019 (in Russ)].
22. *Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E.A.* The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolism. 2016;65:1038-48. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012
23. *Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С.* Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания; пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011 [*Schiff Y.R., Sorrell M.F., Maddray W.S.* Alcoholic, medicinal, genetic and metabolic diseases. Moscow: GEOTAR-Media, 2011 (in Russ)].
24. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016;64(6):1388-402. DOI:10.1016/j.jhep.2015.11.004
25. *Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., 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):328-57. DOI:10.1002/hep.29367
26. *Utzschneider K., Kahn S.* The Role of Insulin Resistance in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(12):4753-61. DOI: 10.1210/jc.2006-0587
27. *Targher G., Bertolini L., Scala L., et al.* Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. Diabet Med. 2005;22(10):1354-8. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2005.01646.x
28. *Tilg H.* Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. Gut. 2005;54:303-6.
29. *Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G., Cerrelli F., Lenzi M., et al*. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. Hepatology. 2003;37:917-23. DOI: 10.1053/jhep.2003.50161

30. *Sasaki A., Nitta H., Otsuka K., Umemura A., Baba S., et al.* vilstric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: current and potential future treatments. Front Endocrinol. 2014;5:164. DOI: 10.3389/fendo.2014.00164
31. *Shen J., Sakaida I., Uchida K., Terai S., Okita K.* Leptin enhances TNF-alpha production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated Kupffer cells. Life Sci. 2005;77:1502-15. DOI: 10.1016/j.lfs.2005.04.004
32. *Subichin M., Clanton J., Makuszewski M., Bohon A., et al.* Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. Surg Obes Relat Dis. 2015;11:137-41. DOI: 10.1016/j.soard.2014.06.015
33. *Stanton M.C., Chen S.-C., Jackson J.V., Rojas-Triana A., Kinsley D., et al*. Inflammatory signals shift from adipose to liver during high fat feeding and influence the development of steatohepatitis in mice. J Inflamm. 2011;8:8. DOI: 10.1186/1476-9255-8-8
34. *Virtue S., Vidal-Puig A.* Adipose tissue expandability, lipotoxicity and the metabolic syndrome – an allostatic perspective. Biochim Biophys Acta. 2010;1801:338-49. DOI: 10.1016/j.bbalip.2009.12.006
35. *Stojsavljevic S., Gomercic Palcic M., Virovic Jukic L., et al.* Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2014;20:18070-91. DOI: 10.3748/wjg.v20.i48.18070
36. *Osborn O., Olefsky J.M.* The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. Nat Med. 2012;18:363-74. DOI: 10.1038/nm.2627
37. *Marra F., Svegliati-Baroni G.* Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. J Hepatol. 2018;68:280-95. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.014
38. *Di Maira G., Pastore M., Marra F.* Liver fibrosis in the context of nonalcoholic steatohepatitis: the role of adipokines. Minerva Gastroenterol Dietol. 2018;64:39-50. DOI:10.23736/S1121-421X.17.02427-8
39. *Remmerie A., Martens L., Scott C.L.* Macrophage subsets in obesity, aligning the liver and adipose tissue. Front Endocrinol. 2020;11:259. DOI: 10.3389/fendo.2020.00259
40. *Machado M.V., Cortez-Pinto H.* Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease. Ann Hepatol. 2012;11(4): 440-9. DOI: 10.1016/S1665-2681(19)31457-7
41. *Anstee Q.M., Targher G., Day C.P.* Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10:330-44. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.41
42. *Thomson A.W., Knolle P.A.* Antigen-presenting cell function in the tolerogenic liver environment. Nat Rev Immunol. 2010;10:753-66. DOI: 10.1038/nri2858

43. *Lotze M.T., Zeh H.J., Rubartelli A., Sparvero L.J., Amoscato A.A., et al*. The grateful dead: damage- associated molecular pattern molecules and reduction/oxidation regulate immunity. Immunol Rev. 2007;220:60-81. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2007.00579.x
44. *Szabo G., Csak T.* Inflammasomes in liver diseases. J Hepatol. 2012;57:642-54. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.03.035
45. *Luedde T., Schwabe R.F.* NF-κB in the liver – linking injury, fibrosis and hepatocellular carcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011;8:108-18. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.213
46. *Klein I., Cornejo J.C., Polakos N.K., John B., Wuensch S.A.,et al.* Kupffer cell heterogeneity: functional properties of bone marrow derived and sessile hepatic macrophages. Blood. 2007;110:4077-85. DOI: 10.1182/blood-2007-02-073841
47. *Tomita K., Tamiya G., Ando S., Chiyo T., Mizutani A., et al*. Tumour necrosis factor alpha signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice. Gut. 2006;55:415-24. DOI: 10.1136/gut.2005.071118
48. *Kremer M., Hines I.N., Milton R.J., Wheeler M.D.* Favored T helper 1 response in a mouse model of hepatosteatosis is associated with enhanced T cell-mediated hepatitis. Hepatology. 2006;44:216-27. DOI: 10.1002/hep.21221
49. *Ghazarian M., Revelo X.S., Nohr M.K., Luck H., Zeng K., et al.* Type I interferon responses drive intrahepatic T cells to promote metabolic syndrome. Sci Immunol. 2017;2:7616. DOI: 10.1126/sciimmunol.aai7616
50. *Плотникова Е.Ю., Грачева Т.Ю., Ержанова Е.А*. Роль кишечной микрофлоры в формировании неалкогольной жировой болезни печени. Лечащий врач. 2017;2:32-8 [*Plotnikova E.Yu., Gracheva T.Yu., Yerzhanova E.A.* The role of intestinal microflora in the formation of non-alcoholic fatty liver disease. The Attending Physician. 2017;2:32-8 (in Russ)].
51. *Poeta M., Pierri L., Vajro P*. Gut-Liver Axis Derangement in Non- Alcoholic Fatty Liver Disease. Children (Basel). 2017;4:66. DOI: 10.3390/children4080066
52. *Paolella G., Mandato C., Pierri L., Poeta M., Di Stasi M et al*. Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2014;20:15518-31. DOI: 10.3748/wjg.v20.i42.15518
53. *Zorn A.M., Wells J.M.* Vertebrate endoderm development and organ formation. Annu Rev Cell Dev Biol. 2009;25:221-51. DOI: 10.1146/annurev.cellbio.042308.113344

54. *Zhang Y., Lee F.Y., Barrera G., Lee H., Vales C., et al*. Activation of the nuclear receptor FXR improves hyperglycemia and hyperlipidemia in diabetic mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103:1006-11. DOI: 10.1073/pnas.0506982103
55. *Watanabe M., Houten S.M., Wang L., Moschetta A., Mangelsdorf D.J., et al*. Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c. J Clin Invest. 2004;113:1408-18. DOI: 10.1172/JCI21025
56. *Parseus A., Sommer N., Sommer F., Caesar R., Molinaro A., et al*. Microbiota-induced obesity requires farnesoid X receptor. Gut. 2017;66:429-37. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310283
57. *Van Nierop F.S., Scheltema M.J., Eggink H.M., Pols T.W., Sonne D.P., et al*. Clinical relevance of the bile acid receptor TGR5 in metabolism. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:224-33. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30155-3
58. *Amir M., Czaja M.J.* Autophagy in nonalcoholic steatohepatitis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2011;5(2):159-66. DOI: 10.1586/egh.11.4
59. *Wu P., Zhao J., Guo Y., Yu Y., Wu X., et al.* Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. Biochem Biophys Res Commun. 2020;27;529(3):834-8. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.05.128
60. *Kurashima Y., Kiyono H*. Mucosal ecological network of epithelium and immune cells for gut homeostasis and tissue healing. Annu Rev Immunol. 2017;35:119-47. DOI: 10.1146/annurev-immunol-051116-052424
61. *Nevo S., Kadouri N., Abramson J.* Tuft cells: From the mucosa to the thymus. Immunol Lett. 2019;210:1-9. DOI: 10.1016/j.imlet.2019.02.003
62. *Turner J.R.* Intestinal mucosal barrier function in health and disease. Nat Rev Immunol. 2009;9:799-809. DOI: 10.1038/nri2653
63. *Van Itallie C.M., Holmes J., Bridges A., Gookin J.L., Coccaro M.R., et al.* The density of small tight junction pores varies among cell types and is increased by expression of claudin-2. J Cell Sci. 2008;121:298-305. DOI: 10.1242/jcs.021485
64. *Clemente M.G., Mandato C., Poeta M., Vajro P*. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. World J Gastroenterol. 2016;22:8078-93. DOI: 10.3748/wjg.v22.i36.8078
65. *Ulluwishewa D., Anderson R.C., McNabb W.C., Moughan P.J., Wells J.M., et al.* Regulation of tight junction permeability by intestinal bacteria and dietary components. J Nutr. 2011;141:769-76. DOI: 10.3945/jn.110.135657

66. *Kapil S., Duseja A., Sharma B.K., Singla B., Chakraborti A., et al.* Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol. 2016;31:213-21. DOI: 10.1111/jgh.13058
67. *Ахмедов В.А., Меликов Т.И.* Генетические аспекты формирования неалкогольной жировой болезни печени. Лечащий врач. 2019;8:28-31 [*Akhmedov V.A., Melikov T.I.* Genetic aspects of the formation of non-alcoholic fatty liver disease. The Attending Physician. 2019;8:28-31 (in Russ)].
68. *Al-Serri A., Anstee Q.M., Valenti L., Nobili V., Leathart J.B.S., et al.* The sod2 c47t polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from case-control and intra-familial allele association studie. J Hepatol. 2011;56(2):448-54. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.05.029
69. Dongiovanni P., Romeo S., Valenti L. Genetic Factors in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis. BioMed Research International. 2015;460190:10. DOI: 10.1155/2015/460190
70. *Petersen K.F., Dufour S., Hariri A., Nelson-Williams C., Foo J.N., et al*. Apolipoprotein C3 gene variants in nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med. 2010;362(12):1082-89. DOI: 10.1056/NEJMoa0907295
71. *Sazci A., Akpinar G., Aygun C., Ergul E., Senturk O., et al.* Association of apolipoprotein E polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Dig Dis Sci. 2008;53:3218-24. DOI: 10.1007/s10620-008-0271-5
72. *BasuRay S., Wang Y., Smagris E., Cohen J.C., Hobbs H.H.* Accumulation of PNPLA3 on lipid droplets is the basis of associated hepatic steatosis. Proc Natl Acad Sci USA. 2019;116:9521-26. DOI: 10.1073/pnas.1901974116
73. *Kotronen A., Johansson L.E., Johansson L.M., Westerbacka J., Hamsten A., et al.* A common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans. Diabetologia. 2009;52:1056-60. DOI: 10.1007/s00125-009-1285-z
74. *Kawaguchi T., Sumida Y., Umemura A., Matsuo K., Takahashi M., et al.* Japan Study Group of Nonalcoholic Fatty Liver, Genetic polymorphisms of the human PNPLA3 gene are strongly associated with severity of non-alcoholic fatty liver disease in Japanese. PLoS One. 2012;7:e38322. DOI:10.1371/journal.pone.0038322
75. *Zain S.M., Mohamed R., Mahadeva S., Cheah P.L., Rampal S., et al.* A multi-ethnic study of a PNPLA3 gene variant and its association with disease severity in non- alcoholic fatty liver disease. Hum Genet. 2012;131(7):1145-52. DOI: 10.1007/s00439-012-1141-y
76. *Takeuchi Y., Ikeda F., Moritou Y., Hagihara H., Yasunaka T., et al*. The impact of patatin-like phospholipase domaincontaining protein 3 polymorphism on hepatocellular

carcinoma prognosis. J Gastroenterol. 2012;48(3):405-12. DOI: 0.1007/s00535-012-0647-3.

77. *Musso G., Gambino R., De Michiel F., Durazzo M., et al*. Adiponectin gene polymorphisms modulate acute adiponectin response to dietary fat: possible pathogenetic role in NASH. Hepatology. 2008;47:1167-77. DOI: 10.1002/hep.22142
78. *Li X.-L., Sui J.-Q., Lu L.-L., Zhang N.-N., Xu X. et al*. Gene polymorphisms associated with non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease: a concise review. Lipids Health Dis. 2016;15:53.
79. *Zhang C., Guo L., Guo X.* Interaction of polymorphisms of Leptin receptor gene Gln223Arg, MnSOD9Ala/Val genes and smoking in nonalcoholic fatty liver disease. Wei Sheng Yan Jiu. 2014;43(5):724-31.
80. *Jichitu A., Bungau S., Stanescu A.M.A., Vesca C.M., Toma M.M., et al*. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. Diagnostics (Basel). 2021;11(4):689. DOI:10.3390/diagnostics11040689
81. *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;26(2):24-42 [*Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., et al*. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016;26(2):24-42 (in Russ)]. DOI:10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42
82. *Шархун О.О.* Формирование кардиометаболических нарушений при НАЖБП, ассоциированной с инсулинорезистентностью. Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2019 [*Sharkhun O.O.* Formation of cardiometabolic disorders in NAFLD associated with insulin resistance. Abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences. Moscow, 2019 (in Russ)].
83. *Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014;24(5):36-41 [*Komova A.G., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T.* Principles of effective diagnosis of diffuse liver diseases at the outpatient stage. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2014;24(5):36-41 (in Russ)].

84. *Povsic M., Wong O.Y., Perry R., Bottomley J.* A Structured Literature Review of the Epidemiology and Disease Burden of Non- Alcoholic Steatohepatitis (NASH). Adv Ther. 2019;36(7):1574-94. DOI:10.1007/s12325-019-00960-3
85. *Estes C., Anstee Q.M., Arias-Loste M.T., Bantel H., Bellentani S., et al*. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. J Hepatol. 2018;69(4):896-904. DOI:10.1016/j.jhep.2018.05.036
86. *Lazo M., Clark J.* The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. Semin Liver Dis. 2008;28(4):339-50. DOI: 10.1055/s-0028-1091978
87. *Misra V., Khashab M., Chalasani N.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk. Curr Gastroenterol Rep. 2009;11:50-5. DOI:10.1007/s11894-009-0008-4
88. *Stefan N., Kantartzis K., Haring H.-U.* Causes and Metabolic Consequences of Fatty Liver. Endoc Rev. 2008;29(7):939-60. DOI: 10.1210/er.2008-0009
89. *Musso G., Gambino R., Cassader M*. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update. *Obesity Reviews.* 2010;11(6):430-45. DOI:10.1111/j.1467-789X.2009.00657.x
90. *Ong J.P., Younossi Z. M*. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. Clin Liver Dis. 2007;11:1-16. DOI: 10.1016/j.cld.2007.02.009
91. *Leite N.C., Salles G.F., Araujo A.L.E., Villela-Nogueira C.A., Cardoso C.R.L.* Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. Liver Int. 2009;29:113-9. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01718.x
92. *Younossi Z. M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., et al.* Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver desease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. Hepatology. 2016;64:73-84. DOI: 10.1002/hep.28431
93. *Corey K.E., Kartoun U., Zheng H., Shaw S.Y*. Development and Validation of an Algorithm to Identify Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Electronic Medical Record. Dig Dis Sci. 2016;61:913-9. DOI:10.1007/s10620-015-3952-x
94. *Targher G., Byrne C.D*. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2017;13:297-310.DOI:10.1038/nrneph.2017.16
95. *Musso G., Gambino R., Tabibian J.H., Eksedt M., Kechagias S., et al.* Association of non- alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS Med. 2014;11:e1001680. DOI:10.1371/journal.pmed.1001680

96. *Mantovani A., Zaza G., Byrne C.D., Byrne C.D., Lonardo A., et al*. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and metaanalysis. Metabolism. 2018;79:64-76. DOI:10.1016/j.metabol.2017.11.003
97. Park H., Dawwas G.K., Liu X., Nguyen M.H. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident advanced chronic kidney disease: a propensity-matched cohort study. J Intern Med. 2019;286:711-22. DOI:10.1111/joim.12964
98. *Yeung M.W., Wong G.L., Choi K.C., Luk A. O.-Y., Kwok R., et al.* Advanced liver fibrosis but not steatosis is independently associated with albuminuria in Chinese patients with type 2 diabetes. J Hepatol. 2017 S0168-8278(17)32334-6. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.020
99. *Lombardi R., Airaghi L., Targher G., Serviddio G., Maffi G., et al.* Liver fibrosis by FibroScan® independently of established cardiovascular risk parameters associates with macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes. Liver Int. 2020;40:347-54. DOI:10.1111/liv.14274
100. *Chon Y.E., Kim H.J., Choi Y.B., Hwang S.G., Rim K.S., et al*. Decrease in waist-to-hip ratio reduced the development of chronic kidney disease in non- obese non-alcoholic fatty liver disease. Sci Rep. 2020;10:8996. DOI:10.1038/s41598-020-65940-y
101. *Kleiner D.E., Brunt E.M.* Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. Semin Liver Dis. 2012;32(1):3-13. DOI: 10.1055/s-0032-1306421.
102. *Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M., Behling C., Contos M.J., et al*. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005 ;41(6):1313-21. DOI: 10.1002/hep.20701
103. *Bedossa P. FLIP Pathology Consortium*. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2014;60(2):565-75. DOI: 10.1002/hep.27173
104. *Bedossa P*. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations. Hepatol Int. 2013;7 Suppl 2:765-70. DOI: 10.1007/s12072-013-9446-z
105. *Павлов Ч.С., Коновалова О.Н., Ивашкин В.Т. и др*. Сфера клинического применения неинвазивных методов оценки фиброза печени: результаты собственных исследований в многопрофильном стационаре. Клин мед. 2009; 87(11): 40-44 [*Pavlov Ch.S., Konovalova O.N., Ivashkin V.T., et al.* Range of clinical application of non-invasive methods of liver fibrosis estimation: original studies in versatile hospital. Klin med. 2009; 87(11): 40-44 (In Russ)]

106. *Harrison S.A., Torgerson S., Hayashi P., Ward J., Schenker S*. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Am J Gastroenterol. 2003;98(11):2485-90. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.08699.x

107. *Basaranoglu M., Neuschwander-Tetri B.A.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Clinical Features and Pathogenesis. Gastroenterol Hepatol. 2006;2(4):282-291.

108. *Mc Cullough A.J*. The epidemiology and risk factors of NASH. Hepatology. 2013; 58(5):1644-54.

109. *Obika M., Noguchi H.* Diagnosis and evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. Exp Diabetes Res. 2012; 2012: 145754. DOI: 10.1155/2012/145754

110. *Younossi Z.M., Golabi P., De Avila L., Paik J.M., Srishord M., 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.06.021

111. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др*. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации. Сахарный диабет. 2019; 22(1): 1-144. DOI: 10.14341/DM221S1. [*Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., et al*. Standards of specialized diabetes care: Clinical guidelines. Diabetes mellitus. 2019; 22(1): 1-144. (In Russ). DOI: 10.14341/DM221S1].

112. *Fujii H., Kawada N. and Japan Study Group of NAFLD*. The role of insulin resistance and diabetes in Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Int J Mol Sci. 2020; 21:3863. DOI: 10.3390/ijms21113863

113. *Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Лерман О.В., Балашов И.С., Невзорова В.А., и др*. Повышение эффективности гиполипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени (результаты дополнительного анализа Исследования РАКУРС). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2015; 11(3): 300-6. [*Kutishenko N.P., Martsevich S.Yu., Lerman O.V., Balashov I.S., Nevzorova V.A., et al.* The improvement of lipid-lowering therapy effectiveness on patients with high cardiovascular risk and concomitant liver disease (results of additional analysis of the RAKURS study). Rational pharmacotherapy in cardiology. 2015; 11(3): 300-6. (In Russ)].

114. *Targher G., Day C.P., Bonora E.* Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. N Engl J Med. 2010; 363:1341–1350. DOI: 10.1056/NEJMra0912063

115. *Spinosa M., Stine J.G.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Evidence for a Thrombophilic State? Curr Pharm Des. 2020; 26(10):1036-44. DOI:10.2174/1381612826666200131101553

116. *Verrijken A., Francque S., Mertens I., Prawitt J., Caron S., et al.* Prothrombotic factors in histologically proven nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2014; 59(1):121-9. DOI:10.1002/hep.26510

117. *Balta G., Altay C., Gurgey A.* PAI-1 gene 4G/5G genotype: A risk factor for thrombosis in vessels of internal organs. Am J Hematol. 2002;71(2):89-93. DOI:10.1002/ajh.10192

118. *Northup P.G., Argo C.K., Shah N., Caldwell S.H.* Hypercoagulation and thrombophilia in nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms, human evidence, therapeutic implications, and preventive implications. Semin Liver Dis. 2012;32(1):39-48. DOI:10.1055/s-0032-1306425

119. *Skurk T., Hauner H.* Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. Int J Obes Relat Metab Disord. 2004;28(11):1357-64. DOI:10.1038/sj.ijo.0802778

120. *Kotronen A., Joutsi-Korhonen L., Sevastianova K., Bergholm R., Hakkarainen A., et al.* Increased coagulation factor VIII, IX, XI and XII activities in non- alcoholic fatty liver disease. Liver Int. 2011;31(2):176-83. DOI:10.1111/j.1478-3231.2010.02375.x

121. *Tripodi A., Fracanzani A.L., Primignani M., Chantarangkul V., Clerici M., et al.* Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2014; 61(1):148-54. DOI:10.1016/j.jhep.2014.03.013

122. *Ikura Y.* Transitions of histopathologic criteria for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease during the last three decades. World J Hepatol. 2014; 12(6): 894–900. DOI: 10.4254/wjh.v6.i12.894

123. *Hernaez R., Lazo M., Bonekamp S., Kamel I., Brancati F.L., et al*. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis. Hepatology. 2011; 54:1082–1090. DOI: 10.1002/hep.24452

124. *Bril F., Ortiz-Lopez C., Lomonaco R., Orsak B., Freckleton M., et al.* Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. Liver Internat 2015; 35:2139–2146.

125. *Ratziu V., Charlotte F., Heurtier A., Gombert S., Giral P., et al*. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2005; 128:1898–1906. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.03.084

126. *Brunt E.M., Kleiner D.E., Wilson L.A., Belt P., Neuschwander-Tetri B.A., Network NCR.* Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. Hepatology. 2011; 53:810–820. DOI: 10.1002/hep.24127

127. *Singh S., Allen A.M., Wang Z., Prokop L.J., Murad M.H., Loomba R.* Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(4):643-54.e1-9; DOI: 10.1016/j.cgh.2014.04.014.

128. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. J Hepatol. 2021;75(3):659-89. DOI:10.1016/j.jhep.2021.05.025

129. *Fedchuk L., Nascimbeni F., Pais R., Charlotte F., Housset C., et al*. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther. 2014;40:1209-22. DOI: 10.1111/apt.12963

130. *Gu J., Liu S., Du S., Zhang Q., Xiao J., et al*. Diagnostic value of MRIPDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. Eur Radiol. 2019; 29:3564–3573. DOI: 10.1007/s00330-019-06072-4

131. *Petroff D., Blank V., Newsome P.N., Shalimar, Voican C.S., et al.* Assessment of hepatic steatosis by controlled attenuation parameter using the M and XL probes: an individual patient data meta- analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(3):185-98. DOI:10.1016/S2468-1253(20)30357-5

132. *Verhaegh P., Bavalia R., Winkens B., Masclee A., Jonkers D., Koek G.* Noninvasive tests do not accurately differentiate nonalcoholic steatohepatitis from simple steatosis: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2018;16:837–861. DOI: 10.1016/j.cgh.2017.08.024

133. *Xiao G., Zhu S., Xiao X., Yan L., Yang J., et al*. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. Hepatology. 2017;66:1486-501. DOI: 10.1002/hep.29302

134. *Staufer K., Halilbasic E., Spindelboeck W., Eilenberg M., Prager G., et al.* Evaluation and comparison of six noninvasive tests for prediction of significant or advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. United European Gastroenterol J. 2019;7(8):1113-23. DOI:10.1177/2050640619865133

135. Papatheodoridi M, Hiriart JB, Lupsor-Platon M, Bronte F., Boursier J., et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol.* 2021;74(5):1109-16. DOI:10.1016/j.jhep.2020.11.050

136. *Jiang W., Huang S., Teng H., Wang P., Wu M., et al.* Diagnostic accuracy of point shear wave elastography and transient elastography for staging hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis, BMJ Open. 2018; 8(8): e021787. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-021787

137. *Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., et al*. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology. 2015;149(2):367-78. DOI:10.1053/j.gastro.2015.04.005

138. *Koutoukidis D.A., Astbury N.M., Tudor K.E., Morris E., henry J.A., et al.* Association of Weight Loss Interventions With Changes in Biomarkers of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2019;179(9):1262-71. DOI:10.1001/jamainternmed.2019.2248.

139. *Keating S.E., Hackett D.A., George J., Johnson N.A.* Exercise and non- alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2012;57(1):157-66. DOI:10.1016/j.jhep.2012.02.023

140. *Cheng S., Ge J., Zhao C., Le S., Yang Y., et al*. Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver- disease: A randomized controlled trial. Sci Rep. 2017;7(1):15952. DOI:10.1038/s41598-017-16159-x

141. *Hallsworth K., Thoma C., Hollingsworth K.G., Cassidy S., Anstee Q.M., et al*. Modified high- intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. Clin Sci (Lond). 2015;129(12):1097-105. DOI:10.1042/CS20150308

142. *Hashida R., Kawaguchi T., Bekki M., Omoto M., Matsuse H., et al*. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. J Hepatol. 2017;66(1):142-52. DOI:10.1016/j.jhep.2016.08.023

143. *Katsagoni C.N., Georgoulis M., Papatheodoridis G.V., Panagiotakos D.B., Kontogianni M.D*. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. Metabolism. 2017; 68:119-32. DOI:10.1016/j.metabol.2016.12.006

144. *Golabi P., Locklear C.T., Austin P., Afdhal S., Byrns M., et al*. Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review. World J Gastroenterol. 2016;22(27):6318-27. DOI:10.3748/wjg.v22.i27.6318

145. *Smart N.A., King N., McFarlane J.R., Graham P.L., Dieberg G.* Effect of exercise training on liver function in adults who are overweight or exhibit fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med. 2018;52(13):834-43. DOI:10.1136/bjsports-2016-096197

146. *Rector R.S., Thyfault J.P., Morris R.T., Laye M.J., Borengasser S.J., et al*. Daily exercise increases hepatic fatty acid oxidation and prevents steatosis in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008; 294(3):G619-26. DOI:10.1152/ajpgi.00428.2007

147. *Ryan M.C., Itsiopoulos C., Thodis T., Ward G., Trost N., et al.* The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2013; 59(1):138-43. DOI:10.1016/j.jhep.2013.02.012

148. *Kontogianni M.D., Tileli N., Margariti A., Georgoulis M., Deutsch M., et al*. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non- alcoholic fatty liver disease. Clin Nutr. 2014; 33(4):678-83. DOI:10.1016/j.clnu.2013.08.014

149. *Saeed N., Nadeau B., Shannon C., Tincopa M*. Evaluation of Dietary Approaches for the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review. Nutrients. 2019;11(12):3064. DOI:10.3390/nu11123064

150. *Moosavian S.P., Arab A., Paknahad Z.* The effect of a Mediterranean diet on metabolic parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review of randomized controlled trials. Clin Nutr ESPEN. 2020;35:40-6. DOI:10.1016/j.clnesp.2019.10.008

151. *Tendler D., Lin S., Yancy W.S. Jr, Mavropousol J., Sylvestre P., et al*. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. Dig Dis Sci. 2007;52(2):589-93. DOI:10.1007/s10620-006-9433-5

152. *Wong V.W., Wong G.L., Chan R.S., Shu S.S.-T., Cheung B. H.-K., et al.* Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2018;69(6):1349-56. DOI:10.1016/j.jhep.2018.08.011

153. *Francque S.M., Marchesini G., Kautz A., Walmsley M., Dorner R., et al.* Non-alcoholic fatty liver disease: A patient guideline. JHEP Rep. 2021;3(5):100322. DOI:10.1016/j.jhepr.2021.100322

154. *Xia Y., Zhang S., Zhang Q., Liu L, Meng G., et al*. Insoluble dietary fibre intake is associated with lower prevalence of newly-diagnosed non- alcoholic fatty liver disease in Chinese men: a large population- based cross-sectional study. Nutr Metab (Lond). 2020;17:4. DOI:10.1186/s12986-019-0420-1

155. *Zhao L., Zhang F., Ding X., Wu G., Lam Y.Y., et al*. Gut bacteria selectively promoted by dietary fibers alleviate type 2 diabetes. Science. 2018;359(6380):1151-56. DOI:10.1126/science.aao5774

156. Kenneally S., Sier J.H., Moore J.B. Efficacy of dietary and physical activity intervention in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. BMJ Open Gastroenterol. 2017;4(1):e000139. DOI:10.1136/bmjgast-2017-000139

157. *Parry S.A., Hodson L*. Managing NAFLD in Type 2 Diabetes: The Effect of Lifestyle Interventions, a Narrative Review. Adv Ther. 2020;37(4):1381-406. DOI:10.1007/s12325-020-01281-6

158. *Lemstra M., Bird Y., Nwankwo C., Rogers M., Moraros J., et al*. Weight loss intervention adherence and factors promoting adherence: a meta-analysis. Patient Prefer Adherence. 2016;10:1547-59. DOI:10.2147/PPA.S103649

159. *Scragg J., Hallsworth K., Taylor G., Cassidy S., Haigh L., et al.* Factors associated with engagement and adherence to a low-energy diet to promote 10% weight loss in patients with clinically significant non-alcoholic fatty liver disease. BMJ Open Gastroenterol. 2021;8:e000678. DOI:10.1136/bmjgast-2021-000678

160. *El Hadi H., Di Vincenzo A., Vettor R., Rossato M*. Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Int J Mol Sci. 2019;20(9):2215. DOI:10.3390/ijms20092215

161. *Lizardi-Cervera J., Aguilar-Zapata D.* Nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease. Annals of Hepatology. 2009; 8(1): S40-S43.

162. *Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S., Adams L.A., Bjornsson E.S., et al*. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2015;149(2):389-97.e 10. DOI:10.1053/j.gastro.2015.04.043

163. *Polyzos S.A., Kang E.S., Boutari C., Rhee E.-J., Mantzoros C.S.* Current and emerging pharmacological options for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. Metabolism. 2020;111S:154203. DOI:10.1016/j.metabol.2020.154203

164. *Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F., Ye Y.F., Zheng L., et al*. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. BMC Gastroenterol. 2013;23(13):140. DOI: 10.1186/1471-230X-13-140

165. *Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Simental-Mendía L.E.* Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. Br J Clin Pharmacol. 2020;86(8):1476-1488. DOI: 10.1111/bcp.14311

166. *Younossi Z., Stepanova M., Ong J.P., Jacobson I.M., Bugianesi E., et al.* Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17(4):748-55.e743. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.05.057

167. *Anstee Q.M., Reeves H.L., Kotsiliti E., Govaere O., Heikenwalder M*. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16(7):411-28.30. DOI: 10.1038/s41575-019-0145-7

168. *Liu H., Xu H.W., Zhang Y.Z., Huang Y. Han G.-Q., et al*. Ursodeoxycholic acid induces apoptosis in hepatocellular carcinoma xenografts in mice. World J Gastroenterol. 2015;21(36):10367-74. DOI:10.3748/wjg.v21.i36.10367

169. *Zhang H., Xu H., Zhang C., Tang Q., Bi F*. Ursodeoxycholic acid suppresses the malignant progression of colorectal cancer through TGR5-YAP axis. Cell Death Discov. 2021;7:207. DOI:10.1038/s41420-021-00589-8

170. *Alberts D.S., Martínez M.E., Hess L.M., Einspahr J.G., Green S.B., et al*. Phoenix and Tucson Gastroenterologist Networks. Phase III trial of ursodeoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence. J Natl Cancer Inst. 2005;97(11):846-53. DOI:10.1093/jnci/dji144

171. *Simental-Mendía L.E., Simental-Mendía M., Sánchez-García A., Banach M., Serban M.-C., 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. DOI:10.1186/s12944-019-1041-4

172. *Nadinskaia M., Maevskaya M., Ivashkin V., Kodzoeva Kh., Pirogova I., et al.* Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol. 2021;27(10):959-75. DOI:10.3748/wjg.v27.i10.959

173. *Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д., Пирогова И.Ю., Кодзоева Х.Б.,и др.* Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(6):22-9 [*Mayevskaya M.V., Nadinskaya M.Yu., Lunkov V.D., Pirogova I.Yu., Kodzoeva Kh.B., et al.* The effect of ursodeoxycholic acid on inflammation, steatosis and fibrosis of the liver and factors of atherogenesis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: the results of the study SUCCESS. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2019;29(6):22-9 (in Russ)]. DOI:10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29

174. *Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., McCullough A., Diehl A.M., et al.* Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2010;362(18):1675-85. DOI:10.1056/NEJMoa0907929

175. *Ando Y., Jou J.H.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Recent Guideline Updates. Clin Liver Dis (Hoboken). 2021;17(1):23-8. DOI:10.1002/cld.1045.

176. *Bril F., Biernacki D.M., Kalavalapalli S., Lomonaco R., Subbarayan S.K., et al.* Role of Vitamin E for Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. Diabetes Care. 2019;42(8):1481-88. DOI:10.2337/dc19-0167

177. *Miller E.R. 3rd, Pastor-Barriuso R., Dalal D., Riemersma R.A., Appel L.J., et al.* Meta- analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. Ann Intern Med. 2005;142(1):37-46. DOI:10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110

178. *Abner E.L., Schmitt FA, Mendiondo MS, Marcum J.L., Kryscio R.J.* Vitamin E and all- cause mortality: a meta-analysis. Curr Aging Sci. 2011;4(2):158-70. DOI:10.2174/1874609811104020158

179. *Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J., Bihl F., Cerny A., et al.* Randomized placebo-controlled trial of Ursodeoxycholic acid with vitamin e in non-alcoholic steatohepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4(12):1537–1543. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.025

180. *Balmer M.L., Siegrist K., Zimmermann A., Dufour J.F.* Effects of Ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Liver Int. 2009;29(8):1184–1188. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02037.x

181. *Anstee Q.M.,Day C.P.* S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. J Hepatol. 2012;57(5):1097-1109. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.041

182. *Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C., Frezza M., Giudici G.A., et al.* Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral *S*-Adenosyl-L-Methionine (SAMe) in Cholestatic Patients with Liver Disease. Drug Invest. 1994; 24:90–100. DOI:10.1007/BF03258369

183. *Shankar R., Virukalpattigopalratham M.P., Singh T.* Heptral (Ademetionine) in intrahepatic cholestasis due to chronic non-alcoholic liver disease: subgroup analysis of results of a multicentre observational study in India. Journal of Clinical and Experimental Hepatology. 2014;4(S2):s30-s38.

184. *Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G.P., Barton D., Hull D., et al*. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebocontrolled phase 2 study. Lancet. 2016;387(10019):679-90. DOI:10.1016/S0140-6736(15)00803-X

185. *Newsome P.N., Buchholtz K., Cusi K., Linder M., Okanoue T., et al*. NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. N Engl J Med. 2021;384(12):1113-24. DOI:10.1056/NEJMoa2028395

186. *Cusi K., Orsak B., Bril F., Lomonaco R., Hecht J., 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. DOI:10.7326/M15-1774

187. *Musso G., Cassader M., Paschetta E., Gambino R.* Thiazolidinediones and Advanced Liver Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: A Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2017;177(5):633-40. DOI:10.1001/jamainternmed.2016.9607

188. *Gautam A., Agrawal P.K., Doneria J., Nigam A.* Effects of Canagliflozin on Abnormal Liver Function Tests in Patients of Type 2 Diabetes with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. J Assoc Physicians India. 2018;66(8):62-6.

189. *Budd J., Cusi K.* Role of Agents for the Treatment of Diabetes in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Curr Diab Rep. 2020;20(11):59. DOI:10.1007/s11892-020-01349-1

190. *Sánchez-García A., Sahebkar A., Simental-Mendía M., Simental- Mendía L.E.* Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Pharmacol Res. 2018;135:144-9. DOI:10.1016/j.phrs.2018.08.008

191. *Li Y., Liu L., Wang B., Wang J., Chen D.* Metformin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Biomed Rep. 2013;1:57-64. DOI: 10.3892/br.2012.18

192. *Musso G., Gambino R., Cassader M., Pagano G*. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholicfatty liver disease. Hepatology. 2010;52:79-104. DOI: 10.1002/hep.23623

193. *Ma S., Zheng Y., Xiao Y., Zhou P., Tan H*. Meta-analysis of studies using metformin as a reducer for liver cancer risk in diabetic patients. Medicine (Baltimore). 2017;96(19):e6888. DOI: 10.1097/MD.0000000000006888

194. *Haufe S., Engeil S., Kast P., Bohnke J., Utz W., et al.* Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. Hepatology. 2011;53(5):1504-14. DOI: 10.1002/hep.24242

195. *Asrih M., Jornayvaz F.R.* Diets and nonalcoholic fatty liver disease: the good and the bad. Clin Nutr. 2014;33(2):186-90. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.11.003.

196. *Houmard J.A., Tanner C.J., Slentz C.A., Duscha B.D., McCartney J.S., et al.* Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. J Appl Physiol (1985). 2004;96(1):101-6. DOI: 10.1152/japplphysiol.00707.2003.

197. *Kopp C.W., Kopp H.P., Steiner S., Kriwanek S., Krzyzanowska K., et al*. Weight loss reduces tissue factor in morbidly obese patients. Obes Res. 2003;11(8):950-6. DOI: 10.1038/oby.2003.131.

198. *Sanyal A.J., Friedman S.L., McCullough A.J., Dimick-Santos L.; American Association for the Study of Liver Diseases; United States Food and Drug Administration*. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. Hepatology. 2015;61(4):1392-405. DOI: 10.1002/hep.27678.

199. *Vilsbøll T., Christensen M., Junker A.E., Knop F.K., Gluud L.L.* Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. BMJ. 2012;344:d7771.DOI: 10.1136/bmj.d7771.

200. *Lassailly G., Caiazzo R., Buob D., Pigeyre M., Verkindt H., et al.* Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. Gastroenterology. 2015;149(2):379-88; quiz e15-6. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.014.

201. *Bower G., Toma T., Harling L., Jiao L.R., Efthimiou E., et al*. Bariatric Surgery and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review of Liver Biochemistry and Histology. Obes Surg. 2015;25(12):2280-9. DOI: 10.1007/s11695-015-1691-x.

202. *Dongiovanni P., Petta S., Mannisto V., Mancina R.M., Pipitone R., et al*. Statin use and nonalcoholic steatohepatitis in at risk individuals. J Hepatol 2015;63:705–712. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.05.006

203. *Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., et al.* ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111-188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455.

204. *Simon T.G., Duberg A.S., Aleman S., Hagstrom H., Nguyen L.H., et al.* Lipophilic statins and risk for hepatocellular carcinoma and death in patients with chronic viral hepatitis: results from a Nationwide Swedish Population. Ann Intern Med. 2019;171(5):318-27. DOI: 10.7326/M18-2753.

205. *Athyros V.G., Boutari C., Stavropoulos K., Anagnostis P., Imprialos K.P., et al.* Statins: An Under-Appreciated Asset for the Prevention and the Treatment of NAFLD or NASH and the Related Cardiovascular Risk. Curr Vasc Pharmacol. 2018;16(3):246-253. DOI: 10.2174/1570161115666170621082910.

206. *Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., и др.* Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодезоксихолевой кислоты. *Терапевтический архив.* 2014;86(12):48-52 [*Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Drozdova L.Yu., Lerman O.V., Nevzorova V.A., et al.* Research PERSPECTIVE: improving the effectiveness and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gallbladder and/or biliary tract using ursodeoxycholic acid. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2014;86(12):48-52 (in Russian)].

207. *Cabezas G.R.* Efecto del ácido ursodesoxicólico combinado con estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia: ensayo clínico prospectivo [Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial]. Rev Clin Esp. 2004 Dec;204(12):632-5. Spanish. DOI: 10.1016/s0014-2565(04)71566-0

208. *Nakade Y., Murotani K., Inoue T., Kobayashi Y., Yamamoto T., et al.* Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. Hepatol Res. 2017;47(13):1417-1428. DOI: 10.1111/hepr.12887

209. *Lee C.H., Fu Y., Yang S.J., Chi C.C.* Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Non-Alcoholic Fatty Liver: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2020;12(9):2769. DOI:10.3390/nu12092769

210. *Heda R., Yazawa M., Shi M., Bhaskaran M., Aloor F.Z., et al.* Non-alcoholic fatty liver and chronic kidney disease: Retrospect, introspect, and prospect. World J Gastroenterol. 2021;27(17):1864-82. DOI:10.3748/wjg.v27.i17.1864

211. *Monteillet L., Gjorgjieva M., Silva M., Verzieux V., Imikirene L., et al.* Intracellular lipids are an independent cause of liver injury and chronic kidney disease in non-alcoholic fatty liver disease-like context. Mol Metab. 2018;16:100-15. DOI:10.1016/j.molmet.2018.07.006

212. *Shimano H., Sato R.* SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology – divergent pathophysiology. Nat Rev Endocrinol. 2017;13:710-30. DOI:10.1038/nrendo.2017.91

213. *Marcuccilli M., Chonchol M.* NAFLD and Chronic Kidney Disease. Int J Mol Sci. 2016;17(4):562. DOI:10.3390/ijms17040562

214. *Yang J.D., Hainaut P., Gores G.J., Amadou A., Plymoth A., et al*. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;16:589-604. DOI: 10.1038/s41575-019-0186-y

215. *Piscaglia F., Svegliati-Baroni G., Barchetti A., Pecorelli A., Marinelli S., et al.* Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: a multicenter prospective study. Hepatology. 2016;63(3):827-38. DOI: 10.1002/hep.28368.

216. *Stine J.G., Wentworth B.J., Zimmet A., Rinella M.E., Loomba R., et al.* Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. Aliment Pharmacol Ther. 2018;48(7):696-703. DOI: 10.1111/apt.14937

217. *Barchetta I., Angelico F., Del Ben M., Baroni M.G., Pozzilli P., et al.* Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. BMC Med. 2011;9:85. DOI: 10.1186/1741-7015-9-85

218. *El-Sayed M.S., El-Sayed A., Ahmadizad S.* Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease: an update. Sports Med. 2004;34(3):181-200. DOI:10.2165/00007256-200434030-00004

219. *Womack C.J., Nagelkirk P.R., Coughlin A.M.* Exercise-induced changes in coagulation and fibrinolysis in healthy populations and patients with cardiovascular disease. Sports Med. 2003;33(11):795-807. DOI:10.2165/00007256-200333110-00002

220. *Van Stralen K.J., Le Cessie S., Rosendaal F.R., Doggen C.J.* Regular sports activities decrease the risk of venous thrombosis. J Thromb Haemost. 2007;5(11):2186-92. DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02732.x

221. *Huh J.H., Ahn S.V., Koh S.B., Choi E., Kim J.Y., et al*. A Prospective Study of fatty liver index and incident hypertension: the KoGES-ARIRANG Study. PLoS One. 2015;10:e0143560. DOI:10.1371/journal.pone.0143560

222. *Lau K., Lorbeer R., Haring R., Schmidt C.O., Wallaschofski H., et al.* The association between fatty liver disease and blood pressure in a population-based

prospective longitudinal study. J Hypertens. 2010;28:1829-35. DOI:10.1097/HJH.0b013e32833c211b

223. *Ryoo J.H., Ham W.T., Choi J.M., Kang M.A., An S.H., et al*. Clinical significance of non- alcoholic fatty liver disease as a risk factor for prehypertension. J Korean Med Sci. 2014;29:973-9. DOI:10.3346/jkms.2014.29.7.973

224. *Ryoo J.H., Suh Y.J., Shin H.C., Cho Y.K., Choi J.M., et al.* Clinical association between non- alcoholic fatty liver disease and the development of hypertension. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29:1926-31. DOI:10.1111/jgh.12643

225. *Sung K.C., Wild S.H., Byrne C.D*. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension. J Hepatol. 2014;60:1040-45. DOI:10.1016/j.jhep.2014.01.009

226. *Kupchak B.R., Creighton B.C., Aristizabal J.C., Dunn-Lewis C., Volk B.M., et al.* Beneficial effects of habitual resistance exercise training on coagulation and fibrinolytic responses. Thromb Res. 2013;131(6):e227-34. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.02.014

227. *Stokes C.S., Gluud L.L., Casper M., Lammert F.* Ursodeoxycholic acid and diets higher in fat prevent gallbladder stones during weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12(7):1090-100.e2; quiz e61. DOI:10.1016/j.cgh.2013.11.031

228. *Boerlage T.C.C., Haal S., Maurits de Brauw L., Acherman Y.I.Z., Bruin S., et al.* Ursodeoxycholic acid for the prevention of symptomatic gallstone disease after bariatric surgery: study protocol for a randomized controlled trial (UPGRADE trial). BMC Gastroenterol. 2017;17(1):164. DOI: 10.1186/s12876-017-0674-x

229. *Geh D., Anstee Q.M., Reeves H.L*. NAFLD-Associated HCC: Progress and Opportunities. J Hepatocell Carcinoma. 2021;8:223-239. DOI:10.2147/JHC.S272213

230. *Singal A., Volk M. L., Waljee A., Salgia R., Higgins P., et al.* Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30(1):37–47.DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Руководители рабочей группы:

Ивашкин Владимир Трофимович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Президент Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Конфликт интересов отсутствует.

Драпкина Оксана Михайловна – доктор медицинских наук, академик РАН, Президент Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний. Конфликт интересов отсутствует.

Рабочая группа:

Маевская М.В.
Котовская Ю.В.
Мартынов А.И.
Ткачева О.Н.
Трошина Е.А.
Шестакова М.В.
Бредер В.В.
Гейвандова Н.И.
Жаркова М.С.
Дощицин В.Л.
Дудинская Е.Н.
Ершова Е.В.
Кодзоева Х.Б.
Комшилова К.А.
Корочанская Н.В.
Маев И.В.
Майоров А.Ю.
Мишина Е.Е.
Надинская М.Ю.
Никитин И.Г.
Погосова Н.В.
Тарзиманова А.И.
Шамхалова М.Ш.
Абдулганиева Д.И.
Алексеенко С. А.
Ардатская М.Д.
Бакулин И.Г.
Бакулина Н.В.
Богомолов П.О.
Буеверов А.О.
Винницкая Е.В.
Голованова Е.В.
Гриневич В.Б.
Козлова И.В.
Конев Ю.В.
Кравчук Ю.А.
Лазебник Л.Б.
Ли Е.Д.
Лоранская И.Д.
Мехтиев С.Н.
Оковитый С.В.

Остроумова О.Д.
Павлов Ч.С.
Радченко В.Г.
Райхельсон К.Л.
Ройтберг Г.Е.
Сайфутдинов Р.Г.
Самсонов А.А.
Селиверстов П. В.
Ситкин С. И.
Тарасова Л.В.
Ткаченко Е.И.
Туркина С.В.
Успенский Ю. П.
Фоминых Ю.А.
Хлынова О.В.
Цыганова Ю. В.
Шархун О.О.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Предлагаемые рекомендации имеют своей целью довести до практических врачей современные представления об этиологии и патогенезе НАЖБП, познакомить с применяющимися в настоящее время алгоритмами диагностики, оценки прогноза и лечения.

Целевая аудитория данных клинических рекомендации:

1. Врачи-гастроэнтерологи
2. Врачи общей практики (семейные врачи)
3. Врачи-терапевты
4. Врачи-кардиологи
5. Врачи-эндокринологи
6. Врачи-онкологи

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические

	обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств (УДД)

УДД	**Расшифровка**
1.	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение эксперта

Таблица 3. Уровни убедительности рекомендаций (УУР) с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций

УУР	Расшифровка

A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

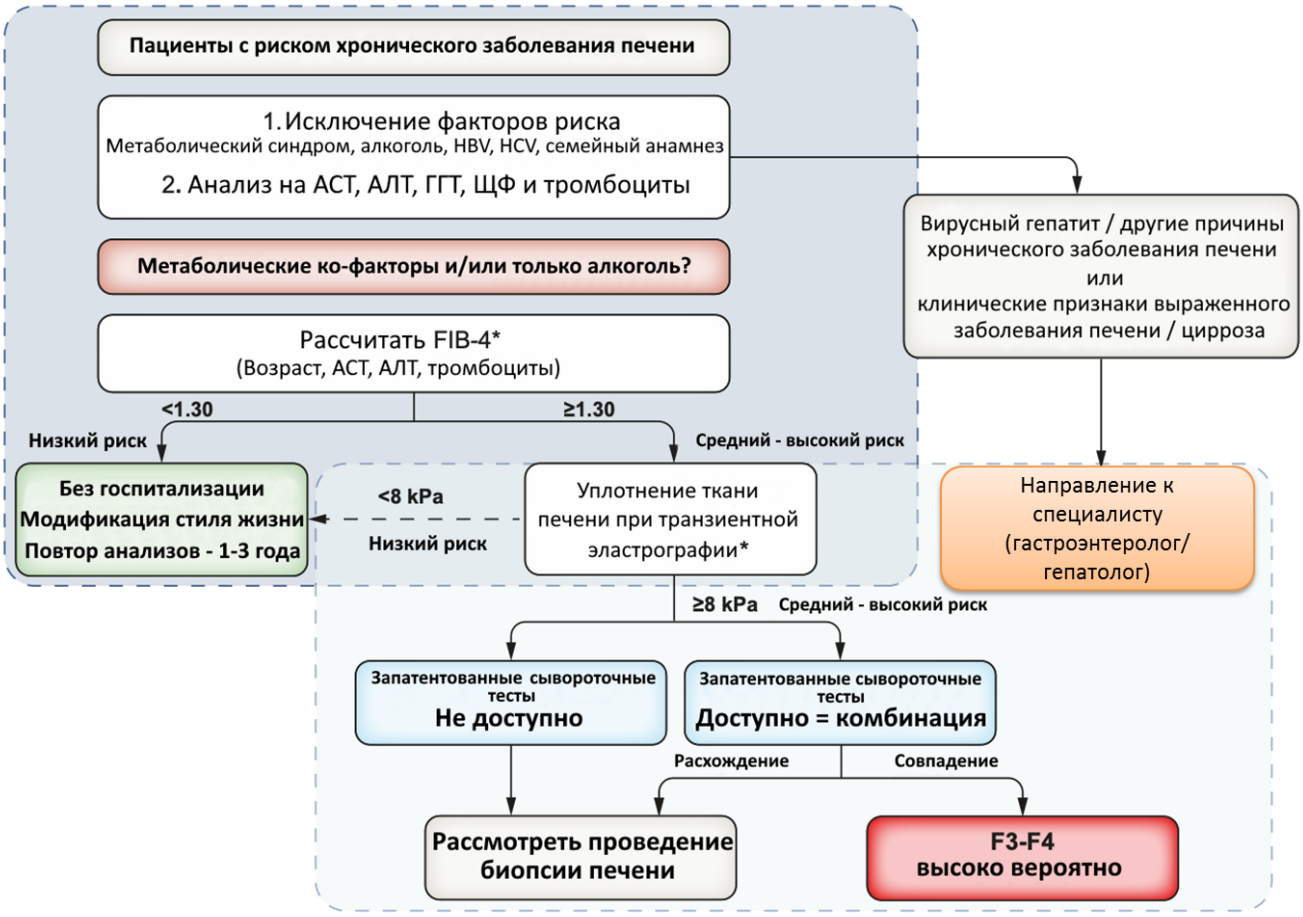
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 12.11.2012 № 906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология»
2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 г. N 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27 декабря 2007 года N 811 “ Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с другими болезнями печени (при оказании специализированной помощи)»

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Основные факторы, которые приводят к неалкогольной жировой болезни печени, это малоподвижный образ жизни и избыточный вес. Очень часто неалкогольная жировая болезнь печени ассоциирована с другими заболеваниями, такие как сахарный диабет, нарушение обмена холестерина, атеросклероз сосудов, гипертоническая болезнь. У некоторых людей это заболевание может приводить к циррозу печени, а у некоторых может осложняться развитием рака печени. Основным лечением неалкогольной жировой болезни печени является изменение образа жизни с целью снижения веса: правильное питание и физическая активность. В своем рационе питания вам нужно увеличить содержание оливкового масла, овощей, фруктов и орехов, бобовых, цельнозерновых, рыбы и морепродуктов. Необходимо уменьшить потребление красного мяса, обработанных пищевых продуктов, алкоголя, фруктозы, насыщенных жиров, сладостей, сладких напитков, ультра-обработанных продуктов, рафинированных углеводов. Старайтесь выполнять физические упражнения по 30-60 мин 3-5 раз в неделю, например скандинавская ходьба или высокоинтенсивные тренировки на велоэргометре. Снижение веса на 10% от исходного позволит существенным образом уменьшить воспаление в печени и уменьшить риски сердечно-сосудистых осложнений (инсульт, инфаркт). Также вам необходимо находиться под постоянным контролем врача, который определит перечень необходимых исследований и их периодичность, при необходимости назначит медикаментозную терапию.

Приложение Г1-Г2. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала NAS (NAFLD activity score — NAS) [104].

Название на русском языке: Шкала оценки активности НАЖБП

Источник: консенсус экспертов-морфологов CRN (Clinical Research Network), 2005г.

Назначение: для полуколичественной оценки тяжести и стадии НАЖБП

Содержание (шаблон): Шкала оценивает степень морфологических изменений в баллах (от 0 до 8): выраженность стеатоза печени, внутридолькового (лобулярного) воспаления, балонной дистрофии гепатоцитов и стадию фиброза.

Стеатоз (%)	Лобулярное воспаление*	Баллонная дистрофия
<5 (0 баллов)	отсутствует (0 баллов)	отсутствует (0 баллов)
5-33 (1 баллов)	< 2 фокусов в поле зрения (1 баллов)	слабая (1 балл)

34-66 (2 балла)	2-4 фокуса (2 балла)	умеренная/ выраженная (2 балла)
Фиброз печени (стадии)	1a, b: зона 3 ацинуса 1c: портальный фиброз 2: зона 3 ацинуса+ портальный /перипортальный фиброз 3: фиброзные септы 4: ложные дольки, нарушение архитектоники ткани печени (цирроз)	

*Наличие скоплений клеток воспалительного инфильтрата при увеличении 20

Ключ (интерпретация):
• NAS 0-2 – диагноз НАСГ маловероятен;
• NAS 3-4 – «серая зона», возможно наличие НАСГ у пациента;
• NAS ≥5 – вероятный диагноз НАСГ.

Приложение Г2. Шкала SAF [103].

Название на русском языке: Шкала для полуколичественной оценки тяжести НАЖБП

Источник: FLIP pathology consortium, 2014г.

Назначение: для полуколичественной оценки тяжести НАЖБП

Содержание (шаблон): Шкала включает такие гистологические характеристики НАЖБП как выраженность стеатоза (S, steatosis), баллонную дистрофию и лобулярное воспаление (A, activity) и стадию фиброза печени (F, fibrosis)

Параметр	Выраженность изменений	Оценка
S: стеатоз (0-3)	<5	0
	5-33	1
	33-66	2
	>66*	3
A: активность (0-4)	Баллонная дистрофия	
	Нет	0
	Скопления гепатоцитов нормального размера, но округлой формы и с бледной цитоплазмы	1
	То же, но встречаются и увеличенные клетки, и их, как минимум, в 2 раза больше, чем нормальных	2

	Лобулярное воспаление (≥ 2 воспалительных клеток при увеличении x 20)	
	Нет	0
	<2 фокусов в пределах 1 дольки	1
	>2 фокусов в пределах 1 дольки	2
F: фиброз (0-4)	Нет	0
	Перисинусоидальный ИЛИ портальный фиброз	1
	Перисинусоидальный И портальный фиброз без мостовидного	2
	То же И мостовидный фиброз	3
	Цирроз	4
Сумма баллов:		0-11

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

Ключ (интерпретация): результат оценки записывается в виде индекса S1A2F3, S2A1F1 и т.п.