



# рекомендации ногр & рнмот guidelines

## УТВЕРЖДЕНЫ В КАЧЕСТВЕ ДОКУМЕНТА:

Российским научным медицинским обществом терапевтов 19 ноября 2020 г.

Научным обществом гастроэнтерологов России 19 ноября 2020 г.

### МКБ-10:

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

### МКБ-11:

- DB92 – неалкогольная жировая болезнь печени
- DB92.0 – неалкогольная жировая болезнь печени без неалкогольного стеатогепатита
- DB92.1 – неалкогольный стеатогепатит
- DB92.Y – другие уточненные неалкогольные жировые заболевания печени
- DB92.Z – неалкогольная жировая болезнь печени, неуказанная
- DB93 – печеночный фиброз или цирроз
- DB93.0 – печеночный фиброз
- DB93.1 – периферический цирроз
- DB93.2 – определенный фиброз или цирроз печени

**Возрастная группа:** взрослые

### МЕДИЦИНСКИЕ ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ НЕКОММЕРЧЕСКИЕ ОРГАНИЗАЦИИ-РАЗРАБОТЧИКИ:

- Российское научное медицинское общество терапевтов
- Научное общество гастроэнтерологов России



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>

## Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение.

### Рекомендации для терапевтов, третья версия

Лазебник Л. Б.<sup>1</sup>, Голованова Е. В.<sup>1</sup>, Туркина С. В.<sup>2</sup>, Райхельсон К. Л.<sup>3</sup>, Оковитый С. В.<sup>4</sup>, Драпкина О. М.<sup>5</sup>, Маев И. В.<sup>1</sup>, Мартынов А. И.<sup>1</sup>, Ройтберг Г. Е.<sup>6,7</sup>, Хлынова О. В.<sup>8</sup>, Абдулганиева Д. И.<sup>9</sup>, Алексеенко С. А.<sup>10</sup>, Ардатская М. Д.<sup>11</sup>, Бакулин И. Г.<sup>12</sup>, Бакулина Н. В.<sup>12</sup>, Буеверов А. О.<sup>13</sup>, Виницкая Е. В.<sup>14</sup>, Вольнец Г. В.<sup>6</sup>, Еремина Е. Ю.<sup>23</sup>, Гриневич В. Б.<sup>15</sup>, Казюлин А. Н.<sup>1</sup>, Кашкина Е. И.<sup>16</sup>, Козлова И. В.<sup>16</sup>, Конев Ю. В.<sup>1</sup>, Корочанская Н. В.<sup>17</sup>, Кравчук Ю. А.<sup>15</sup>, Ли Е. Д.<sup>18</sup>, Лоранская И. Д.<sup>19</sup>, Махов В. М.<sup>20</sup>, Мехтиев С. Н.<sup>21</sup>, Новикова В. П.<sup>27</sup>, Остроумова О. Д.<sup>19</sup>, Павлов Ч. С.<sup>20</sup>, Радченко В. Г.<sup>15</sup>, Самсонов А. А.<sup>1</sup>, Сарсенбаева А. С.<sup>28</sup>, Сайфутдинов Р. Г.<sup>22</sup>, Селиверстов П. В.<sup>12</sup>, Ситкин С. И.<sup>12</sup>, Стефанюк О. В.<sup>1,29</sup>, Тарасова Л. В.<sup>24</sup>, Ткаченко Е. И.<sup>15</sup>, Успенский Ю. П.<sup>25</sup>, Фоминых Ю. А.<sup>26</sup>, Хавкин А. И.<sup>6</sup>, Цыганова Ю. В.<sup>24</sup>, Шархун О. О.<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. АИ Евдокимова, Москва, ул. Делегатская, 20/1, г. Москва, Российская Федерация, 127473

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, 400131, г. Волгоград, Россия

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет (СПбГУ), 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, Россия

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет (СПХФУ), 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова д. 4

<sup>5</sup> ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Петроверигский пер., 10, Россия

<sup>6</sup> Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н. И. Пирогова Российская Федерация, Москва 117997, ул. Островитянова д. 1, Россия

<sup>7</sup> АО «Медицина», Москва, 2-й Тверской-Ямской пер, 10, Россия

<sup>8</sup> ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

<sup>9</sup> Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49, Россия

- <sup>10</sup> ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России, 680000, Дальневосточный федеральный округ, Хабаровский край, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35, Россия
- <sup>11</sup> ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, ул. Маршала Тимошенко 15, 121359, Россия
- <sup>12</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41, Россия
- <sup>13</sup> ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2, Россия
- <sup>14</sup> ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ, 111123, Москва, Шоссе Энтузиатов 86, Россия
- <sup>15</sup> ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, 194044, Санкт-Петербург, улица Академика Лебедева, д.6, Россия
- <sup>16</sup> ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России, 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112, Россия
- <sup>17</sup> ФГБОУ ВО Кубанский Государственный медицинский университет Минздрава России, ул. Митрофана Седина, 4, Краснодар, Краснодарский край, 350063, Россия
- <sup>18</sup> Многопрофильный медицинский центр Банка России, Севастопольский пр., 66, Москва, 117647, Россия
- <sup>19</sup> ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, дом 2/1, строение 1, Россия
- <sup>20</sup> ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Минздрава РФ, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2, Москва, Россия, 119991
- <sup>21</sup> Институт профессиональной переподготовки Международного медицинского центра «СОГАЗ», 191186, Чебоксарский пер. д. 1/6, лит. А, Санкт-Петербург, Россия
- <sup>22</sup> Казанская государственная медицинская академия — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 420012 г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, Россия
- <sup>23</sup> Национальный исследовательский мордовский государственный университет имени Н. П. Огарева, Саранск, Россия
- <sup>24</sup> ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», Московский просп., 15, Чебоксары, 428015, Россия
- <sup>25</sup> ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2, Россия
- <sup>26</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6–8, Россия
- <sup>27</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, 194100, Россия
- <sup>28</sup> Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454092, Российская Федерация, Челябинская область, г. Челябинск, улица Воровского, 64
- <sup>29</sup> ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Петроверигский пер., 10, Россия

---

**Для цитирования:** Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., Райхельсон К. Л., Оковитый С. В., Драпкина О. М., Маев И. В., Мартынов А. И., Ройтберг Г. Е., Хлынова О. В., Абдулганиева Д. И., Алексеенко С. А., Ардатская М. Д., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Буеверов А. О., Виницкая Е. В., Волюнец Г. В., Еремина Е. Ю., Гриневич В. Б., Казюлин А. Н., Кашкина Е. И., Козлова И. В., Конев Ю. В., Корочанская Н. В., Кравчук Ю. А., Ли Е. Д., Лоранская И. Д., Махов В. М., Мехтиев С. Н., Новикова В. П., Остроумова О. Д., Павлов Ч. С., Радченко В. Г., Самсонов А. А., Сарсенбаева А. С., Сайфутдинов Р. Г., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Стефанюк О. В., Тарасова Л. В., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А., Хавкин А. И., Цыганова Ю. В., Шархун О. О. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;185(1): 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52

---

**Ключевые слова:** метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, стеатоз печени, стеатогепатит, коморбидность.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



## Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version

L. B. Lazebnik<sup>1</sup>, E. V. Golovanova<sup>1</sup>, S. V. Turkina<sup>2</sup>, K. L. Raikhelson<sup>3</sup>, S. V. Okovityy<sup>4</sup>, O. M. Drapkina<sup>5</sup>, I. V. Maev<sup>1</sup>, A. I. Martynov<sup>1</sup>, G. E. Roitberg<sup>6,7</sup>, O. V. Khlynova<sup>8</sup>, D. I. Abdulganieva<sup>9</sup>, S. A. Alekseenko<sup>10</sup>, M. D. Ardatskaya<sup>11</sup>, I. G. Bakulin<sup>12</sup>, N. V. Bakulina<sup>12</sup>, A. O. Bueverov<sup>13</sup>, E. V. Vinitzskaya<sup>14</sup>, G. V. Volynets<sup>6</sup>, E. Yu. Eremina<sup>23</sup>, V. B. Grinevich<sup>15</sup>, A. N. Kazyulin<sup>1</sup>, E. I. Kashkina<sup>16</sup>, I. V. Kozlova<sup>16</sup>, Yu. V. Konev<sup>1</sup>, N. V. Korochanskaya<sup>17</sup>, Yu. A. Kravchuk<sup>15</sup>, E. D. Li<sup>18</sup>, I. D. Loranskaya<sup>19</sup>, V. M. Makhov<sup>20</sup>, S. N. Mekhtiev<sup>21</sup>, V. P. Novikova<sup>27</sup>, O. D. Ostroumova<sup>19</sup>, Ch. S. Pavlov<sup>20</sup>, V. G. Radchenko<sup>15</sup>, A. A. Samsonov<sup>1</sup>, A. S. Sarsenbaeva<sup>28</sup>, R. G. Sayfutdinov<sup>22</sup>, P. V. Seliverstov<sup>12</sup>, S. I. Sitkin<sup>12</sup>, O. V. Stefanyuk<sup>1,29</sup>, L. V. Tarasova<sup>24</sup>, E. I. Tkachenko<sup>15</sup>, Yu. P. Uspensky<sup>25</sup>, Yu. A. Fominykh<sup>26</sup>, A. I. Khavkin<sup>6</sup>, Yu. V. Tsyganova<sup>24</sup>, O. O. Sharhun<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Delegatskay str., 20/1, Moscow, 127473, Russia

<sup>2</sup> State-funded Educational Establishment of Higher Professional Education «Volgograd State Medical University of the Ministry of Public Health of the Russian Federation», 400131, Volgograd, Russia

<sup>3</sup> St. Petersburg University, 7/9 Universitetskaya Emb., St. Petersburg 199034, Russia

<sup>4</sup> Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University (SPCPA), 197376, St. Petersburg, st. Professor Popov 4

<sup>5</sup> National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Russian Ministry of Health, Moscow, Petroverigsky lane, 10, Russia

<sup>6</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997, Russia

<sup>7</sup> JSC «Medicine», Moscow, 2nd Tverskoy-Yamskoy Pereulok, 10, Russia

<sup>8</sup> Perm State Medical University named after academician E. A. Vagner Ministry of Health care of Russia, 614099, Perm Region, Perm, Petropavlovskaya St., 26.

<sup>9</sup> Kazan State Medical University, 420012, Kazan, 49, Butlerova str., Russia

<sup>10</sup> The Far Eastern State Medical University, 680000, Far Eastern Federal District, Khabarovsk Territory, Khabarovsk, st. Muravyov-Amursky, 35, Russia

<sup>11</sup> Federal State Budgetary Institution "Central Clinical Hospital", of the Russian Federation Presidential Administration, Moscow, 15 Marshal Tymoshenko St. 121359, Russia

<sup>12</sup> North-Western state medical University named after I. I. Mechnikov, Ministry of health of the Russian Federation, 191015, St. Petersburg, Kirochnaya street, 41, Russia

<sup>13</sup> Moscow regional research and clinical Institute of M. F. Vladimirovsky, 129110, Moscow, Russia

<sup>14</sup> GBUZ the mcrcpc them. A. S. Loginov, DZM, 111123, Highway Enthusiasts 86, Moscow, Russia

<sup>15</sup> Military Medical Academy named after S. M. Kirov, 194044, St. Petersburg, Akademika Lebedev street, 6, Russia

<sup>16</sup> Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Bolshaya Kazachia st., 112, Saratov, 410012, Russia

<sup>17</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Kuban State Medical University Health Ministry of Russian Federation, st. Mitrofanova Sedina, 4, Krasnodar, Krasnodar Region, 350063, Russia

<sup>18</sup> Multifunctional medical center of the Bank of Russia, Sevastopol Ave., 66, Moscow, 117647, Russia

<sup>19</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125993, st. Barricade, 2/1, Bld. 1, Moscow, Russia

<sup>20</sup> I. M. Sechenov First Moscow Medical State University, Trubetskaya St. 8/2, Moscow, 119991, Russia

<sup>21</sup> Institute of Professional Retraining of the International Medical Center "SOGAZ", 191186, Cheboksary per. 1/6, lit. A, Saint Petersburg, Russia

<sup>22</sup> Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education "Russian Medical Academy of Continuous Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, central scientific research laboratory, Kazan, st. Butlerova, 366, 420012, Russia

<sup>23</sup> National Research Mordovia State University (MRSU), 68, Bolshevik Street, Saransk, Republic of Mordovia, 430005, Russia

<sup>24</sup> Chuvash State University n.b. I. N. Ulyanov, Moskosvsky Pr., 15, Cheboksary, 428015, Russia

<sup>25</sup> Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, 194100, St. Petersburg, Litovskaya st. 2, Russia

<sup>26</sup> Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, L'va Tolstogo str. 6–8, Saint Petersburg, 197022, Russia

<sup>27</sup> St. Petersburg State Paediatric Medical University, St. Petersburg, Litovskaya st. 2, 194100, Russia

<sup>27</sup> South-Ural State Medical University, 64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation

<sup>28</sup> National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Russian Ministry of Health, Moscow, Petroverigsky lane, 10, Russia

**For citation:** Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V., Raikhelson K. L., Okovityy S. V., Drapkina O. M., Maev I. V., Martynov A. I., Roitberg G. E., Khlynova O. V., Abdulganieva D. I., Alekseenko S. A., Ardatskaya M. D., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Bueverov A. O., Vinitzskaya E. V., Volynets G. V., Eremina E. Yu., Grinevich V. B., Kazyulin A. N., Kashkina E. I., Kozlova I. V., Konev Yu. V., Korochanskaya N. V., Kravchuk Yu. A., Li E. D., Loranskaya I. D., Makhov V. M., Mekhtiev S. N., Novikova V. P., Ostroumova O. D., Pavlov Ch. S., Radchenko V. G., Samsonov A. A., Sarsenbaeva A. S., Sayfutdinov R. G., Seliverstov P. V., Sitkin S. I., Stefanyuk O. V., Tarasova L. V., Tkachenko E. I., Uspensky Yu. P., Fominykh Yu. A., Khavkin A. I., Tsyganova Yu. V., Sharhun O. O. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;185(1): 4–52. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52

**Keywords:** metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, metabolically associated fatty liver disease, liver steatosis, steatohepatitis, comorbidity.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

## Содержание рекомендаций:

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА . . . . .	5
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ . . . . .	8
1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ . . . . .	9
1.1 Определение . . . . .	9
1.2 Этиология и патогенез . . . . .	9
1.3 Эпидемиология . . . . .	11
1.4 Кодирование по МКБ 10 . . . . .	12
1.5 Морфологическая классификация НАЖБП . . . . .	12
1.6 Клиническая картина НАЖБП . . . . .	13
2. ДИАГНОСТИКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ . . . . .	14
2.1 Жалобы и анамнез . . . . .	14
2.2 Физикальное обследование . . . . .	15
2.3 Лабораторная диагностика . . . . .	15
2.4 Инструментальная диагностика НАЖБП . . . . .	16
2.5 Другие методы диагностики . . . . .	21
3. ЛЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ . . . . .	22
3.1 Снижение веса и физическая активность . . . . .	23
3.2 Медикаментозная терапия НАЖБП . . . . .	24
3.3 Фармакологическая коррекция гиперлипидемии . . . . .	30
3.4 Фармакологическая коррекция инсулинорезистентности . . . . .	31
3.5 Хирургическое лечение НАЖБП . . . . .	33
3.6 Другие методы лечения . . . . .	34
4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ . . . . .	35
5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ . . . . .	35
6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ . . . . .	35
7. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ . . . . .	35
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ . . . . .	35
Приложение А1	
Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций . . . . .	44
Приложение А2	
Методология разработки клинических рекомендаций . . . . .	47
Приложение А3	
Связанные документы . . . . .	48
Приложение Б	
Алгоритмы действий врача и справочная информация . . . . .	48
Приложение Б1	
Критерии диагностики МАЖБП . . . . .	48
Приложение Б2	
Алгоритм диагностики НАЖБП в группах риска . . . . .	49
Приложение Б3	
Алгоритм дифференцированного назначения гепатопротекторов при НАЖБП (МАЖБП) . . . . .	50
Приложение Б4	
Номинация и функциональная классификация гепатопротекторов . . . . .	51
Приложение В	
Информация для пациента . . . . .	52

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:**

АГМА – антитела к гладкой мускулатуре	НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
АЛТ – аланиновая трансаминаза	НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
АНФ – антинуклеарный фактор	НОГР – Научное Общество Гастроэнтерологов России
АСТ – аспарагиновая трансаминаза	НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
АЧТВ – активированное чпстичное тромбопластиновое время	ПОЛ – перекисное окисление липидов
ВГО – Всемирная Гастроэнтерологическая Организация	РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника	РНМОТ – Российское Научное Медицинское Общество Терапевтов
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения	СД – сахарный диабет
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза	СЖК – свободные жирные кислоты
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома	СИБР – синдром избыточного бактериального роста
ЖКТ – желудочно – кишечный тракт	ССС – сердечно-сосудистые события
ИМТ – индекс массы тела	ТГ – триглицериды
ИР – инсулинорезистентность	УДД – уровень достоверности доказательств
КПЗУ – контролируемый параметр затухания ультразвука	УДХК – урсодезоксихолевая кислота
КТ – компьютерная томография	УЗИ – ультразвуковое исследование
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности	УУР – уровень убедительности рекомендаций
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности	ХС – холестерин
ЛПНОП – липопротеиды очень низкой плотности	ЦП – цирроз печени
МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени	ЩФ – щелочная фосфатаза
МКБ – международная классификация болезней и причин смерти – 10, 11	ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия
МНО – международное нормализованное отношение	ФНО- $\alpha$ – фактор некроза опухоли- $\alpha$
МРТ – магнитно-резонансная томография	ЭСВ – ультразвуковая эластография сдвиговой волной
МС – метаболический синдром	ЭФ – эссенциальные фосфолипиды

## 1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### 1.1 Определение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени (напр., экзогенный этанол), обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически подтверждаемое стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокарциномой. Диагноз НАЖБП верифицируется при накоплении липидов в виде триглицеридов (ТГ) в количестве более 5–10% массы гепатоцитов или при наличии более 5% печеночных клеток, содержащих депозиты липидов [1].

Согласно представлениям последних лет, НАЖБП включает два различных патологических состояния с различными прогнозами: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), последний может сопровождаться развитием фиброза. Стеатоз, вероятно, может являться начальной стадией с последующим развитием НАСГ, но у большинства пациентов не происходит трансформации одной формы заболевания в другую. НАСГ, согласно определению, предложенному ВОЗ (2018), является клинически прогрессирующей формой НАЖБП с исходами, включающими сердечно-сосудистые события, цирроз или гепатоцеллюлярную карциному [2, 3].

В 2020 г. было опубликовано международное экспертное консенсусное заявление, предлагающее новое адаптивное понятие – МАЖБП: Метаболически Ассоциированная Жировая Болезнь Печени (Metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease). По мнению авторов консенсуса, предложенная трактовка заболевания позволяет не только подчеркнуть системность и многофактор-

ность патогенеза унифицированного поражения печеночной паренхимы (напр., взаимосочетание дисметаболических и алиментарно-токсических), но и персонализировать объемы и направления лечебно-диагностической помощи при различных клинических вариантах МАЖБП-ассоциированной коморбидности [4, 5, 6].

Это предложение основывается в том числе и на результатах эпидемиологического исследования многотысячной китайской популяции, показавшем, что нарушения «циркадного ритма» в виде диссомнии, депрессии, когнитивной дисфункции связаны с ключевыми компонентами метаболического синдрома (MetS) – стеатогепатитом, сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Показано, что «циркадный синдром» (CircS) является более сильным предиктором сердечно-сосудистого риска, нежели непосредственно «метаболический синдром» [7].

Эксперты – составители настоящих клинических рекомендаций, выражая полное согласие с представляемой авторами «Консенсуса» концепцией МАЖБП, тем не менее рекомендуют в повседневной практической деятельности использовать утвержденные ВОЗ соответствующие коды нозологических форм, указанные, как в ныне действующей МКБ-10, так и во вступающей в силу через некоторое время МКБ-11.

Использование критериев МАЖБП может быть полезно для персонализации лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с различными метаболическими факторами риска, а также в тех случаях, когда необходимо установить иную, не «метаболическую» этиологию стеатоза и стеатогепатита.

### 1.2 Этиология и патогенез

Этиопатогенез НАЖБП подразумевает сложные взаимодействия между генетическими предпосылками, факторами внешней среды (характер питания и величина физической активности), гормональными расстройствами и пр. [1].

К эндогенным факторам риска развития НАЖБП относятся: несбалансированное питание с пере- или недоеданием, низкая физическая активность, синдром избыточного бактериального роста с гиперэндоксинемией, обуславливающий повышенную проницаемость кишечного слизистотканевого барьера, нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот и т.д.

Фруктоголизм и фруктозная болезнь печени – новые термины, обозначающие зависимость от продуктов, содержащих быстроусваиваемую фруктозу, и метаболическую НАЖБП вследствие избыточного употребления таких продуктов, соответственно [8, 9]. Проблема касается пока детского возраста, но, несомненно, повлечет за собой последствия и у взрослых в виде раннего появления и ускоренного прогрессирования компонентов метаболического синдрома.

На приобретенный характер НАЖБП у детей и подростков указывают данные ретроспективного

изучения аутопсийного материала детей: частота выявления стеатоза печени в возрасте 2–4 лет, составила 0,7%, в возрасте 15–19 лет – 17,3% [8].

Метаболизм фруктозы в печени по гликолитическому пути происходит гораздо быстрее, чем глюкозы. Это объясняется тем, что фруктоза минует стадию, характерную для метаболизма глюкозы, катализируемую фосфофруктокиназой. На этой стадии осуществляется метаболический контроль скорости катаболизма глюкозы. Это позволяет фруктозе интенсифицировать в печени биохимические процессы, ведущие к синтезу жирных кислот, их эстерификацию и секрецию липопротеинов очень низкой плотности; в результате повышается концентрация триацилглицеридов в плазме крови. Помимо липогенного эффекта, избыточное потребление быстроусваиваемой фруктозы (в первую очередь содержащейся в сахаросодержащих напитках) может также запускать процессы печеночного воспаления через окислительный стресс и стресс эндоплазматического ретикула [10, 11].

Нарушение целостности кишечного барьера является причиной транслокации в печень бактерий, вирусов и патоген-ассоциированных фрагментов молекул (pathogen-associated molecular patterns,

РАМРs) – липополисахаридов (эндотоксинов), бактериальных и вирусных РНК, избыточного количества сигнальных молекул газов –  $\text{NH}_3$ ,  $\text{NH}_4$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{NO}$  и т.п. Указанные молекулы активируют иммунную систему защиты печени – клетки Купфера, клетки Ито, и др., являющиеся триггерным механизмом не только для «печеночных» (цирроз, гепатокарцинома), но в большей степени и сердечно-сосудистых рисков [12].

Одним из основных механизмов развития НАЖБП и метаболического синдрома (МС) лежит нарушение чувствительности и количества рецепторов к инсулину – инсулинорезистентность (ИР), приводящая к нарушению липидного, углеводного и жирового обмена, результатом которого является избыток производства свободных жирных кислот (СЖК).

В основе накопления триглицеридов в виде жировых вакуолей в гепатоците лежит дисбаланс между их поступлением/синтезом и утилизацией. Накопление жира в клетках печени (собственно стеатоз) является следствием: повышения поступления СЖК в печень, снижения скорости  $\beta$ -окисления СЖК в митохондриях, избыточного их синтеза, снижения синтеза или секреции липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП).

Понимание трансформации стеатоза в стеатогепатит многие годы основывалось на предложенной Дау С. Р. и James О. F. концепции «двойного удара». Первым этапом поражения печеночной доли является переполнение ее элементов жирами каплями, а вторым – развитие воспаления в силу цитокиновой или токсической перегрузки постоянно проникающими в печень через нарушенный слизисто-тканевой барьер («дырявая кишка») продуктами провоспаления [13, 14].

Пришедшая на смену теория «множественных ударов» рассматривает многофакторные синергетические воздействия на генетически и эпигенетически предрасположенных к НАЖБП лиц. Это и резистентность к инсулину, и выработка адипокинов, и факторы питания, и микробиом кишечника и т.д. [15, 16].

Механизмами трансформации стеатоза в стеатогепатит являются: повышение продукции жировой тканью фактора некроза опухоли –  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), увеличение концентрации СЖК, которые оказывают прямой повреждающий эффект на мембраны гепатоцитов, активация цитохрома Р450, повышение перекисного окисления липидов (ПОЛ), накопление реактивных форм кислорода (оксидативный стресс). Результатом этих патологических реакций является хроническое воспаление (неалкогольный стеатогепатит; НАСГ). Предполагается, что одну из ключевых ролей в переходе стеатоза в стеатогепатит играют изменения кишечного

микробиома и хроническое воспаление в жировой ткани. Постоянная перегрузка защитного барьера печени (клеток Купфера, клеток Ито, pit (пестрых) – клеток) стимулирует коллагенообразование и прогрессирование фиброза в печени, делая процесс необратимым.

Фиброз печени развивается у 15–20% больных НАЖБП стеатозом, и может трансформироваться в цирроз, а и при более длительном течении или воздействии повреждающих факторов – в гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК).

Признаки НАЖБП также обнаруживают у 10–15% людей без клинических проявлений МС.

Коморбидность при НАЖБП обусловлена множественными метаболическими нарушениями, такими, как: инсулинорезистентность, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертония, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, висцеральное ожирение, поликистоз яичников, метаболические заболевания опорно-двигательного аппарата, фибромиалгии, полинейропатии и пр.

Доказано, что НАЖБП является независимым предиктором высоких сердечно-сосудистых рисков, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), злокачественных новообразований различной локализации [17, 18, 19] и ряда других коморбидных состояний.

Одним из важных патогенетических механизмов развития и прогрессирования НАЖБП и ассоциированных состояний является «кишечно-печеночная ось», представляющая собой функционально тесную двустороннюю связь между кишечной микробиотой и печенью. Повышенная кишечная проницаемость, бактериальная транслокация и изменения состава микробиоты кишечника являются важными патогенетическими элементами развития гепатита, инициации фиброзных изменений, формирования цирроза печени и его осложнений [20].

Метаанализ 10 исследований показал высокую связь между синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке и НАЖБП [21].

Специфические дисбиотические изменения при НАЖБП показывают преобладание эндотоксин-продуцирующих грамотрицательных микроорганизмов, преимущественно семейства Enterobacteriaceae родов *Escherichia* (Proteobacteria) и *Bacteroides* (Bacteroidetes) [22, 23]. Вместе с тем, количество таких грамотрицательных бактерий как *Prevotella* (Bacteroidetes) при НАЖБП увеличивается, что заставляет предположить их протективное действие [24, 25]. В то же время, некоторые грампозитивные микроорганизмы, например род *Ruminococcus*, показывают тесную положительную связь со степенью фиброза при НАЖБП [26].

#### Роль генетического полиморфизма в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени

В ходе полномасштабных генетических исследований был выявлен ряд генов, ассоциированных с развитием НАЖБП и НАСГ. Наиболее значимые ассоциации были выявлены между наличием НАЖБП и/или НАСГ и наличием однонуклеотидных полиморфизмов в следующих генах:

- PNPLA3 (пататин-подобный домен, содержащий 3 фосфолипазу, ген адипонутрина);
- TM6SF2 (трансмембранный белок 6 суперсемейства-2);
- HSD17B13 (17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназа 13);
- GSKR (ген-регулятор глюкокиназы);

- PPAR (рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом);
- MBOAT7 (мембрансвязывающий O-ацетилтрансферазу домен, содержащий протеин 7);
- ENPP1 (эктонуклеотид пирофосфатазы-1)»
- NCAN (нейрокан)
- LYPLAL1 (лизофосфолипазоподобный белок 1).

Следует отметить, что мутации в данных генах имеют разнонаправленное влияние на метаболический профиль пациентов, что может быть обусловлено и эпигенетическими факторами [27, 28].

Наиболее убедительные данные в различных популяциях получены об ассоциации полиморфизма rs738409 в PNPLA3 и rs58542926 TM6SF2 с прогрессирующим течением НАСГ (развитием стеатоза, фиброза и ГЦК). Так, пациенты с аллелью

TM6SF2 rs 58542926 T, предрасполагающей к развитию НАЖБП/НАСГ, имели более высокий уровень липополисахарид-связывающего белка (LBP – маркер эндотоксемии) [29].

У больных с НАЖБП уровни LBP и эндотоксина коррелировали со степенью долькового воспаления и фиброза, также с фрагментами цитокератина-18 и уровнем жесткости печени. Предполагается, что в отдельных регионах РФ выявленные мутации имеют определенное значение для отечественной популяции [30–33].

Исследования последних лет у детей с избыточной массой тела или инсулинорезистентностью указывают на возрастающую роль эпигенетических факторов в развитии «наследуемой» НАЖБП (УУР – В, УДД – 1).

### НАЖБП детском и подростковом возрасте

Детская НАЖБП определяется как хронический стеатоз печени у детей, который не является вторичным по отношению к генетическим / метаболическим расстройствам, инфекциям, использованию стеатогенных препаратов, потреблению этанола, или к недостаточности питания.

Истинная частота НАЖБП у детей неизвестна, клиническая картина неспецифична.

Детская и подростковая НАЖБП представляет собой агрессивный фенотип заболевания по сравнению с НАЖБП, развившейся в зрелом возрасте. Ряд наблюдений свидетельствуют о том, в зрелом возрасте возрастает риск преждевременной смерти, если НАЖБП развилась в детстве.

15% детей и подростков с НАЖБП на момент постановки диагноза имеют 3 стадию фиброза или выше.

Скрининг на НАЖБП в возрасте от 9 до 11 лет показан всем детям с ожирением (ИМТ 95-й перцентиль) и детям с избыточным весом (ИМТ 85-й и 94-й перцентиль), а также с дополнительными факторами риска (увеличенная окружность живота, морбидное ожирение, инсулинорезистентность, преддиабет или диабет, дислипидемия, гипопитуитаризм, апноэ сна, или семейный анамнез по НАЖБП или ассоциированным заболеваниям).

В настоящее время, лучшим тестом для диагностики НАЖБП у детей считается АЛТ; однако этот тест имеет существенные ограничения. Интерпретация уровня АЛТ должна основываться не на верхних пределах нормального значения для данной лаборатории, а на конкретных верхних пределах нормы у детей (22 U / L для девочек и 26 U / L для мальчиков) а. При повышении активности АЛТ более чем в два раза выше верхней границы более 3-х месяцев необходимо провести обследование

для выявления причин хронического поражения печени.

В согласованных рекомендациях Европейского и Северо-Американского обществ детской гастроэнтерологии, гепатологии и нутрициологии по диагностике НАЖБП у детей сделан акцент на ряде моментов.

Прежде всего, необходимо исключить альтернативные причины повышенной АЛТ и / или стеатоза печени.

Для детского возраста является актуальным исключение врожденных нарушений метаболизма аминокислот, митохондриальных расстройств, болезни Вильсона, лизосомальных болезней, дефицита кислой липазы, семейной комбинированной гиперлипидемии, абеталипопротеинемии, врожденных нарушений обмена углеводов, прежде всего, наследственной непереносимости фруктозы вследствие генетического дефекта фермента фруктозо-1-фосфатальдолазы (альдолазы В).

Биопсию печени следует проводить у детей, имеющих повышенный риск НАСГ и / или фиброза.

Потенциальные клинические признаки фиброза у детей с НАСГ – это более высокий АЛТ (>80 U/L), спленомегалия и соотношение АСТ / АЛТ >1.

Известные клинические факторы риска для НАСГ и фиброза включают пангипопитуитаризм и диабет 2 типа.

УЗИ имеет низкую чувствительность и специфичность, но может быть полезно для оценки других заболеваний печени, болезней желчного пузыря, изменений, связанных с портальной гипертензией и др.

Использование КТ не рекомендуется из-за радиационного риска [34, 35].

### 1.3 Эпидемиология

Распространенность НАЖБП в общей популяции в мире колеблется в пределах 6,3–33,0%, выявляется во всех возрастных категориях, но значительно чаще у лиц с ожирением (до 62–93%).

Стадия НАЖБП-стеатогепатита выявляют в 18,5–26% случаев, фиброза – в 20–37%, цирроза печени – в 9–10%. 22% пациентов с НАЖБП не имеют избыточного веса и сахарного диабета (СД),

64% – не соответствуют минимальным критериям МС, в 12% случаев не было выявлено ни одного критерия МС.

Y. Chang и соавт. (2006) показали, что стеатоз печени может развиваться при повышении массы тела, не сопровождающемся повышением индекса массы тела (ИМТ). Предполагается, что даже незначительное увеличение массы тела способствует

перераспределению содержания липидов в тканях и нарушению их нормального метаболизма.

Причинами развития НАЖБП у худых лиц помимо фенотипа с нормальным весом могут являться повышенное употребление в пищу фруктов или жиров, врожденная или приобретенная липодистрофия, PNPLA3 варианты мутаций гена,

врожденные дефекты метаболизма (семейная гипобеталипопротеинемия, дефицит лизосомной кислой липазы), синдром поликистозных яичников, гипотиреоз, дефицит гормона роста, лекарства, напр. амиодарон, метотрексат, тамоксифен, тощеподвздошный анастомоз, а также голодание или полное парентеральное питание.

- ▶ В РФ в настоящее время НАЖБП занимает лидирующее место в структуре заболеваний внутренних органов. **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** В России 30% трудоспособного населения имеет избыточную массу тела и 25% страдает ожирением. По результатам российского исследования DIREG 1 (2007) распространенность НАЖБП у пациентов амбулаторных ЛПУ составляла 27%, при этом у 80,3% диагностирован стеатоз, у 16,8% – стеатогепатит, у 2,9% – ЦП. Исследование DIREG 2 (2015) показало, что распространенность НАЖБП среди лиц, обращающихся за амбулаторной помощью, составила уже 37,3%, показав рост на 10% за 7 лет в сравнении с данными DIREG 1. Число больных с гепатоцеллюлярной

карциномой (ГЦК) увеличилось до 5%. У 90% пациентов с НАЖБП выявляется один компонент МС и более, а у 30% – все составляющие МС. Отмечено, что НАЖБП служит фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и определяет их исход даже в большей степени, чем исход заболевания печени. Частота НАЖБП у больных СД 2 типа и ожирением, по данным различных исследований, варьирует от 70 до 100%, при этом СД 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) выявляют у 10–75%, ожирение – у 30–100%, гипертриглицеридемия – у 20–92%.

- ▶ НАЖБП рассматривается как независимый фактор риска развития и прогрессирования заболеваний печени и сердечно-сосудистой системы.

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)**

**Комментарии:** НАЖБП повышает риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 2 раза. При этом жировая дегенерация печени у больных

НАЖБП может возникнуть задолго до развития МС и создавать существенные предпосылки для развития возможных метаболических нарушений.

#### 1.4 Кодирование по МКБ 10

Согласно кодам МКБ 10 диагноз выставляется по ведущему клиническому заболеванию, синдрому и/или симптому:

К 76.0 – жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках;

К 73.0 – хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках;

К 73.9 – хронический гепатит неуточненный;

К 74.6 – другой и неуточненный цирроз печени (ЦП).

**Комментарии:** При диагностированной НАЖБП рекомендуется пользоваться кодом К 76.0. При доказанном НАСГ или циррозе рекомендуется устанавливать код К74.6.

В планируемой к утверждению в РФ МКБ 11 НАЖБП будет иметь коды, соответствующие ее общепризнанному международному наименованию [36].

#### 1.5 Морфологическая классификация НАЖБП

По гистологическим признакам выделяют стеатоз, стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени в исходе НАЖБП. Стеатоз печени определяется при наличии накопления жира в печени без признаков гепатоцеллюлярного повреждения в виде баллонной дистрофии гепатоцитов. НАСГ характеризуется

наличием воспалительной инфильтрации на фоне стеатоза с фиброзом или без фиброза. На стадии ЦП выявляются морфологические признаки цирроза в сочетании с жировой инфильтрацией печени. На поздних стадиях НАЖБП (НАСГ-ЦП) гистологические признаки стеатоза могут исчезать.

##### Основные морфологические критерии НАЖБП:

- крупнокапельный стеатоз, преимущественно в 3-й зоне ацинуса, характеризующийся наличием крупных липидных капель в цитоплазме со смещением ядра к периферии дольки;
- баллонная дистрофия гепатоцитов;
- преобладание лобулярного воспаления, представленного полиморфно-ядерными лейкоцитами и мононуклеарами;
- перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне ацинуса – месте наилучшего кровоснабжения.

Для определения активности заболевания рекомендуется использование шкалы для определения активности НАЖБП (NAFLD activity score, NAS), которая представляет собой комплексную оценку морфологических изменений в баллах и объединяет такие критерии, как стеатоз, лобулярное воспаление и баллонную дистрофию гепатоцитов (табл. 1). Аналогичная шкала разработана и рекомендуется для определения стадии фиброза при НАЖБП (табл. 2) [37].

NAS (сумма баллов)	Макровезикулярный стеатоз	Лобулярное воспаление	Баллонная дистрофия гепатоцитов
	Количество гепатоцитов с жировой дистрофией (баллы)	Оценка фокусов воспаления в поле зрения при увеличении × 20 (баллы)	Количество гепатоцитов с баллонной дистрофией (баллы)
0	Менее 5% (0)	Нет (0)	Нет (0)
3	5–33% (1)	1–2 фокуса (1)	Несколько (2)
6	34–66% (2)	2–4 фокуса (2)	Большинство клеток (2)
8	Более 66% (3)	Более 4 фокусов (3)	Большинство клеток (2)

**Таблица 1.**  
Шкала степени активности НАЖБ (NASH).  
При сумме баллов менее 3 – НАСГ отсутствует, 3–5 баллов – пограничное значение, более 5 баллов – имеется НАСГ.

Стадия фиброза	Морфологические критерии
0	Нет фиброза
1a	Перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне, для идентификации которого требуется трехцветное окрашивание
1b	Перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне, отчетливо видимый при окраске гематоксилином и эозином
1c	Только перипортальный /портальный фиброз
2	Перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне в сочетании с перипортальным фиброзом
3	Перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне в сочетании с перипортальным и мостовидным фиброзом
4	Цирроз

**Таблица 2.**  
Шкала стадии фиброза при НАЖБП (NASH)

## 1.6 Клиническая картина НАЖБП

В целом для НАЖБП на стадиях стеатоза, стеатогепатита и фиброза характерно бессимптомное течение, поэтому наиболее часто в практике врач сталкивается со случайно обнаруженным при биохимическом исследовании синдромом цитолиза или признаками изменения структуры паренхимы печени при ультразвуковом ее обследовании.

Зачастую пациенты обращаются к врачу по поводу жалоб, обусловленных коморбидными НАЖБП-ассоциируемыми заболеваниями – артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических сосудов, ожирением, СД 2, полиартралгиями, фибромиалгиями и т.п., и тогда НАЖБП становится диагностической находкой.

### Основные клинические симптомы и проявления у больных НАЖБП:

- избыточная масса тела
- симптомы патологии сердечно-сосудистой системы (АГ, ИБС, ХСН): головная боль, головокружение, боль за грудиной, одышка
- симптомы инсулинорезистентности: избыточное мочеотделение, жажда, повышенный аппетит
- астенический синдром: слабость, повышенная утомляемость, нарушение сна;
- диспепсический синдром: метеоризм, тошнота, нарушения стула;
- болевой синдром: тупые боли и/или тяжесть в правом подреберье;
- гепато- и/или спленомегалия.

Необходимо учитывать, что интенсивность предъявляемых жалоб и данные лабораторно-

инструментального обследования зачастую не коррелируют со степенью поражения печеночной паренхимы.

Показатели биохимического анализа крови у пациентов на стадии стеатоза печени обычно не превышают границ нормы.

На стадии стеатогепатита выявляют изменения биохимических показателей: повышение активности аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз до уровня 4–5 верхних пределов норм, возможно повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), гиперхолестеринемия, гипергликемия (НТГ или СД 2 типа).

Соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) при НАСГ в среднем составляет 0,9 и не превышает 1,3 [38].

- ▶ Частым спутником НАЖБП является дислипидемия (проатерогенный сыровоточный липидный профиль, включающий низкий уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), высокий уровень ТГ, ЛПНП и аполипопротеина В100, развивающаяся независимо от стадии и степени выраженности заболевания и способствующая прогрессированию поражения печени и развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** В основе механизма развития сердечно-сосудистых заболеваний при НАЖБП системное воспаление в результате нарушенного печеночного метаболизма, абдоминального

ожирения, как генератора провоспалительных цитокинов и инсулинорезистентности. Возрастает продукция проатерогенных липопротеидов, системное высвобождение медиаторов

воспаления – провоспалительных цитокинов, прокоагулирующих и профибриногенных факторов, прооксидантных молекул, способствующих формированию атеросклероза и атеротромбоза. При НАЖБП происходит избирательное накопление жировой ткани в почках, миокарде и перикардальном пространстве. Последнее непосредственно способствует развитию гипертрофии миокарда даже без артериальной гипертонии, как одного из ее патогенетических факторов.

При трансформации фиброза в цирроз печени фиксируется преобладание значений АСТ над АЛТ, а также ослабление белково-синтетической функции печени в виде снижения уровней общего белка,

альбумина, ХС, холинэстеразы и протромбина, повышение уровня билирубина, а также тромбоцитопения, повышение МНО, удлинение АЧТВ.

Наличие фиброза характеризуется изменением сывороточных маркеров: гиалуриновой кислоты, проколлагена III типа, N-терминального пептида проколлагена III, ламинина и др. На этом фоне постепенно формируется портальная гипертензия (расширение воротной и селезеночной вен, варикозное расширение вен пищевода, асцит).

Отсутствие изменений лабораторных показателей, характеризующих состояние печени, не исключает наличия воспалительно-деструктивного процесса и фиброза.

## 2. ДИАГНОСТИКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (Приложение Б2)

### Критерии установления диагноза:

- а) Наличие избыточного количества жировых отложений в печени (определенное гистологическим исследованием или визуализирующими методами);
- б) Отрицание в анамнезе хронического употребления алкоголя в токсичных дозах;
- в) Исключение других причин жировой инфильтрации печени (гепатотропные вирусы, генетически детерминированные заболевания, лекарственное поражение печени).

### 2.1 Жалобы и анамнез

- ▶ Сбор жалоб и анамнеза – необходимый метод для выявления клинических симптомов и наличия факторов риска развития НАЖБП, а также наличия ассоциированных метаболических заболеваний  
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** При опросе пациента уточняется наличие и выраженность жалоб, их взаимосвязь с приемом пищи, режимом труда и отдыха, пищевыми привычками, физическими нагрузками. Уточняется наличие сопутствующей патологии, в том числе коморбидной – СД2, атерогенная дислипидемия, атеросклероз, артериальная гипертония, (ИБС) и др.,

а такжеотягощение наследственного анамнеза. В большинстве случаев НАЖБП протекает бессимптомно, иногда больные жалуются на слабость, повышенную утомляемость, тяжесть или ноющие боли в правом подреберье. У врача пациент чаще всего оказывается по поводу сопутствующей патологии: ожирения, АГ, ИБС, СД2, желчнокаменной болезни (ЖКБ).

- ▶ Сбор жалоб и анамнеза необходим для исключения вторичных факторов развития НАЖБП  
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** при опросе пациента в обязательном порядке уточняется предшествующий данному обращению прием лекарственных препаратов (амиодарон, аспирин, глюкокортикоиды, дилтиазем, нифедипин, тамоксифен, метотрексат и др.), а также наличие эпизодов парентерального питания,

голодания, быстрого снижения массы тела, воспалительных и иммуноопосредованных заболеваний кишечника, любых хирургических вмешательств (особенно проведенных на органах пищеварения – гастропластика, еюноилеальное шунтирование, обширная резекция тонкой кишки и т.п.).

- ▶ Исключение алкогольной этиологии является одной из первых задач при выявлении признаков стеатоза печени. Приемлемой дозой употребления алкоголя у пациентов, которым диагностируется НАЖБП, следует считать не более 210 мл этанола в неделю для мужчин и не более 140 мл в неделю для женщин.  
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** Для исключения алкогольной этиологии и дифференциации между алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени могут быть использованы:

- опрос пациента и его ближайших родственников;
- апробированные опросники для количественной оценки потребления алкоголя;

- определение лабораторных маркеров злоупотребления алкоголем: уровня сывороточной ГГТ, АСТ, соотношения АСТ/АЛТ, среднего объема эритроцитов, углеводдефицитного трансферрина и их интерпретация в совокупности с данными анамнеза и других исследований. ГГТ может быть повышена у лиц с НАЖБП, не злоупотребляющих алкоголем;

- непатентованные расчетные формулы, такие как индекс ALD/NAFLD index (ANI), включающий следующие показатели: ИМТ, пол, MCV, АСТ, АЛТ, он-лайн калькулятор для расчета – <https://www.mdapp.co/ald-nafld-index-ani-calculator-355>
- патентованные расчетные формулы, такие как диагностическая панель «ФиброМакс» («АшТест») [39, 40].

## 2.2 Физикальное обследование

- ▶ Проведение физикального обследования у пациента с подозрением на НАЖБП должно быть включать оценку антропометрических данных

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** Необходимо провести измерения периметра талии (ОТ) и бедер (ОБ), рассчитать индекс ОТ/ОБ, индекс массы тела (ИМТ). Увеличение периметров талии и бедер в сочетании с повышенным ИМТ является фактором риска развития метаболического синдрома (МС) и НАЖБП.

Значимыми факторами риска следует считать: у лиц европеоидной расы ИМТ $\geq$ 25кг/м<sup>2</sup>,

периметр талии – для мужчин  $\geq$ 102 см, для женщин  $\geq$  88 см; у лиц азиатской расы ИМТ $\geq$ 23кг/м<sup>2</sup>, периметр талии для мужчин  $\geq$ 90 см и для женщин  $\geq$  80 см.

С целью уточнения значимости каждого фактора НАЖБП-ассоциированной коморбидности возможно использование (Приложение Б1).

- ▶ Для выявления групп риска стеатоза печени рекомендуется рассчитать индекс стеатоза (St-index) – (как неинвазивный скрининговый метод оценки риска стеатоза печени).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** Индекс стеатоза (St-index) разработан российскими учеными на основе данных исследования DIREG2.

Для расчета величины индекса необходимы следующие данные о больном:

- Возраст (кол-во полных лет)
- СД2 типа – Есть (1)/Нет (0)
- Соотношение талии (см) к росту (см) (Т/Р=...)

Расчетная формула: Y (Индекс стеатоза или St-index) = -3.5856 + 0.0141\*возраст + 0.4711\*СД2 + 4.4373\*Т/Р

Значения: Y>0.405, риск стеатоза высокий (специфичность=91.4%)

Y<-0.847, риск стеатоза низкий (чувствительность=93.8%) [41].

- ▶ Проведение физикального обследования у пациента с подозрением на НАЖБП должно быть направлено на выявление малых печеночных знаков, оценку размеров и консистенции печени, размеров селезенки, выявление желтухи и признаков портальной гипертензии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** У больных с хроническим заболеванием печени (ХЗП) могут быть выявлены характерные «малые печеночные знаки» – телеангиэктазии, пальмарная эритема. Признаком ХЗП также является изменение размеров печени (увеличение на доцирротической стадии и уменьшение на стадии цирроза), заострение края, уплотнение паренхимы. У части больных увеличивается селезенка.

Физикальное обследование может выявить наличие расширенных подкожных вен, асцита, отека нижних конечностей вследствие формирования портальной гипертензии. На доцирротических стадиях и начальных этапах цирроза печени НАЖБП физикальные изменения со стороны печени могут не выявляться, или ограничиваться незначительной гепатомегалией.

## 2.3 Лабораторная диагностика

- ▶ При подозрении на НАЖБП наряду с выполнением общеклинических анализов крови, кала и мочи целесообразно определение уровней АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, общего билирубина – сывороточных показателей, отражающих наличие повреждения печени.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** У больных с НАЖБП примерно в 90% случаев уже на стадии стеатоза выявляется повышение уровня ГГТ в среднем до уровня 3–4 верхних пределов нормы (ВПН). При развитии воспаления в печени (НАСГ) выявляются признаки цитолиза с повышением АЛТ и АСТ различной степени

выраженности, но чаще всего не превышающие 5–7 уровня ВПН при соотношении АСТ/АЛТ <1,3. Уровень билирубина повышен, как правило, на стадии цирроза печени (ЦП). Отсутствие изменений в лабораторных маркерах состояния печени не исключает наличие НАЖБП [42, 43].

- ▶ При подозрении на НАЖБП рекомендуется определение уровня показателей, отражающих функциональное состояние печени: количество тромбоцитов, общего белка, альбумина, билирубина, характер коагулограммы.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** Лабораторным признаком формирования стадии ЦП и печеночно-клеточной недостаточности является снижение белково-синтетической функции печени, что проявляется тромбоцитопенией, гипербилирубинемией, снижением сывороточных уровней общего белка, альбумина, протромбина (ПТИ), а также факторов свертывания крови, синтезирующихся в печени. При выраженных нарушениях в коагулограмме (снижение ПТИ, удлинение АЧТВ и МНО) диагностируется геморрагический синдром. Ранние стадии цирроза печени не сопровождаются подобными изменениями, поэтому отсутствие изменений в лабораторных параметрах не исключает цирроз печени.

- ▶ При подозрении на наличие НАЖБП рекомендуется определение показателей липидного спектра: ТГ, общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), апо-В липопротеидов (ЛП).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** Около 40–50% больных с НАЖБП имеют нарушения липидного профиля по типу атерогенной дислипидемии: повышение уровня ТГ, общего ХС и ЛПНП с синхронным снижением ЛПВП. Атерогенная липидемия требует коррекции для снижения рисков сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них.

- ▶ При подозрении на НАЖБП рекомендуется определение показателей углеводного обмена: уровня глюкозы натощак, инсулин крови натощак, глюкозотолерантный тест по показаниям
- Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** Не менее 20% больных НАЖБП имеют нарушения углеводного обмена, свидетельствующие о нарушении толерантности к глюкозе, наличии предиабета или СД2. Наличие СД2 у больных НАЖБП усиливает риск ССЗ.

- ▶ При подозрении на НАЖБП рекомендуется оценка наличия и выраженности инсулинорезистентности (ИР)

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** Наиболее часто применяемым методом оценки ИР является расчет индекса НОМА-IR (HOMeostasis Model Assesment) по формуле:  $НОМА-IR = I0 \times G0 / 22,5$ , где I0 – уровень инсулина натощак (мкМЕ/мл), G0 – уровень глюкозы натощак (ммоль/л) (значение НОМА-IR у здоровых лиц менее 2,5, при нарушении толерантности к глюкозе, СД 2 типа – более 4, значимую диагностическую ценность при НАЖБП имеет увеличение индекса НОМА-IR более 5).

- ▶ При обнаружении у пациентов НАЖБП в сыворотке крови высоких титров аутоантител (антинуклеарный фактор, антигладкомышечные антитела) в сочетании с другими признаками иммунного воспаления необходимо провести полное обследование для исключения аутоиммунного заболевания.
- Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** У 1/5 пациентов с НАЖБП выявляется антинуклеарный фактор (АНФ) и антигладкомышечные антитела, чаще в низких титрах (менее 1:320), не сопровождаясь гистологическими признаками аутоиммунного гепатита. Но выявление аутоантител требует тщательного обследования пациента для исключения аутоиммунного заболевания печени. Для исключения аутоиммунного гепатита рекомендуется использовать упрощенные критерии Международной Рабочей Группы по Аутоиммунному Гепатиту (Hennes E. M. с соавт., International Autoimmune Hepatitis Group, 2008) использование которых требует: определение аутоантител, исключение вирусных гепатитов, определение IgG, гистологическое исследование ткани печени [44, 45].

## 2.4 Инструментальная диагностика НАЖБП

Основное условие диагностики НАЖБП – установление наличия избыточного содержания жира в печени по данным инструментальных и/или морфологических исследований.

- ▶ У пациента со случайно выявленными при инструментальном обследовании признаках стеатоза печени (при отсутствии признаков или симптомов печеночного заболевания и нормальных биохимических

показателях) целесообразно провести оценку метаболических факторов и альтернативных причин возникновения стеатоза.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- ▶ Случайно выявленные при инструментальном обследовании признаки или симптомы, либо изменения биохимических показателей сыворотки крови, характерные для НАЖБП, дают основание предполагать наличие данного заболевания и проводить дальнейшее исследование.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** С целью верификации наличия и степени выраженности жировой инфильтрации печени и портальной гипертензии рекомендовано инструментальное обследование: ультразвуковое исследование (УЗИ), а при недостаточной информативности УЗИ – выполнение других инструментальных методик, перечисленных ниже.

- ▶ Скрининговым методом выявления стеатоза печени при подозрении на НАЖБП является УЗИ. Наличие признаков стеатоза печени по данным УЗИ после исключения других причин его развития позволяет установить диагноз НАЖБП

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** Среди визуальных методов диагностики НАЖБП наибольшее распространение в виду своей доступности получило УЗИ, дающее возможность с высокой чувствительностью и специфичностью выявить стеатоз в печени и оценивать изменения в динамике.

#### Основные ультразвуковые признаки стеатоза печени:

- дистальное затухание эхосигнала;
  - диффузная гиперэхогенность печени («яркая белая печень»);
  - увеличение эхогенности печени по сравнению с почками;
  - нечеткость и обеднение сосудистого рисунка.
- Наличие признаков стеатоза по данным УЗИ при неизменных лабораторных тестах и исключении других этиологий стеатоза является достаточным критерием для постановки диагноза НАЖБП, поскольку результаты биохимического анализа крови не всегда отражают наличие или отсутствие стеатоза печени и/или НАСГ.

- ▶ При необходимости дополнительного подтверждения наличия избытка жира в печени и наличия материально-технической базы рекомендуется использование современной высокопольной МРТ или МР-спектроскопии.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** Преимуществами МРТ являются: высокая тканевая контрастность изображения за счет выгодного соотношения сигнал–шум, возможность получения целостного изображения органа в любой проекции, большие ресурсы программного обеспечения, используемые для дифференциальной диагностики. МР-спектроскопия – единственный метод, позволяющий количественно неинвазивно точно оценить количество ТГ в печени. Ограничения применения данного метода обусловлены малой его доступностью и дороговизной.

- ▶ Компьютерная томография печени имеет малую специфичность в отношении жировой инфильтрации печени, поэтому не рекомендуется для широкого использования именно для диагностики НАЖБП, но показана при подозрении на новообразование печени.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** Исследования последних лет показали низкую специфичность визуализации избытка жировых отложений в печени. Метод может применяться в случае недоступности МРТ и необходимости дополнительного обследования в неясных случаях. Основные признаки стеатоза печени по данным КТ:

- снижение рентгеноплотности печени до 3–5 единиц (норма 50–75 единиц);
- рентгеноплотность печени при стеатозе меньше рентгеноплотности селезенки;
- внутривенные сосуды (воротная, нижняя полая вена) визуализируются, как более плотные структуры по сравнению с печеночной тканью;
- для очаговой жировой инфильтрации характерно пересечение нормальными кровеносными сосудами печени зон пониженной рентгеноконтрастности.

- Оценка контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ) может быть дополнительно использована как метод, позволяющий оценить наличие и ориентировочную выраженность стеатоза печени. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарий:** Согласно данным метаанализа 9 крупных РКИ КПЗУ обладает хорошей чувствительностью и специфичностью для выявления стеатоза печени различной выраженности [46].

- Наличие и стадия фиброза печени при НАЖБП является основным фактором, определяющим прогноз пациента. Поэтому, при установлении диагноза НАЖБП, дальнейшее обследование должно быть направлено на выявление наличия фиброза. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарий:** Показано, что наличие и стадия фиброза является определяющий для прогноза больного: продолжительности жизни, развития печеночных осложнений и ССС. Риск неблагоприятных исходов возрастает соответственно стадии фиброза [47].

- Наличие у пациента признаков метаболического синдрома и/или ожирения предполагает высокий риск НАЖБП и требует планового скринингового обследования для выявления этого заболевания. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарий:** Ассоциация выявленных признаков НАЖБП с МС и системным ожирением предполагает высокий риск наличия у пациента НАЖБП и повышенного риска ее прогрессирующего течения. В этой связи всем пациентам с ожирением/и или МС следует в плановом порядке проводить скрининговые обследования, направленные на выявление НАЖБП: УЗИ, биохимические анализы крови, включающие АЛТ, АСТ. При выявлении изменений показано дальнейшее обследование. При отсутствии изменений желательнее повторить скрининговое обследование через 3–5 лет, в связи с возможностью последующего развития НАЖБП [2].

- Для выявления групп риска пациентов с прогрессирующим течением НАЖБП (наличием фиброза) могут быть использованы сывороточные биомаркеры фиброза – расчетные индексы: как непатентованные (FIB-4, NAFLD, fibrosis score, BARD и другие), так и патентованные (Фибротест и другие) формулы. Наибольшую диагностическую точность из непатентованных методов имеет FIB-4. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарий:** Для выявления групп высокого риска прогрессирования НАСГ с фиброзом используется ряд формул, основанных на простейших и доступных для определений в рутинной практике показателей (ИМТ, пол, наличие толерантности к глюкозе или сахарного диабета, скрининговые сывороточные показатели). Наибольшую популярность в мире получили:

- Шкала NFS (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score), онлайн калькулятор <http://nafldscore.com>. Метод разработан в 2007 г. группой ученых во главе с Р. Angulo и основан на анализе возраста, уровня глюкозы в крови, ИМТ, количества тромбоцитов, уровня альбумина и соотношения АСТ/АЛТ.

Расчет проводят по формуле:  $-1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2) + 1,13 \times \text{гипергликемия или СД (да=1, нет=0)} + 0,99 \times \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 \times \text{тромбоциты (} \cdot 10^9/\text{л)} - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}$ . Значение индекса менее  $-1,455$  с чувствительностью 90% и специфичностью 60% свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4, тогда как значение более  $0,676$  (чувствительность 67% и специфичность 97%) указывает на наличие выраженного фиброза печени. Значения в интервале от  $-1,455$  до  $0,675$  являются неопределенными (так называемая серая зона). Рекомендации

по лечению и диагностике НАЖБП под эгидой Американской гастроэнтерологической ассоциации, Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Американской коллегии гастроэнтерологов подтверждают клиническую значимость шкалы NFS для скрининга фиброза среди пациентов с НАЖБП. Основным недостатком этого показателя является то, что большая доля пациентов попадают в «серую зону» и не могут быть классифицированы как имеющие высокую или низкую вероятность фиброза.

- Индекс FIB-4, онлайн калькулятор <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>. Изначально данный показатель использовался для установления стадии фиброза у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, позже анализ данного индекса стали применять и при НАЖБП. При расчете FIB-4 оцениваются возраст, количество тромбоцитов, уровень АЛТ и АСТ. При значении индекса  $FIB-4 \geq 2,67$  с достоверностью 80% можно утверждать о наличии выраженного фиброза, при уровне  $FIB-4 \leq 1,30$  с достоверностью 90% – об отсутствии значимого фиброза. Интервал значений индекса FIB-4 от  $1,3$  до  $2,67$  попадает в «слепую зону», что не позволяет отнести его к универсальным методам оценки фиброза при НАЖБП.

- **Шкала HAIR** (англ. Hypertension, ALT and Insulin Resistance) позволяет прогнозировать НАЖБП у пациентов с морбидным ожирением (индекс массы тела [ИМТ] не менее 35 кг/м<sup>2</sup>). Метод основан на оценке трех показателей:

- артериальная гипертензия (АГ) – 1 балл;
- аланинаминотрансфераза (АЛТ) более 40 Ед/л – 1 балл;
- индекс резистентности к инсулину более 5,0–1 балл.

Наличие минимум двух параметров имеет высокую диагностическую чувствительность (80%) и специфичность (89%) для НАЖБП. Наличие всех трех факторов позволяет говорить о наличии НАЖБП.

- **Шкала NICE** основана на анализе компонентов МС, уровней аспаратаминотрансферазы (АСТ) и цитокератина-18.

Показатель рассчитывают по формуле:  $5,654 + 3,78E^{-02} \cdot \text{уровень АСТ (Ед/л)} + 2,215E^{-03} \cdot \text{уровень цитокератина-18 (Ед/л)} + 1,825 \cdot (1 - \text{МС есть; } 0 - \text{МС нет})$ . Результат показателя 5 и более позволяет достоверно диагностировать НАЖБП у пациентов с ожирением.

- **Индекс стеатоза печени FLI** (англ. Fatty Liver Index) признан суррогатным маркером НАЖБП и включает оценку уровня триглицеридов (ТГ) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) в плазме крови, ИМТ и ОТ. Формула для расчета индекса включает сложные логарифмические вычисления, поэтому для удобства можно использовать компьютерные калькуляторы (например, <https://www.mdapp.co/fatty-liver-index-fl-i-calculator-356/>). Значение FLI менее 30 исключает (чувствительность метода 87%), а показатель не менее 60 свидетельствует о наличии стеатоза печени (специфичность 86%). Кроме того, у больных с МС выявлены корреляции между значением FLI и толщиной эпикардияльного жира ( $r=0,52$ ;  $p=0,0001$ ), а также показателями ремоделирования миокарда – толщиной задней стенки левого желудочка (ЛЖ) ( $r=0,34$ ;  $p=0,004$ ), толщиной межжелудочковой перегородки ( $r=0,28$ ;  $p=0,017$ ), массой миокарда ЛЖ ( $r=0,48$ ;  $p=0,0001$ ).
- **Nash Test**, в рамках которого анализируются следующие показатели: возраст, пол, рост, масса тела, уровень ТГ, общего холестерина, альфа-2-макроглобулина, аполипопротеина-А1, гаптоглобина, ГГТ, АЛТ, АСТ и общего билирубина в сыворотке крови. При расчете алгоритма, включающего вышеперечисленные показатели, можно говорить об отсутствии неалкогольного стеатогепатита, вероятном присутствии и достоверном стеатогепатите.
- **Шкала BARD** (англ. BMI, AST/ALT Ratio, and Diabetes Score) включает анализ суммы баллов трех показателей:

- соотношение АСТ/АЛТ не менее 0,8–2 баллов;
- ИМТ  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup>–1 балл;
- наличие СД 2-го типа – 1 балл.

Количество баллов 0–1 с высокой вероятностью свидетельствует об отсутствии выраженного фиброза печени (прогностическая ценность

отрицательного результата 96%). Наличие 2 баллов и более свидетельствует о минимальной (ОШ=17) вероятности III–IV стадии фиброза.

- **Шкала ВААТ** (British Association of Art Therapists) включает анализ четырех компонентов, выраженных в баллах, и позволяет исключить наличие фиброза при НАЖБП:
- ИМТ  $\geq 28$  кг/м<sup>2</sup>–1 балл;
- возраст не моложе 50 лет – 1 балл;
- уровень АЛТ в 2 раза и более превышает верхнюю границу нормы – 1 балл;
- ТГ  $\geq 1,7$  ммоль/л (150 мг/дл) –1 балл.

Значение 0–1 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4, не менее 2 – о фиброзе F3 и F4, имеет 100% отрицательное прогностическое значение в отношении септального фиброза или цирроза печени (100% чувствительность и 46% специфичность).

- **Индекс APRI** (AST to Platelet Ratio Index) рассчитывается по формуле:

$$\text{APRI} = \frac{\text{АСТ (Ед/л)} / (\text{верхний предел нормы АСТ в Ед/л}) \times 100 / \text{тромбоциты (} 10^9/\text{л)}}{1}$$

Если показатель не более 0,5 – вероятность фиброза печени низка (отрицательное прогностическое значение 83%), если показатель превышает 1,5, с высокой вероятностью можно говорить о фиброзе печени (положительное прогностическое значение 68,4%). Промежуточный результат (от 0,5 до 1,5) соответствует «серой зоне». Достоверность указанного метода не очень высока, но тест позволяет предположить выраженный фиброз печени и цирроз, не прибегая к биопсии печени.

- **Шкала CDS** (англ.: Cirrhosis Discriminant Score) анализирует уровень тромбоцитов в крови, отношение АЛТ/АСТ и показатель свертываемости крови (МНО), значения полученных показателей выражаются в баллах:

- уровень тромбоцитов более  $340 \cdot 10^9/\text{л}$  – 0 баллов;  $280\text{--}339 \cdot 10^9/\text{л}$  – 1 балл;  $220\text{--}279 \cdot 10^9/\text{л}$  – 2 балла;  $160\text{--}219 \cdot 10^9/\text{л}$  – 3 балла;  $100\text{--}159 \cdot 10^9/\text{л}$  – 4 балла;  $40\text{--}99 \cdot 10^9/\text{л}$  – 5 баллов; менее  $40 \cdot 10^9/\text{л}$  – 6 баллов;
- соотношение АЛТ/АСТ более 1,7–0 баллов; 1,2–1,7–1 балл; 0,6–1,19–2 балла; менее 0,6–3 балла;
- МНО менее 1,1–0 баллов; 1,1–1,4–1 балл; более 1,4–2 балла.

Итоговая величина варьирует от 0 до 11 баллов. При общем балле CDS не менее 8 можно говорить о наличии выраженного фиброза (чувствительность 46% и специфичность 98%). Лица, у которых количество баллов по CDS не более 7, попадают в «серую зону».

- **Шкала ELF** (англ.: European Liver Fibrosis Test). В формулу для ее расчета входят значения уровней следующих белков сыворотки крови: гиалуроновой кислоты, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) и аминоконцевого пропептида проколлагена типа III (P3NP):

$$\text{ELF} = -7,412 + (\ln[\text{гиалуроновая кислота}] - 0,681) + (\ln[\text{P3NP}] - 0,775) + (\ln[\text{TIMP-1}] - 0,494)$$

Значение AUROC для обнаружения прогрессирующего фиброза с помощью данного теста равнялось 0,90; чувствительность и специфичность

составили 89 и 96% соответственно. С высокой точностью фиброз печени можно исключить при  $ELF = -1,455$  (отрицательное прогностическое значение 98%).  $ELF \geq 0,676$  свидетельствует о наличии выраженного фиброза (положительное прогностическое значение 80%).

- **Соотношение АСТ/АЛТ.** Как правило, у пациентов с НАЖБП уровень АЛТ в плазме крови выше, чем АСТ, однако при выраженном фиброзе соотношение АСТ/АЛТ превышает. Оценка этого показателя служит простейшей моделью анализа выраженности фиброза. Несмотря на свою простоту, это соотношение имеет хорошую отрицательную прогностическую ценность и может быть использовано для исключения наличия фиброза. Соотношение АСТ/АЛТ используется в ряде многокомпонентных моделей прогнозирования НАЖБП.

Сравнительные исследования показали, что наибольшую диагностическую точность при НАЖБП имеет формула FIB-4 с порогом выявления 1,30, что особенно важно при динамическом наблюдении [48, 49].

В РФ применяется преимущественно панель **Фибротест**, дающая возможность определения сывороточных маркеров фиброза ( $\alpha$ 2-макроглобулин [AMG], гаптоглобин, аполипопротеин A1 [ApoA1], ГГТП, общий билирубин) с последующим расчетом индекса фиброза по специальной

формуле. Тест имеет высокую надежность при выраженных стадиях фиброза – прогностическая ценность отрицательного (NPV – negative predictive value) и положительного (PPV – positive predictive value) результата составляет 90 и 70% соответственно. Фибротест неэффективен при синдроме Жильбера, высоких цифрах цитоллиза и пр, высокой концентрации ЛПВП.

Комплексный тест «**ФиброМакс**», который включает в себя определение активности процесса – «**АктиТест**», стадию фиброза – «**ФиброТест**», отражает степень выраженности стеатоза – «**СтеатоТест**» и воспаления (стеатогепатита) – «**НэиТест**». По ряду биохимических показателей, с учетом пола, возраста, роста и веса пациента, на основании математического анализа производится расчет индекса, соответствующего той или иной шкале. Другой патентованный метод **Fibro Original European Liver Fibrosis (OELF) test** (чувствительность 90%) включает ряд показателей: возраст, уровень тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, концентрация гиалуроновой кислоты, концентрация N-терминального пропептида коллагена III типа.

Важно учитывать, что все сывороточные биомаркеры более надежны для выявления цирроза печени и выраженного фиброза, нежели ранних стадий НАЖБП [50].

- Для исключения поздних стадий заболевания у больных НАЖБП и установления ориентировочной стадии фиброза печени и рекомендуется измерение эластичности печеночной ткани методами эластометрии, основанными на оценке жесткости нормальной и патологически измененной ткани органа. **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии:** **Транзиентная эластография (ТЭ)** – неинвазивный стандарт для измерения эластичности печени. определяет эластичность ткани печени и используется для выявления и косвенной оценки степени фиброза.

Наиболее высокая диагностическая точность метода наблюдается при выраженных стадиях фиброза. Недостатком метода является отсутствие возможности оценки выраженности некровоспалительного процесса, неинформативность у пациен-

тов с избыточной массой тела (требует применение XL датчика), искажение значения результатов у пациентов с активным воспалением, невозможность оценки состояния печени на стадиях стеатоза, стеатогепатита и ранних стадиях фиброза.

ТЭ лучше выявляет цирротические изменения печени, менее информативна при фиброзе, и поэтому ее скорее используют с целью исключения цирроза (прогностическая ценность отрицательного результата более 90%) [50–55].

- Эластография сдвиговой волны также может быть рекомендована для определения выраженности фиброза и исключения ЦП. **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)**

**Комментарии:** Альтернативой методу транзиентной эластометрии является метод ультразвуковой эластографии сдвиговой волной (ЭСВ) с эластометрией. Использование метода ЭСВ с эластометрией объясняется возможностью измерения деформации в тканях по скорости сдвиговой волны, возбуждаемой фокусированным ультразвуком. ТЭ и ЭСВ с эластометрией должны рассматриваться

и как универсальный способ оценки фиброза печени и как инструмент динамического мониторинга за состоянием печени. Информативность показателей, полученных при ЭСВ с эластометрией, сопоставима с морфологической стадией фиброза печени (по шкале Метавир, с чувствительностью и специфичностью ЭСВ в определении стадий:  $\geq F2$ –97,1%, 77,4%;  $\geq F3$ –88,3%, 92,5%;  $F4$ –95,6%, 89,1%) [56–60].

- Комбинация неинвазивных биомаркеров и методов эластометрии повышает достоверность получаемых результатов. **Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)**

- ▶ Магнитно-резонансная эластография в связи с высокой стоимостью для рутинного использования в клинической практике не рекомендуется.  
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

- ▶ Наличие признаков метаболического синдрома, положительные результаты неинвазивных методов (расчетные индексы, методы эластографии) могут быть использованы для выявления лиц с высоким риском развития НАЖБП с прогрессирующим фиброзом печени  
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

- ▶ При отсутствии признаков прогрессирующего течения НАЖБП динамическая оценка неинвазивных маркеров (сывороточные биомаркеры или эластография) для исключения формирования фиброза печени должна быть выполнена у пациентов с НАЖБП с интервалом в 2–3 года.  
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

- ▶ В случаях, когда другие методы диагностики не дают возможности убедительно верифицировать заболевание, либо его прогрессирующее течение, рекомендуется проведение пункционной биопсии печени с последующим изучением морфологии гепатобиоптата  
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** Биопсия печени является «золотым стандартом» диагностики НАЖБП и единственным достоверным методом выявления стеатогепатита, позволяя оценить визуально и количественно степень выраженности стеатоза, воспаления и фиброза, а также в ряде случаев выявить специфические признаки патологии печени, связанной с другими причинами (лекарственные поражения печени, гемохроматоз, гепатоцеребральная дистрофия и т.п.) [42].

- ▶ Биопсия с целью дифференциальной диагностики рекомендуется в случае невозможности другими методами исключить наличие конкурирующих этиологических факторов и сопутствующих хронических заболеваний печени  
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** Биопсия с целью дифференциальной диагностики показана при подозрении на НАЖБП в сочетании с устойчивым выраженным увеличением содержания железа и сывороточного ферритина на фоне гомозиготной или гетерозиготной мутации С282У в гене HFE.

- ▶ Биопсия печени не рекомендуется лицам с НАЖБП со стеатозом, выявленным при инструментальном обследовании, в случае отсутствия признаков или симптомов печеночного заболевания, нормальных биохимических показателей и отсутствии признаков прогрессирующего течения (фиброза) по данным неинвазивных методов (биомаркеры, эластография)  
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

- ▶ Биопсия печени не рекомендуется пациентам с установленным НАЖБП в рутинном обследовании для динамического наблюдения  
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

## 2.5 Другие методы диагностики

- ▶ При НАЖБП в стадии цирроза печени рекомендуется регулярное обследование, направленное на выявление основных проявлений портальной гипертензии (портальной гастропатии, варикозного расширения вен пищевода и желудка) 1 раз в 1–2 года  
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** С целью уточнения наличия и степени выраженности портальной гипертензии верхних отделов ЖКТ рекомендуется регулярное проведение эзофагогастроуденоскопии (ЭГДС).

- ▶ При НАЖБП в стадии цирроза печени и выраженного фиброза (F2 и более) рекомендован скрининг на гепатоцеллюлярную карциному: выполнение УЗИ печени 1 раз в 6 мес  
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** Риск развития ГЦК повышен на всех стадиях НАЖБП. Но наиболее высок при выраженной фиброзе и формировании ЦП: 1-летняя кумулятивная частота – 2,6%. Необходимость наблюдения за пациентами с НАЖБП без цирроза и выраженного фиброза пока не определена [61, 62, 63]. Метаанализ показывает, что эффективность

УЗИ в выявлении ГЦК составляет 94%, а в выявлении ранней ГЦК – 63% и определяет оптимальный срок его выполнения 1 раз в 6 мес. Дополнительное определение альфа-фетопротейна не повышает эффективность выявления ГЦК, он может скринингово определяться в случаях, когда невозможно выполнение УЗИ [64, 65].

- ▶ У всех больных НАЖБП рекомендуется оценивать предикторы высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний
- Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** Оценка предикторов высокого риска ССЗ следует проводить в соответствии с действующими отечественными рекомендациями.

#### Предикторы высокого риска ССЗ у больных НАЖБП:

- Индекс стеатоза печени FLI (Fatty Liver Index) =  $(e^{0,953 \times \log_e(TG)} + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \log_e(ГГТП) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745) / (1 + e^{0,953 \times \log_e(TG)} + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \log_e(ГГТП) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745) \times 100$ , где TG – триглицериды, ИМТ – индекс массы тела, ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза, ОТ – окружность талии (при значении 30–60 риск высокий!) [66]. Увеличение толщины эпикардального жира, изменение показателей ремоделирования миокарда (увеличение толщины задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки, массы миокарда левого желудочка)
- Увеличение толщины комплекса интима-медиа
- Удлинение комплекса QT
- Повышение уровней АЛТ, ГГТП, ФНО-альфа, ИЛ-1в, ИЛ-6, СРБ, снижение уровня адипонектина

#### План обследования пациентов с метаболическими нарушениями, обращающихся к врачу по поводу ишемической болезни сердца, СД 2 типа, артериальной гипертензии, гипотиреоза, холелитиаза и т.д.

1. Сбор анамнеза (наследственность, образ жизни, пищевые привычки, физические нагрузки).
2. Антропометрические измерения (ИМТ, объем талии [ОТ] и бедер [ОБ], индекс ОТ/ОБ).
3. Объективный осмотр (выявление малых печеночных знаков: телеангиоэктазий, пальмарной эритемы, оценка размеров и консистенции печени, размеров селезенки).
4. Мониторинг артериального давления.
5. Оценка липидограммы: TG, общего ХС, ХС ЛПВП и ЛПНП, апо-В ЛП.
6. Определение уровня глюкозы натощак, глюкозотолерантный тест по показаниям;
7. Инсулин крови натощак.
8. Оценка наличия и выраженности ИР – определение индекса НОМА-IR (НОмеостазис Model Assesment) по формуле:
 
$$\text{НОМА-IR} = I_0 \times G_0 / 22,5,$$
 где  $I_0$  – уровень инсулина натощак (мкМЕ/мл),  $G_0$  – уровень глюкозы натощак (ммоль/л) (значение НОМА-IR у здоровых лиц менее 2,7, при нарушении толерантности к глюкозе, СД 2 типа – более 4, значимую диагностическую ценность при НАЖБП имеет увеличение индекса НОМА-IR более 5).
9. Клинический анализ крови (наличие тромбоцитопении, анемии).
10. Оценка биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, протромбин/МНО, общий белок, альбумин).
11. УЗИ органов брюшной полости (размеры и УЗ-характеристики печени и селезенки, наличие и выраженность признаков портальной гипертензии).
12. При выявлении УЗИ признаков стеатоза печени – оценка риска фиброза неинвазивными методами (рассчетный индекс FIB-4)
13. Эзофагогастродуоденоскопия при предполагаемом ЦП (скрининг на наличие варикозно расширенных вен пищевода).
14. Пункционная биопсия печени – при наличии показаний

## 3. ЛЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

### (Приложение Б3)

Для предупреждения развития потенциально летальных осложнений (в том числе и со стороны сердечно-сосудистой системы) необходимо следующее:

1. Скрининг на НАЖБП для пациентов группы риска;
2. Своевременная постановка диагноза;
3. Своевременное проведение эффективной терапии препаратами с высоким профилем безопасности, воздействующими не только на гепатоцит, но и на патогенез развития сердечно-сосудистых осложнений.

Основной целью терапии является уменьшение выраженности стеатоза и предотвращение прогрессирования заболевания в стадии стеатогепатита, фиброза или цирроза, а также снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Доказано, что у пациентов с НАЖБП комплексные меры по изменению образа жизни, приводящие к разрешению заболевания, способствуют снижению риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений на 40%, что сопоставимо с эффективностью медикаментозной коррекции.

#### Основные принципы лечения НАЖБП:

1. снижение массы тела (диета и физические нагрузки);
2. обязательная отмена потенциально гепатотоксичных препаратов, кроме случаев, когда польза от их назначения превышает риск;
3. коррекция метаболических нарушений:
  - а) повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину (метформин, тиазолидиндионы);
  - б) коррекция нарушений липидного обмена (при субклиническом атеросклерозе УДХК, при клиническом атеросклерозе – УДХК+статины);
  - в) гипотензивная терапия;

4. лечение окислительного стресса (УДХК, антиоксиданты, ЭФЛ).

**Комментарий:** Представленный в Приложении БЗ «Полиэдр (многоугольник) коморбидности при НАЖБП» представляет собой векторную схему направлений лечебных мероприятий с указанием основных рекомендованных в настоящее время лекарственных препаратов и может быть использован врачом для принятия решения о выборе гепатопротектора в зависимости от целей комбинированной терапии при НАЖБП-ассоциированной коморбидности.

### 3.1 Снижение веса и физическая активность

- ▶ У пациентов с НАЖБП следует оценивать состав рациона и физическую активность.  
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** Факторами риска развития НАЖБП являются нерациональное питание и низкая физическая активность [2, 67]. Выявление дефектов в образе жизни позволяет провести их персонализированную коррекцию.

- ▶ Постепенное снижение веса и увеличение физической нагрузки является ведущими факторами в лечении НАЖБП, потеря веса при использовании гипокалорийной диеты или ее сочетание с повышенной физической активностью способствует уменьшению проявлений стеатоза.  
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** Диетотерапия должна быть направлена на постепенное снижение массы тела при ее исходно повышенных показателях. При нормальной массе тела должна проводиться коррекция состава рациона. Диетические рекомендации включают ограничение энергии и исключение компонентов, способствующих развитию НАЖБП (простые углеводы, напитки с высоким содержанием фруктозы, готовые блюда, напр. фаст-фуд). Показано что диета с огра-

ничением углеводов (т.н. Средиземноморская диета или диета FODMAP), по сравнению с диетой с ограничением жиров, лучше способствуют разрешению стеатоза [68, 69]. Установлено, что для уменьшения выраженности стеатоза при НАЖБП требуется снижение веса тела не менее чем на 3–5%, а для устранения некротических и воспалительных изменений в печени при стеатогепатите необходимо снижение веса не менее чем на 10% (УУР – Б, УДД – 1) [70].

- ▶ Подбор диеты и выбор типа и объема физической нагрузки должен быть адаптирован к индивидуальным предпочтениям пациента.  
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** Не существует унифицированного немедикаментозного подхода в лечении НАЖБП, целесообразным является приспособление диеты, снижение веса и увеличение физической нагрузки

к индивидуальным потребностям пациента, поскольку важным является сохранение достигнутого изменения в образе жизни на длительный период [71–77].

- ▶ У взрослых пациентов физическая нагрузка уменьшает выраженность стеатоза даже при отсутствии дополнительных медикаментозных воздействий, однако ее влияние на нормализацию других гистологических изменений в печени остается неясной.  
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

- ▶ Пациентам с НАЖБП противопоказано злоупотребление алкоголем, на стадии ЦП следует рекомендовать воздерживаться от употребления алкоголя и табакокурения.  
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** В настоящее время нет единой точки зрения на роль умеренных количеств потребления алкоголя и характера алкогольных напитков при НАЖБП (Средиземноморская диета включает обязательные до 50 мл красного вина в день!). Однозначно

негативным фактором признается злоупотребление алкоголем. Показано, что употребление алкоголя и табакокурение повышают риск развития ГЦК, поэтому требуется исключить их потребление пациентами с НАЖБП на стадии цирроза [78–82].

### 3.2 Медикаментозная терапия НАЖБП

#### Гепатопротекторы

(Приложение Б4)

Для снижения выраженности повреждения печени (окислительного стресса, воспаления, фиброобразования) применяются препараты различных фармакологических групп (гепатопротекторы), способные воздействовать на звенья патогенеза НАЖБП.

**Гепатопротектор** – лекарственное вещество, предотвращающее или ослабляющее клинико-функциональные и морфологические последствия токсико – метаболических повреждений печени

**Клинические эффекты гепатопротекторов делятся на локальные и плейотропные:**

*Локальные:*

1. Антистеатозный
2. Противовоспалительный
3. Антиоксидантный
4. Антифибротический
5. Антихолестатический
6. Регенераторный
7. Прочие

*Плейотропные:*

1. Холеретический
2. Гипоаммониемийный
3. Гиполипидемический
4. Нейротропный
5. Антиастенический
6. Системный цитопротективный
7. Антиинсулинорезистентный
8. Прочие

**Комментарий:** Предложенная классификация рандомизирует локальные и плейотропные эффекты гепатопротекторов, что в ситуации НАЖБП-коморбидности позволяет врачу выбрать наиболее рациональную моно- или комбинированную терапию с учетом не только прямых, но и побочных (нежелательных) эффектов каждого препарата.

С целью достижения максимальной эффективности и безопасности при лечении больных с НАЖБП-коморбидностью при принятии решения о назначении комбинаций гепатопротекторов экспертный совет рекомендует:

- руководствоваться положениями Приложений Б3 и Б4;
- четко сформулировать целевые промежуточные и конечные точки эффективности лечения;
- использовать принципы многоцелевой (мультиагентной) монотерапии и рационального комбинирования;
- исключить иррациональные комбинации, полипрагмазию и возможность развития нежелательных (побочных) эффектов.

#### Монопрепараты

##### #Витамин Е (токоферол)

- ▶ #Витамин Е в суточной дозе 800 МЕ у пациентов с НАЖБП, не имеющих СД, улучшает гистологическую картину печени и может быть рекомендован как средство терапии первой линии в качестве антиоксиданта в лечении больных с доказанным НАСГ и прогрессирующим фиброзом (F2 и более). Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** Витамин Е (токоферол) является универсальным протектором клеточных мембран от окислительного повреждения, защищает биомембраны от их перекисной деструкции. Мембраностабилизирующее действие витамина проявляется и в его свойстве предохранять от окисления SH-группы мембранных белков. Витамин Е является антигипоксантом, стабилизирующим митохондриальную мембрану и экономящим потребление клетками кислорода. Витамин Е в суточной дозе 800 МЕ у пациентов с НАЖБП, не страдающих СД, позволяет снизить выраженность стеатоза и баллонной дистрофии и стимулировать регресс НАСГ [83, 84]. В исследовании PIVENS при-

менение витамина Е (800 МЕ в сутки) позволило снизить выраженность стеатоза, воспаления и баллонной дистрофии и стимулировать регресс НАСГ у 36% пациентов (21% в группе плацебо) [83]. В долгосрочном исследовании (средний период наблюдения составил 5,6 лет) прием витамина Е в дозе 800 МЕ 2 и более у пациентов с продвинутыми стадиями НАЖБП 800 МЕ ≥ 2 лет снизил риск смерти или потребность в трансплантации и печеночной декомпенсации без влияния на развитие гепатоцеллюлярной карциномы и ССС. 10-летняя кумулятивная вероятность гепатоцеллюлярной карциномы, сосудистых событий и непеченочного рака не различалась [85].

- ▶ Назначение #Витамина Е нецелесообразно при сочетании НАЖБП и СД, при НАЖБП без НАСГ и фиброза, при подозрении на НАСГ, но без гистологического подтверждения, а также при исходе НАЖБП в ЦП.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3)

- **Комментарии:** *Высокие дозы витамина Е (более 800 мг в сутки) при длительном приеме могут оказывать проканцерогенный эффект в отношении рака предстательной железы и увеличивают риск смерти от всех причин [83], поэтому вопрос об их использовании должен решаться в качестве персонализированного решения. Токоферол в больших количествах содержится в растительных маслах из пшеничных зародышей, подсолнуха, оливок, кукурузы, тыквы, хлопка, льна и сои. Для сохранения полезных качеств продукта в кулинарных целях лучше применять эти масла в качестве составляющей салатов. Витамин Е содержится также в семечках, орехах, горохе, фасоли, семенах льна, овсе, печени, желтках, молоке, зеленых листовых овощах.*

#### #Урсодезоксихолиевая кислота

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** #УДХК\*\* в монотерапии рекомендована пациентам с НАЖБП и субклиническим атеросклерозом, начиная со стадии стеатоза.

Международное мультицентровое исследование «УСПЕХ» показало, что использование УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела / сутки в течении 24-х недель у пациентов с НАЖБП улучшает параметры липидного обмена и обладает антиатерогенным действием: снижение холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, повышает липопротеиды высокой плотности.

У женщин также достоверно снизился показатель толщины интима-медиа каротидных артерий ТКИМ и десятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений по калькулятору ASCVD 2013 [86].

- ▶ #УДХК\*\* в комбинации со статинами рекомендована пациентам с НАЖБП и клиническим атеросклерозом.
- ▶ Прием статинов в комбинации с #урсодезоксихолевой кислотой\*\* (УДХК) в дозе 10–15 мг/кг/сут сопровождается более выраженным снижением уровня ХС ЛПНП и рекомендуется для применения в реальной клинической практике.

**Комментарии:** *Комбинация статинов с УДХК потенцирует гипохолестеринемическое действие статинов, предупреждает развитие цитолиза и способствует снижению повышенного уровня трансаминаз [87].*

Кроме статинов, при нарушении липидного обмена у больных НАЖБП рекомендованы: производные фибровой кислоты (фибраты), никотиновая кислота (ниацин), секвестранты желчных кислот (ионно-обменные смолы). Однако в настоящее время отсутствуют РКИ по использованию их у больных НАЖБП [42].

#### #Урсодезоксихолиевая кислота\*\* (УДХК)

- ▶ #УДХК\*\* может быть применена при всех формах НАЖБП, особенно у пациентов с различными вариантами коморбидности, начиная со стадии стеатоза.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** *Международное мультицентровое исследование «УСПЕХ» показало, что использование УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела / сутки в течении 24-х недель у пациентов с НАЖБП обеспечивало уменьшение активности воспаления в печени, степени ее стеатоза, улучшает параметры липидного обмена и обладает антиатерогенным действием. У женщин также достоверно снизился показатель толщины интима-медиа каротидных артерий ТКИМ и десятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений по калькулятору ASCVD 2013 [86].*

- ▶ #УДХК\*\* рекомендована пациентам во всех стадиях НАЖБП, так как снижает основные риски данного заболевания: риск трансформации в цирроз и сердечно-сосудистые риски, неразрывно и доказано ассоциированные с НАЖБП.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** *Опубликованные данные международного 15-летнего обзора [88], в котором рассмотрены результаты 1548 рандомизированных клинических исследований по использованию УДХК в качестве лечения НАЖБП с 2004 по 2018 год (более 15 тыс. пациентов), убедительно говорят о позитивном влиянии УДХК на течение НАЖБП, начиная со стадии стеатоза. Конечные результаты 85% РКИ включают как снижение уровня печеночных трансаминаз, так и улучшение гистологической картины (уменьшение воспаления и степени стеатоза). Сроки наблюдения варьируют от 4 недель до 96 недель*

- ▶ #УДХК\*\* может быть применена при всех формах НАЖБП, способствует улучшению гистологической картины и восстановлению печени.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** Опубликован обзор [89], представляющий мета-анализ результатов 22 рандомизированных плацебо- контролируемых исследований, включающих 1141 и 1018 участников в группах лечения УДХК и плацебо соответственно, свидетельствует о достоверном снижении сывороточных показателей печени на фоне применения УДХК и подтверждает гепатопротективный эффект УДХК. Включены испытания с параллельным и перекрестным дизайном с использованием различных

доз УДХК. Диапазон продолжительности лечения составлял от 1 месяца до 36 месяцев. В выбранных исследованиях зарегистрированы пациенты как с НАЖБП, так и с хроническим гепатитом, ПБХ, ХВГ, АИГ, НАСГ, ПСХ, алкогольным циррозом, билиарными осложнениями после трансплантации печени и здоровые добровольцы. В группах УДХК выявлено достоверное снижение АЛТ, АСТ, ГГТП, билирубина и ЦФ, что подтверждает высокий гепатопротективный эффект УДХК.

- ▶ #УДХК\*\* может быть применена при всех формах НАЖБП, в том числе на стадии НАСГ и в сочетании с другими диффузными заболеваниями печени.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** УДХК – третичная гидрофильная желчная кислота, оказывающая прямое гепатопротекторное действие и уменьшающая гепатотоксичность гидрофобных солей желчи. Молекула обладает метаболическим и плейотропным действием, оказывает влияние на энтерогапатическую циркуляцию желчных солей, уменьшая реабсорбцию в кишечнике эндогенных более гидрофобных и потенциально токсичных соединений, а также воздействует на фарнезиодные рецепторы, оказывая антифибротическое действие [90]. УДХК уменьшает выраженность стеатоза печени по данным неинвазивных методов исследования [91, 92, 93, 86], высокие дозы УДХК уменьшают выраженность баллонной дистрофии [94]. УДХК снижает содержание холестерина в желчи преимущественно

путем дисперсии холестерина и формирования жидко – кристаллической фазы, увеличивая содержание в ней желчных кислот, способствует частичному или полному растворению холестериновых желчных камней при пероральном применении, оказывает холеретическое действие [95, 96]. Помимо этого, желчные кислоты (ЖК) действуют как метаболически активные сигнальные молекулы, контролирующие печеночный липогенез *de novo*, экспорт липопротеинов очень низкой плотности, участвуют в регуляции глюконеогенеза в печени, синтеза гликогена и чувствительности к инсулину [87, 97, 98].

При НАЖБП УДХК назначается в дозе 10–15 мг/кг/сутки в 2 приема на срок от 3 до 6 месяцев и более.

#### #Эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ)

- ▶ #ЭФЛ рекомендуются для лечения пациентов с признаками стеатоза печени вне зависимости от стадии заболевания (НАЖБП/НАСГ).

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** Эффективность эссенциальных фосфолипидов в терапии заболеваний печени реализуется за счет способности 3-*sn*-фосфатидилхолина (основное действующее вещество) включаться в поврежденные участки мембран гепатоцитов. ЭФЛ также способны конкурентно замещать эндогенные фосфолипиды с меньшим количеством полиненасыщенных жирных кислот, что увеличивает пластичность мембран и улучшает их функционирование, стабилизируют мембраны, обладают антиоксидантным, цитопротективным и противовоспалительным действием [99]. Пероральная форма ЭФЛ приводила к значимому регрессу стеатоза у больных НАЖБП/НАСГ по данным биопсии печени, УЗИ и КТ в 7 рандомизированных контролируемых исследованиях – отмечается стабильно высокая амплитуда и гомогенность эффекта [100–106]. Также в данных исследова-

ниях показано значимое снижение трансаминаз (АЛТ, АСТ, ГГТ) и липидного профиля. Имеются данные в отношении замедления процесса фиброобразования при длительном применении препарата у больных НАЖБП [105]. Систематический обзор и метаанализ подтвердил регресс стеатоза при терапии ЭФЛ в РКИ, а также положительное влияние на трансаминазы и липидный профиль у больных с НАЖБП/НАСГ [107]. В наблюдательном исследовании MANPOWER 2018, включающем 2843 пациента со стеатозом печени и кардиометаболической коморбидностью, продемонстрировано улучшение УЗИ картины у 69,6% пациентов после трехмесячного приема препарата и у 81,4% пациентов через 6 месяцев терапии [108]. Прием эссенциальных фосфолипидов осуществляется в дозе 1800 мг/сутки, курсами по 3–6 месяцев – 2–3 раза в год.

- ▶ #ЭФЛ могут быть рекомендованы у пациентов с НАЖБП и сопутствующей сердечно-сосудистой и метаболической патологией (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, ожирение).

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** В зависимости от соотношения количеств линолевой и линоленовой кислот у препаратов ЭФЛ могут отмечаться дополнительные гиполлипидемические свойства, анализ результатов

исследования MANPOWER продемонстрировал дополнительные гиполлипидемические возможности при назначении ЭФЛ на 12 и 24 недели пациентам с НАЖБП [108].

#### #S-аденозил-L-метионин\*\*

▶ #S-аденозил-L-метионин\*\* показан для лечения пациентов с НАЖБП.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

**Комментарии:** S-адеметионин-L-метионин участвует в трех основных типах биохимических реакций: трансметилирование, транссульфирирование и аминокпропилирование [109, 110]. Эта молекула является основным донором метильных групп в реакциях синтеза аминокислот, фосфолипидов, гистонов, биогенных аминов и белков [111]. S-адеметионин – универсальный антиоксидант, кроме того, он является предшественником синтеза глутатиона [112, 113]. Убедительных данных о клинически значимом долгосрочном положительном влиянии S-аденозил-L-метионина на биохимическую и гистологическую картину при НАСГ не получено. Мультицентровое наблюдательное исследование 250 пациентов с НАЖБП и проявлениями внутрипеченочного холестаза продемонстрировало, что 6-ти недельный

прием S-адеметионин-L-метионина сопровождался значимым снижением симптомов внутрипеченочного холестаза (желтухи, зуда кожи, лабораторных маркеров холестаза), а также снижением количества дней нетрудоспособности и посещений врачей [114]. S-аденозил-L-метионин назначается в дозе 800–1600 мг/сутки (таблетированные формы) или 400–800 мг/сутки (форма для внутримышечного или внутривенного введения). Для лечения госпитальных пациентов рекомендуют использовать ступенчатую терапию: внутривенное введение препарата в стандартных дозах продолжительностью до 2 недель с последующим переходом на пероральную терапию в амбулаторных условиях. Данные об адекватной продолжительности терапии отсутствуют.

▶ Плейотропные эффекты #S-аденозил – L-метионина\*\* могут быть использованы у пациентов с НАЖБП при астеническом синдроме (гепатогенной слабости) и при депрессии в качестве антидепрессанта. Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** У пациентов с хроническими заболеваниями печени S-адеметионин-L-метионин оказывает дополнительное противоастеническое действие [115–120]. Мета-анализ, включающий 25 контроли-

руемых исследований свидетельствует, что эффективность S-адеметионина как антидепрессанта существенно превышает эффект плацебо и сопоставима с трициклическими антидепрессантами [121].

▶ Плейотропные эффекты #S-аденозил – L-метионина\*\* могут быть использованы у пациентов с НАЖБП при наличии повышенной утомляемости (т.н. «циркадный синдром») или депрессии в качестве антидепрессанта, а также при сочетании НАЖБП и алкогольного поражения печени. Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

#### #L-орнитин-L-аспартат (LOLA)

▶ #L-орнитин-L-аспартат рекомендован для лечения пациентов с НАЖБП и гипераммониемией.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

**Комментарии:** L-орнитин-L-аспартат (LOLA) – это смесь эндогенных аминокислот с доказанной способностью усиливать выведение аммиака при паренхиматозных повреждениях печени [122]. Показана возможность дозозависимого эффекта на выраженность стеатоза печени у пациентов с НАЖБП [123], а у пациентов с НАСГ значительно улучшились показатели КТ соотношения печень/ селезенка [124]. Продemonстрирована возможность LOLA влиять на печеночную микроциркуляцию, улучшение зарегистрировано в том числе и при наличии фиброза 0–1 стадии [125]. Главный механизм действия L-орнитина-L-аспартата, который лежит в основе его свойств в качестве детоксиканта аммиака при хроническом заболевании печени, включает выведение аммиака двумя различными путями, а именно интенсификацией синтеза мочевины перипортальными гепатоцитами (L-орнитин является промежуточным продуктом метаболизма в цикле образования мочевины) и син-

теза глутамина с помощью фермента глутаминсинтетазы (GS), локализованного и перивенозных гепатоцитах, и в скелетных мышцах. Механизмы обеспечения благоприятного действия L-орнитина-L-аспартата при НАЖБП осуществляется через механизмы метаболические трансформации L-орнитина и L-аспартата в L-глутамин, L-аргинин и глутатион. Эффект заключается в предотвращении перекисного окисления липидов, улучшении печеночной микроциркуляции, противовоспалительном и антиоксидантном действии [126]. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» рекомендует использовать этот препарат в парэнтеральной и энтеральной формах у больных с гепатаргенной гипераммониемией и различными стадиями печеночной энцефалопатии, а также для снижения рисков прогрессирования патологии печени на фоне гипераммониемии [127]. Прием L-орнитин-L-аспартата осуществляется перорально в дозе 6–9 г/сутки.

- ▶ #L-орнитин-L-аспартат может быть использован для лечения пациентов с НАЖБП и гипераммониемией до нормализации показателей уровней аммиака-аммония, а также регрессии проявлений печеночной энцефалопатии по тесту связи чисел (ТСЧ).  
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

#### #Силимарин

- ▶ #Силимарин может быть рекомендован для лечения пациентов с признаками НАЖБП-стеатоза печени и стеатогепатита, особенно при сопутствующих токсических и лекарственных поражениях печени.  
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

**Комментарии:** Силимарин (наиболее активный компонент – силибинин) является основным действующим началом экстракта расторопши. Данные о влиянии силимарина на пациентов с НАЖБП ограничены. Однако некоторые исследования показали, что лечение силимарином было связано с улучшением окислительного профиля из-за способности силимарина подавлять выработку провоспалительных цитокинов [12]. Показано снижение выраженности стеатоза печени при использовании комбинации диеты, препарата расторопши пятнистой и витамина Е [129]. По сравнению с плацебо, лечение силимарином в дозе 700 мг 3 раза в день в течение 48 недель значительно улучшило показатели подтвержденные дан-

ными биопсии признаки фиброза у 99 пациентов с НАСГ и НАС  $\geq 4$  [130]. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациенты (N=72) с НАСГ, без цирроза и с НАС  $\geq 4$  получали 420 мг или 700 мг силимарина или плацебо 3 раза в день в течение 48 недель. Гистологическое улучшение между группами существенно не различалось. Однако, улучшение стеатоза и лобулярного воспаления в группе силимарина было больше, чем в группе плацебо, но статистически значимого гистологического улучшения не наблюдалось [131]. Прием препарата осуществляется в дозе 420 мг/сутки. Курсы лечения силимарином не стандартизованы и рассчитаны на длительный временной период.

- ▶ Доказана эффективность #силимарина при лекарственных поражениях печени, связанных с приемом диаммония глицирризината, винкристина, преднизолона, метотрексата, меркаптопурина, тиогуанина, такрина, психотропных и противотуберкулезных препаратов.  
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3)

**Комментарии:** При лекарственных поражениях печени, связанных с приемом диаммония глицирризината, винкристина, преднизолона, метотрексата, меркаптопурина, тиогуанина, такрина (при болезни

Альцгеймера), психотропных и противотуберкулезных препаратов, в среднем было достигнуто достоверное снижение ( $P < 0,001$ ) всех зарегистрированных лабораторных показателей [132, 133, 134].

#### #Таурин

- ▶ #Таурин может быть рекомендован для лечения пациентов с НАЖБП при сердечно-сосудистой коморбидности.  
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

- ▶ #Таурин может быть рекомендован для лечения пациентов с признаками НАСГ.  
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

- ▶ #Таурин может быть использован в лечении пациентов с НАЖБП и сахарным диабетом 1 и 2 типа, метаболическом синдроме, ишемической болезни сердца.  
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) – наиболее распространенная свободная аминокислота в организме человека, образуется в гепатоцитах в результате обмена веществ из метионина и цистеина через гипотаурин. В печени таурин играет важную роль в метаболизме желчи, модулируя уровни холестерина в крови, и образует конъюгаты с желчными кислотами (главным образом, холевой и дезоксихолевой) с образованием желчной соли таурохолатата – главной соли желчи, которая составляет основной путь

выведения холестерина из плазмы. Таурин также активизирует ХС-7 $\alpha$ -гидроксилазу, ограничивающую скорость фермента, участвующего в синтезе желчной кислоты из холестерина [135, 136]. Оказывает антиоксидантное, антиапоптотическое и противовоспалительное действие [137]. Дефицит таурина является одним из важных патогенетических механизмов, участвующих в формировании дисфункции висцерального жира, прогрессирования НАЖБП. Продемонстрировано достоверное влияние таурина на выраженность стеатоза

и фиброза печени у пациентов с НАЖБП [138–141]. Помимо гепатопротективного действия, таурин является физиологическим ингибитором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что обуславливает его положительные кардиотропные эффекты [142, 143]. Дополнительные гипоглике-

мизирующие и гиполипидемические возможности таурина обуславливают включение в показания к применению этого препарата – сахарного диабета 1 и 2 типа, гиперхолестеринемии [144–146]. Прием препарата осуществляется в дозе 1000 мг/сутки, курсами по 3 месяца – 2–3 раза в год.

#### #Гидролизат человеческой плаценты

► #Гидролизат человеческой плаценты полказан для лечения пациентов с НАЖБП/НАСГ и гиперферритинемией.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

**Комментарии:** Гидролизат человеческой плаценты для парентерального введения имеет выраженные иммуно – модулирующие и гепатопротекторные свойства. Биологически активные вещества гидролизата (факторы роста гепатоцитов, инсулиноподобный и др. факторы роста, противовоспалительные интерлейкины) стимулируют регенерацию гепатоцитов, проявляют дезинтоксикационные свойства, активируют обмен веществ в печени, снижают отложение холестерина и липидов в печеночных клетках, повышают активность тканевого дыхания, снижают интенсивность развития соединительной ткани в печени. У больных с НАЖБП гидролизат человеческой плаценты

оказывает противовоспалительное, антиоксидантное действие, уменьшает проявления инсулинорезистентности, способствует нормализации функции печени, показателей липидного обмена и, таким образом, нормализует дистрофические, воспалительно – некротические, фибротические процессы в печени. Курсовая терапия гидролизатом плаценты человека показана при повышении уровня ферритина [147]. Препарат вводится парентерально, по 4,0 мл в/в в 250 мл физ. р-ра, либо, при невозможности внутривенного введения – внутримышечно по 4,0 мл через день, курс 20 процедур. Между курсами назначается поддерживающая терапия: 1 раз в 10 дней по 6,0 мл от 3 до 7 мес.

#### #Морфолиний-метил-триазилил-тиоацетат

► #Морфолиний-метил-триазилил-тиоацетат может быть рекомендован для лечения пациентов с НАЖБП и сердечно-сосудистой коморбидностью.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

**Комментарии:** Морфолиний-метил-триазилил-тиоацетат оказывает антиоксидантное действие: в его структуре присутствует тиольная группа, за счет которой препарат имеет выраженную восстановляющую способность и является акцептором электронов от нестойкой активной формы кислорода, обладает мембраностабилизирующим эффектом, который обусловлен его антиоксидантными свойствами. Препарат активизирует лактатдегидрогеназу и пируваткиназу, ферменты малат-аспартатного челночного механизма, что активизирует аэробный и анаэробный пути окисления глюкозы, вследствие чего восстанавливается макроэргический пул и снижается лактат-ацидоз в гепатоцитах даже при развитии гипоксии [148, 149]. Оказывает дополнительное ангиопротекторное действие, что может быть использовано у пациентов с НАЖБП и ИБС [150–152]. В исследовании программы ТРИГОН – 1

«Терапевтическая эффективность монотерапии тотиотриазолином у пациентов с НАЖБП и сердечно-сосудистыми рисками», целью которого являлось изучение механизмов формирования коморбидности у пациентов с неалкогольными стеатогепатозами и предикторами сердечно-сосудистых заболеваний и влияния на них полиорганной терапии, было показано, что прием препарата морфолиний-метил-триазилил-тиоацетат с полиотропным действием у больных НАЖБП улучшает состояние печени и снижает риски ССЗ [153]. Лечение проводится в два этапа: на первом этапе препарат вводится парентерально, в/в капельно 100 мг (4 мл), курс 5 дней; затем в таблетированной форме 300 мг в сутки в течение двух недель.

Алгоритм назначения гепатопротекторов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени представлен в Приложении Б

#### # Раствор низкомолекулярных сахаров, полученных из меда – Н-пентоза, глюкоза, сахароза, манноза, галактоза, фруктоза, лактоза для парентерального применения

► В пилотном несравнительном исследовании проведена комплексная оценка влияния препарата на клинические, биохимические параметры при НАЖБП. Получены положительные данные о воздействии препарата на метаболические процессы, и качество жизни пациентов. [154]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

**Комментарии:** Рекомендовано применять с осторожностью при наличии СД2, а также повышенной чувствительности к продуктам пчеловодства или укусам насекомых.

Для углубленного изучения и повышения уровня доказанности данной комбинации у больных НАЖБП необходимо большее количество исследований, проведенных в соответствии с современными требованиями

## Коррекция нарушений функции желчевыводящих путей при НАЖБП

### #Урсодезоксихолиевая кислота

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

УДХК уменьшает насыщение желчи холестерином путем ингибирования кишечной реабсорбции холестерина и уменьшения секреции холестерина в желчь, и улучшает экскрецию желчи путем увеличения скорости потока и объема желчи, и может быть эффективным для предотвращения рецидива образования камней ОЖП и разрешения холестаза.

**Комментарии:** по данным 13 РКИ (1837 пациентов), проходящих курс снижения веса с помощью диеты

(8 исследований) или бариатрической хирургии (5 исследований), отмечалось почти четырехкратное снижение скорости образования новых желчных камней при ежедневном лечении УДХК в дозе 500 мг впечатляюще и может свидетельствовать о рутинном лечении УДХК после ЛРГ.

У лиц, находящихся на диете, УДХК может быть рассмотрена в качестве первичной профилактики ЖКБ. ЖКБ сформировалась у 5%, принимающих УДХК, и у 23% без лечения [155, 156].

### #Цинарин (экстракт артишока)

У больных с МС и хроническим бескаменным холециститом выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнями лептина, фактора роста фибробластов и васкулоэндотелиального фактора роста с уровнями АЛТ и АСТ, триглицеридов и значением НОМА-IR, что подтверждает наличие нарушений функции печени [157]. В другом исследовании показатели трансаминаз не выходили за пределы референсных показателей, однако, были достоверно выше, чем у больных без хронического холецистита. Наряду с этим, уровни ЩФ, ГГТ, ХС были достоверно выше у пациентов группы наблюдения и превышали референсные значения. При многофракционном дуоденальном зондировании (МФДЗ) выявлено увеличение V фракции желчи,

а при динамической гепатосцинтиграфии (ДГС) – замедление экскреции радиофармпрепарата [158].

Длительность заболевания калькулезным холециститом определяет выраженность поражений печеночной ткани. Так, при наличии заболевания менее года структурные изменения не выявляются ни до, ни после холецистэктомии, однако, у больных с длительностью заболевания более трех лет холецистэктомия не предотвращает развития и прогрессирования патологических изменений печеночной ткани [159]. Таким образом, холецистэктомия при желчнокаменной болезни и НАЖБП должна быть проведена по показаниям, которые сформулированы в российских и зарубежных рекомендациях [160–162].

- ▶ #Флавоноид цинарин в составе экстракта из листьев артишока рекомендован больным с НАЖБП при наличии патологии желчевыводящих путей.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

**Комментарии:** Флавоноид цинарин является основным компонентом препарата растительного происхождения из листьев артишока полевого. Экстракт из листьев артишока полевого содержит различные растительные компоненты, оказывающие противовоспалительное действие и уменьшающие литогенность желчи. Цинарин

в сочетании с фенолокислотами обладает желчегонным, а также гепатопротекторным действием. При курсовом лечении экстракт артишока улучшает холерез и холекинез, улучшает реологические свойства желчи, способствует раскрытию сфинктера Одди и устраняет билиарный сладж [163–166].

- ▶ #Экстракт артишока может быть применен для достижения целевых уровней холестерина и триглицеридов на фоне лечения низкими дозами статинов у пациентов с НАЖБП.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

**Комментарии:** Имеются указания о положительном воздействии экстракта артишока на показатели липидного спектра крови [167].

### 3.3 Фармакологическая коррекция гиперлипидемии

Гиполипидемическую терапию следует проводить с учетом стадии НАЖБП, при необходимости – в комбинации с гепатопротекторами.

Наиболее распространенными и изученными гиполипидемическими препаратами являются ингибиторы ГМК-КОА редуктазы – статины.

- ▶ У больных НАЖБП статины могут быть рекомендованы для коррекции дислипидемии, но с учетом повышенного гепатотоксического риска их. Однако, для специфического лечения НАСГ применять статины не рекомендуется.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** На фоне лечения статинами рекомендуется активный мониторинг каждые 3–4 нед в течение первых месяцев терапии:

- определение сывороточных печеночных тестов (билирубин, трансаминазы, ГГТП, ЩФ);
- определение показателей углеводного и липидного обмена (глюкоза, ТГ, общий ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, инсулин).

### 3.4 Фармакологическая коррекция инсулинорезистентности

- ▶ Для лечения сопутствующего нарушения толерантности к углеводам и профилактики развития СД 2 типа пациентам с НАЖБП рекомендуется #метформин\*\* в дозе 20 мг/кг/сут (дозу наращивать постепенно, начиная с 500–850 мг/сут) курсами не менее года.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** В клинических исследованиях по изучению эффективности метформина показано снижение резистентности к инсулину, уменьшение активности трансаминаз и выраженное снижение

веса (более 10 кг) у 19% больных НАЖБП. Однако улучшение гистологической картины печени было незначительным: уменьшения выраженности стеатоза удается достигнуть только у 30% пациентов.

#### #Метформин

- ▶ #Метформин\*\* не рекомендуется в качестве специфического средства для лечения НАЖБП с синдромом ИР, поскольку не оказывает существенного влияния на гистологическую структуру печени.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** Данные мета-анализа показали, что применение метформина в течение 6–12 мес на фоне изменения образа жизни не снижает выраженности

цитоллиза, но улучшает гистологическую структуру печени аналогично контрольной группе, не принимавшей препарат, но изменявшей образ жизни [35].

#### #Пиоглитазон

- ▶ #Пиоглитазон показан для лечения морфологически подтвержденного НАСГ, однако его безопасность и эффективность при длительной терапии не доказана [35].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** Пероральное гипогликемическое средство, селективный агонист гамма-рецепторов (PPAR-гамма), обнаруживаемых в жировой, мышечной тканях и в печени. Активация ядерных рецепторов PPAR-гамма модулирует транскрипцию ряда генов, чувствительных к инсулину, участвующих в контроле уровня глюкозы и в метаболизме липидов. Пиоглитазон снижает инсулинорезистентность в периферических тканях и в печени, в результате этого происходит увеличение расхода

инсулинозависимой глюкозы и уменьшение продукции глюкозы в печени.

При НАЖБ-ассоциированном СД2 (инсулиннезависимом) уменьшение инсулинорезистентности под действием пиоглитазона приводит к снижению концентрации глюкозы в крови, снижению уровня инсулина в плазме и гемоглобине A<sub>1c</sub> (гликированный гемоглобин, HbA<sub>1c</sub>), снижению уровня ТГ и увеличению уровня ЛПВП, однако уровень ЛПНП и общего холестерина у таких пациентов не изменяется.

- ▶ #УДХК привело к большему снижению уровня HbA<sub>1c</sub> и увеличению секреции GLP-1 в ранней фазе заболевания сахарным диабетом 2 типа

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2) [168]

#### #Агонисты глюкагоноподобного пептида 1-го типа (лираглутид, дулаглутид, семаглутид, эксенатид)

Метаанализ, включивший 6 РКИ с применением агонистов ГПП-1 у 406 больных НАЖБП, показал значимое снижение ИМТ, уменьшение содержания жира в печени и повышение уровня адипонектина, однако достоверных различий по активности сывороточных АЛТ и АСТ не получено.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

Выделен различный конечный эффект при применении различных препаратов. Так, применение эксенатида обуславливало снижение активности трансаминаз, тогда как лираглутид был ассоциирован со снижением ИМТ и повышением уровня адипонектина [169].

Вместе с тем, для подтверждения полученных результатов, а также данных по агонистам ГПП-1 пролонгированного действия (дулаглутид, семаглутид) необходимы более качественные РКИ [170, 171].

На сегодняшний день эта группа лекарственных средств рассматривается в качестве терапии выбо-

ра у пациентов с НАЖБП в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением

Ворос о назначении больному лекарственных препаратов этой группы и контроль эффективности осуществляет специалист – эндокринолог.

**Комментарий:** Глюкагоноподобный пептид 1-го типа (ГПП-1) вырабатывается L-клетками ки-

шечника и клетками ЦНС в качестве нейротрансмиттера.

Физиологические эффекты – ускорение наступления чувства насыщения путем замедления опорожнения желудка, замедление скорости опорожнения желудка путем увеличения его объема и подавления секреции соляной кислоты.

Т.о. осуществляется механизм регуляции транзита нутриентов по пищеварительному тракту т.н.. «подвздошно-кишечный тормоз».

«Мозговой» ГПП-1 обеспечивает краткосрочный контроль регуляции энергобаланса. Данный эффект достигается благодаря паракринной активации рецепторов ГПП-1, локализованных на афферентных волокнах блуждающего нерва.

«Кишечный» ГПП-1 осуществляет как краткосрочный, так и долгосрочный контроль энергобаланса.

Агонисты ГПП-1 косвенно предотвращают прогрессирующее НАЖБП благодаря своим инкретиновым эффектам, но при этом напрямую воздействуют на метаболизм липидов и воспаление [172, 173].

## Лечение полинейропатии при НАЖБП и СД2

### #Тиоктовая кислота\*\*

В регуляции метаболических процессов в печени существенная роль принадлежит  $\alpha$ -липоевой (тиоктовой) кислоте, которая в качестве кофермента участвует в углеводном и белковом обмене и является одной из важных составляющих антиоксидантной системы. В реакциях окислительного декарбоксилирования  $\alpha$ -кетокислот, тиоктовая кислота способствует превращению пировиноградной кислоты в ацетил-КоА (исходное соединение в цикле Кребса), что существенно увеличивает энергетический потенциал клетки. Являясь стимулятором окисления жирных кислот, #тиоктовая кислота\*\* способствует предупрежде-

нию стеатоза, т.к. обеспечивает стимуляцию глюконеогенеза, способствует накоплению гликогена, тормозит отложение липидов в гепатоцитах, действует как мощный антиоксидант, стимулируя при этом эндогенный синтез глутатиона. Будучи плейотропной молекулой, способствует коррекции эндотелиальной дисфункции и сосудистых нарушений [174, 175].

**Комментарий:** Доказан очевидный системный положительный нейротропный и гепатопротекторный эффект #тиоктовой кислоты\*\* при лечении полинейропатий у больных СД, что позволило включить ее в официальные документы МЗ РФ [176].

## Официальные препараты

### С ГЛИЦИРРИЗИНОВОЙ КИСЛОТОЙ

**Комментарий:** Глицирризиновая кислота (глицирризиат) – обладает гепатопротекторными свойствами, но в РФ зарегистрирована по этим

показаниям не как отдельная лекарственная форма, а в виде комбинаций с эссенциальными фосфолипидами или с урсодезоксихолевой кислотой [160].

### #Эссенциальные фосфолипиды + глицирризиновая кислота\*\*

- ▶ Теоретическим обоснованием эффективности фиксированной комбинации ЭФЛ и глицирризиновой кислоты\*\* (ГК) является способность ГК защищать фосфолипиды от окисления, а ЭФЛ – повышать липофильность ГК, способствуя увеличению ее биодоступности.
- ▶ Препарат производится в форме растворов и таблеток, последние в том числе и для безрецептурного отпуска.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

**Комментарий:** Клиническая эффективность комбинации показана в небольшом количестве отечественных исследований [177, 178]. 45 больных с НАСГ и артериальной гипертензией, сахарным диабетом и дислипидемией первые 10 дней получали внутривенно по 400 мг/сут в пересчете на ГК; затем – per os по 70 мг ГК 3 р/сут в течение 60 дней. Нормализация активности АЛТ, АСТ, ГГТ и статистически более значимое уменьшение размеров печени по данным ультразвукового исследования отмечалась у достоверно большего числа больных, нежели в контрольной группе. На фоне введения комбинированного препарата ГК отмечались единичные обратимые, слабо выраженные побочные явления: кожная сыпь, зуд, диспепсические явления, при внутривенном введении было отмечено 2 случая умеренного повышения артериального давления [179]. В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование были включены 180 больных с НАЖБП. Комбинированный препарат ГК в дозе по ГК – 400 мг/сут вводился внутривенно в течение 10 дней, затем в течение 10 недель больные при-

нимали таблетки в дозе по 70 мг 3р/сут перорально. Контрольная группа получала плацебо по той же схеме в аналогичных лекарственных формах. После завершения лечебного курса уровень адипонектина у больных основной группы повышался статистически более значимо, одновременно сопровождаясь отрицательной динамикой индекса фиброза печени (по шкале NAFLD fibrosis score). Профиль безопасности двух режимов терапии оказался сопоставимыми [180].

Препарат под торговым наименованием широко рекламируется в средствах массовой информации. Для углубленного изучения и повышения уровня доказанности данной комбинации у больных НАЖБП необходимо большее количество исследований, проведенных в соответствии с современными требованиями.

Помимо этого, различные источники сообщают об осторожности применения энтеральной формы глицирризиновой кислоты у больных с артериальной и портальной гипертензией, отеками, аритмиями, гипокалиемией и повышенным уровнем глюко- и минералокортикоидов.

*В отечественной литературе отсутствуют указания на серьезные побочные эффекты комбинации эссенциальные фосфолипиды + глицирризиновая кислота.*

#### # УДХК+ глицирризиновая кислота

► Официально зарегистрированный препарат имеет теоретически и экспериментально обоснованную базу вероятной эффективности [181].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

**Комментарии:** В немногочисленных исследованиях указывается на достоверное уменьшение показателей синдрома цитолиза, достоверную разницу в уровнях повышения ЛПВП и снижения коэффициента атерогенности в о группе больных, получавших комбинацию УДХК и ГК [182].

Для углубленного изучения и повышения уровня доказанности данной комбинации у больных НАЖБП необходимо большее количество исследований, проведенных в соответствии с современными требованиями.

#### С ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ

#### #Янтарная кислота + инозин + меглюмин + метионин + никотинамид

В растворе в виде фиксированной комбинации используется в основном при острых поражениях печени (лекарственных, алкогольных) или как средство инициальной терапии.

**Комментарии:** Включение в схему лечения больных с НАЖБП-СГ этого препарата достоверно

повышало эффективность лечения, выражающееся в более быстром купировании астеновегетативного и диспепсического синдромов, и уменьшении выраженности биохимических проявлений цитолитического и холестатического синдромов [183].

#### Магистральные лекарственные комбинации

До настоящего времени отсутствуют окончательные суждения о границах применения, эффективности и безопасности комбинаций гепатопротекторов, т.к. не имеется отвечающих современным принципам доказательной медицины клинических исследований.

Комбинированное применение гепатопротекторов может преследовать цель либо расширения спектра гепатотропного действия, либо одностороннего увеличения (аддитивность, суммация, потенцирование) того или иного фармакологического эффекта.

Наиболее эффективными, с точки зрения влияния на гистологическую картину печени или потенцирования основного фармакологического эффекта, представляются комбинации: глицирризиновая кислота + ЭФЛ, силибинин + ЭФЛ + альфа-токоферол, УДХК + альфа-токоферол, а также совместное применение УДХК и адеметионина как антихолестатического средства [184].

В практическом здравоохранении широко используется комбинированное применение парентерального введения растворов S-аденозил-L-метионина и L-орнитин- L-аспарагина, особенно у больных с алкогольным поражением печени.

**Комментарии:** Доказательная база по всем перечисленным комбинациям отсутствует, поэтому на практике при лечении НАЖБП при необходимости представляется целесообразным

ным прибегать к обоснованным комбинациям, напр. УДХК и эссенциальные фосфолипиды как базисные препараты, экстракт артишока – при нарушении внепеченочного холекинеза, адеметионин – при сочетании НАЖБП и АБП, депрессиях, слабости, LOLA – при гипераммониемии, гидролизат плаценты человека – при гиперферритинемии, тиоктовая кислота – при полинейропатии, силимарин – при лекарственных поражениях печени, таурин или морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат – при сердечно-сосудистой коморбидности, янтарную кислоту в виде комбинированного препарата при печеночной недостаточности и т.д.

Необходимо также учитывать возможность развития нежелательных эффектов, для чего считаем целесообразным внимательно изучить инструкцию по применению каждого препарата. Так, например, глицирризиновую кислоту следует применять с осторожностью при артериальной гипертензии и гиперкортицизме, препараты

УДХК не показаны при остром холецистите и обтурации желчевыводящих путей, эссенциальные фосфолипиды следует с осторожностью применять у пациентов с атеросклерозом (повышение ТМАО вследствие метаболизма ЭФЛ в кишечнике), адеметионин не следует применять в комбинации с другими антидепрессантами и психотропными препаратами, в том числе с алкоголем.

### 3.5 Хирургическое лечение НАЖБП

► При отсутствии эффекта от немедикаментозных мероприятий и адекватной медикаментозной терапии у лиц с ожирением при наличии показаний возможно рассмотрение вопроса о целесообразности проведения хирургического бариатрического лечения.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4)

**Комментарии:** Кандидатами для хирургического вмешательства являются пациенты с выраженным морбидным ожирением при отсутствии возможности других способов снижения веса.

- ▶ У пациентов с НАЖБП и декомпенсированным циррозом печени либо формированием ГЦК следует обсуждать показания к трансплантации печени  
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** Трансплантация печени является наиболее эффективным и часто единственным радикальным методом лечения больных с терминальной стадией НАЖБП и злокачественными опухолями печени, позволяет увеличить продолжительность

жизни пациентам с декомпенсированным ЦП и ГЦК. Вопрос о показаниях к ее проведению и постановке пациентам в лист ожидания трансплантации печени должен решаться в соответствии с действующими национальными клиническими рекомендациями.

### 3.6 Другие методы лечения

#### Коррекция дисбиоза

- ▶ Подавление уреазопродуцирующей кишечной микрофлоры является одним из компонентов устранения причин гипераммониемии и, соответственно, печеночной энцефалопатии, в том числе латентной. Патогенетическая терапия этого вида гипераммониемии включает в себя назначение кишечных не-всасывающихся антибиотиков (#рифаксимин-α) в рекомендуемой дозе 400 мг три раза в день.  
Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** Снижение выраженности печеночной энцефалопатии у больных с ЦП на фоне применения рифаксимицина-альфа доказано в РКИ и метаанализе [185–189].

- ▶ При принятии решения о выборе биотической терапии больным с НАЖБП и признаками дисбиоза следует руководствоваться рекомендациями Всемирной гастроэнтерологической организации (ВГО)  
Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 4)

**Комментарии:** ВГО рекомендует при НАЖБП/НАСГ следующие мультиштаммовые пробиотические продукты:

при НАЖБП:

- Йогурт (с *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*) обогащенный *L. acidophilus* La5 и *Bifidobacterium lactis* Bb12 300 г ежедневно, показатель эффективности – снижение уровня трансаминаз;
- Смесь *Lactobacillus casei*, *L. rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *L. acidophilus*, *B. longum* и *L. bulgaricus* + фруктоолигосахариды, минимум 107 КОЕ дважды в день, показатели эффективности – снижение уровня трансаминаз, улучшение индекса инсулинорезистентности (индекс НОМА IR) и данных транзитной эластографии;

при НАСГ:

- *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*, таблетка 500 миллионов, один раз в день, показатель эффективности – снижение уровня трансаминаз;
- *Bifidobacterium longum* W11 + FOS 5,000 миллионов живых бактерий один раз в день, показатели эффективности – снижение уровня трансаминаз и выраженности воспаления показателей по шкале гистологической активности НАСГ [190].

#### Восстановление слизисто-бактериального кишечного барьера и снижение эндотоксинемии

В ряде исследований была показана прямая корреляция между выраженностью нарушения слизисто-эпителиального барьера и степенью прогрессирования НАЖБ. Так же вследствие нарушения барьерной функции кишечника

наблюдается повышение уровня эндотоксинов в портальном кровотоке, что может привести к воспалению в печеночной ткани, таким образом ускоряя трансформацию НАЖБ в НАСГ [191, 192, 193, 194].

- ▶ С целью снижения эндотоксинемии и восстановления слизисто-бактериального кишечного барьера и, возможно, предотвращения трансформации НАЖБ в НАСГ может быть рекомендован #ребамипид в дозе 100 мг 3 раза в сутки курсом 2–4 недели.  
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

**Комментарии:** В эксперименте ребамипид оказывал выраженное защитное действие на эндотоксин – индуцированное повреждение печени за счет ингибирования активации нейтрофилов и ФНО-α [195]. Кроме этого, ребамипид замедляет развитие CCl4 – индуцированного фиброза печени у крыс, способствуя возрастанию уровня PGE2

(повышающего синтез коллагеназы и вызывающего деградацию коллагена) и подавляя уровень главного супрессора клеточного иммунитета – IL-10 [196].

Алгоритм назначения гепатопротекторов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени представлен в Приложении Б

## 4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ

В качестве методов реабилитации пациентов с ХЗ могут быть использованы санаторно-курортное лечение в санаториях гастроэнтерологического

профиля (санатории Кисловодска, Железноводска, Эссентуки и др.), физиотерапевтические методы лечения.

## 5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Профилактика НАЖБП предполагает мероприятия, направленные на формирование здорового образа жизни, коррекцию пищевых привычек, физическую активность. Диспансерное наблюдение

должно осуществляться мультидисциплинарно, с привлечением всех необходимых специалистов (гастроэнтеролог, эндокринолог, кардиолог, диетолог)

## 6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Организация оказания медицинской помощи проводится на основании Приказа от 12 ноября 2012 г. N 906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология» Министерства здравоохра-

нения Российской Федерации (Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. N 2664).

Госпитализация показана при необходимости стационарного обследования в неясных случаях.

## 7. КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Критерии оценки качества медицинской помощи должны соответствовать Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 года N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи» (табл. 3).

Критерии качества оказания медицинской помощи	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
Полное обследование для выявления других причин жировой болезни печени с применением рекомендуемых лабораторных и инструментальных методов	A	1
В случае выявления другой причины жировой болезни печени – лечение выявленной патологии и при необходимости консультация врача соответствующей специальности	A	1
Проведение лечения с использованием рекомендованных методов и медикаментов, с учетом их доказательной базы	A	1
Уменьшение выраженности стеатоза, воспаления и фиброза печени	A	1

Таблица 3. Критерии оценки качества медицинской помощи при НАЖБП

## Литература | References

- Rotonya M. Carr, Amanke Oranu, and Vandana Khungar. Non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *MScGastroenterol Clin North Am.* 2016 Dec; 45(4): 639–652. doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.003
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64:1388–1402.
- ICD-11 Implementation or Transition Guide, Geneva: World Health Organization; 2019; License: CCBY-NC-SA3.0IGO.
- Eslam M, Newsome PN, Anstee QM, et al. A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *Journal of Hepatology.* (2020), doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039.
- Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: a consensus driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2020 Feb 8. Doi:10.1053/j.gastro.2019.11.312.
- Yasser Fouad, et al. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD'. *Liver International.* 2020;00:1–8.
- Shi Z., Tuomilehto J., et al. The circadian syndrome predicts cardiovascular disease better than metabolic syndrome in Chinese adults. *J Intern Med.* 2020 Dec 19. PMID: 31081577. PMCID: PMC6851668. DOI: 10.1111/joim.12924
- Ribeiro A., Igual-Perez M.-J., Santos Silva E., Sokal E.M. Childhood fructoholism and fructoholic liver disease. *Hepatol Commun.* 2019;3:44–51. doi:10.1002/hep4.1291
- DiStefano J.K., Shaibi G.Q. The relationship between excessive dietary fructose consumption and paediatric fatty liver disease. *Pediatr Obes.* 2020 Dec 11: e12759. doi: 10.1111/ijpo.12759

10. Jegatheesan P, De Bandt J.P. Fructose and NAFLD: the multifaceted aspects of fructose metabolism. *Nutrients*. 2017;9(3):230. doi: 10.3390/nu9030230
11. 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(5):1063–1075. doi: 10.1016/j.jhep.2018.01.019
12. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1 Suppl): S47–64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012. PMID: 25920090.
13. Day C.P., James O. F. Steatohepatitis: a tale of two 'hits'? *Gastroenterology*. 1998;114:842–845.
14. Sharma M., Mitnala S., Vishnubhotla R. K., et al. The Riddle of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Progression From Nonalcoholic Fatty Liver to Nonalcoholic Steatohepatitis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2015 Jun;5(2):147–158. DOI: 10.1016/j.jceh.2015.02.002
15. Tilg H., Moschen A. R. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology*. 2010;52:1836–1846.
16. Buzzetti E., Pinzani M., Tsochatzis E. A. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) Metabolism: *Clinical and Experimental*. 2016, 65(8):1038–1048. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012
17. Chelakkot C., Ghim J., Ryu S. H. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med*. 50, 103 (2018). Doi: 10.1038/s12276-018-0126-x
18. Nier A., et al. Markers of intestinal permeability are already altered in early stages of non-alcoholic fatty liver disease: Studies in children. *PLoS One*. 2017 Sep 7;12(9): e0183282.
19. Kapil S. et al. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2016;31:213–221.
20. Philips C.A., Augustine P., Yerol P.K., et al. Modulating the Intestinal Microbiota: Therapeutic Opportunities in Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):87–99. doi:10.14218/JCTH.2019.00035
21. Wijarnprecha Karn A. et al. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. May 2020, Vol. 32, Issue 5, pp. 601–608 doi: 10.1097/MEG.0000000000001541
22. de Faria Ghetti F, et al. Influence of gut microbiota on the development and progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Nutr*. 2018;57(3):861–876.
23. Seliverstov P.V., Sitkin S. I., Radchenko V. G., et al. *Saccharomyces boulardii* modulates the composition of the gut microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease, thus preventing the progression of the disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(2):4–18. (In Russ.)
24. Jiang W., et al. Dysbiosis gut microbiota associated with inflammation and impaired mucosal immune function in intestine of humans with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep*. 2015;5:8096.
25. Shen F, et al. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017;16(4):375–381.
26. Boursier J, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. 2016;63(3):764–775.
27. Elizabeth K. Speliotes et al. Genome-Wide Association Analysis Identifies Variants Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease That Have Distinct Effects on Metabolic Traits. *PLoS Genet*. 2011 Mar; 7(3): e1001324.
28. Anstee Q.M., Darlay R., Cockell S., Meroni M., et al. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort. *Journal of Hepatology*. 2020, Vol. 73, Issue 3, pp. 505–515.
29. Pang, J, Xu, W, Zhang, X, et al. Significant positive association of endotoxemia with histological severity in 237 patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46: 175–182. Doi:10.1111/apt.14119
30. Kurtanov K. A., Sydykova L. A., Pavlova N. I., et al. Polymorphism of the adiponutrin gene (PNPLA3) in the indigenous inhabitants of the Republic of Sakha (Yakutia) with type 2 diabetes mellitus. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(3):258–263. (In Russ.) doi: 10.18786/2072–0505–2018–46–3–258–263  
Куртанов Х. А., Сыдыкова Л. А., Павлова Н. И., Филиппова Н. П., Додохов В. В., Апсолихова Г. А., Соловьева Н. А., Дьяконова А. Т., Неустроева Л. М., Варламова М. А., Борисова Н. В. Полиморфизм гена адипонутрина (PNPLA3) у коренных жителей Республики Саха (Якутия), страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Альманах клинической медицины. 2018;46(3):258–263.
31. Krolevets T. S., Livzan M. A., Akhmedov V. A., Novikov D. G. Study of PNPLA3 gene polymorphism in patients with non-alcoholic fatty liver disease and various stages of fibrosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;159(11): 24–32. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-159–11–24–32  
Кролевец Т. С., Ливзан М. А., Ахмедов В. А., Новиков Д. Г. Исследование полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и различной стадией фиброза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;159(11): 24–32. DOI:10.31146/1682–8658-ecg-159–11–24–32.
32. Raikhelson K. L., Kovyazina V. P., Sidorenko D. V. et al. PNPLA gene polymorphism impact on the nonalcoholic fatty liver disease course. *RMJ*. 2019;12:85–88.  
Райхельсон К. Л., Ковязина В. П., Сидоренко Д. В. и др. Влияние полиморфизма гена PNPLA3 на течение неалкогольной жировой болезни печени. РМЖ. 2019;12:85–88.
33. Dyakonova A. T., Kurtanov K. A., Pavlova N. I., et al. Polymorphism rs58542926 of the TM6SF2 gene in chronic non-infectious liver diseases in the yakut population. *Modern problems of science and education*. 2019, no. 6 (in Russ) Available at: <http://www.science.education.ru/ru/article/view?id=29334>  
Дьяконова А. Т., Куртанов Х. А., Павлова Н. И., Соловьева Н. А., Соловьева Ю. А., Филиппова Н. П., Александрова Т. Н. полиморфизм rs58542926 гена TM6SF2 при хронических неинфекционных болезнях печени в якутской популяции // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6; URL: <http://www.science.education.ru/ru/article/view?id=29334>
34. Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A., et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012. Vol.54, pp. 700–713.
35. Vos M.B., Abrams S. H., Barlow S. E., et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017 Feb;64(2):319–334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482. PMID: 28107283; PMCID: PMC5413933.
36. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics (Version: 09/2020) Available from: <https://icd11.ru/> (in Russ.)

- МКБ-11 (Международная классификация болезней 11 пересмотра) 2020. [Электронный ресурс] URL: <https://icd11.ru/> (дата обращения: 15.01.2021)»
37. Kleiner D.E, Brunt E.M, Natta M. Van, Behling C., Contos M.J, Oscar, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005 Jun;41(6):1313–21. doi: 10.1002/hep.20701.
  38. Sorbi D., Boynton J., Lindor K.D. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating non-alcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1999;94: 1018–22.
  39. Cerović I., et al. Alcoholic liver disease/nonalcoholic fatty liver disease index: distinguishing alcoholic from nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Aug;25(8):899–904.
  40. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Eremina E. Yu., et al. Clinical recommendations: alcoholic liver disease in adult. *Therapy*. 2020, Vol. 6, No. 4 (38), pp. 10–35. (in Russ) doi: 10.18565/therapy.2020.4.10–35  
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Еремина Е. Ю., Кривошеев А. Б., Сас Е. И., Тарасова Л. В., Трухан Д. И., Хлынова О. В., Цыганова Ю. В. Клинические рекомендации: алкогольная болезнь печени у взрослых. *Терапия*. 2020. Т. 6. № 4 (38). С. 10–35.»
  41. Maev I.V., Samsonov A. A., Lazebnik L. B. et al. A New, Non-Invasive Scale for Steatosis Developed Using Real-World Data From Russian Outpatients to Aid in the Diagnosis of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Adv Ther*. 2020, no.37, pp. 4627–4640. Doi: 10.1007/s12325–020–01493-w
  42. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal A. J. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan; 67(1):328–357
  43. Simona Leoni, Francesco Tovoli, Lucia Napoli, Ilaria Serio, Silvia Ferri, and Luigi Bolondi Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol*. 2018 Aug 14; 24(30): 3361–3373. doi: 10.3748/wjg.v24.i30.3361
  44. Raj Vuppalanchi, Robert J. Gould, Laura A. Wilson, Aynur Unalp-Arida, Oscar W. Cummings, I Naga Chalasani, Kris V. Kowdley Clinical Significance of Serum Autoantibodies in Patients With NAFLD: Results From The Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN) / Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN). *Hepatol Int*. 2012 Jan; 6(1): 379–385. doi: 10.1007/s12072–011–9277–8
  45. Elke M. Hennes, Mikio Zeniya, Albert J. Czaja, Albert Parés, George N. Dalekos, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*. 2008 Jul;48(1):169–76. doi: 10.1002/hep.22322.
  46. Karlas T., Petroff D., Sasso M., Fan J. G., Mi Y. Q. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (cap) technology for assessing steatosis. *Hepatol*. 2017;66(5):1022–1030. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.022
  47. Angulo P., et al. Liver Fibrosis, but no Other Histologic Features, Associates with Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015 Aug; 149(2): 389–397. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043
  48. Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N., et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. *Hepatology*. 2006;43:1317–1325.
  49. Sun W., et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. *Hepatol Res*. 2016 Aug;46(9):862–70.
  50. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology*. 2015, vol. 63, j 237–264. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006
  51. Zhang X., Wong G.L.H., Wong V.W.S. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(2):128–141.
  52. Karolina Grąt, Michał Grąt, Olgierd Rowiński. Usefulness of Different Imaging Modalities in Evaluation of Patients with Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *Biomedicines*. 2020;8(9):298. doi: 10.3390/biomedicines8090298.,
  53. Zobair M. Younossi, Rohit Loomba, Quentin M. Anstee, Mary E. Rinella. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis. *Hepatology*. 2018;68(1):349–360. doi: 10.1002/hep.29721
  54. Diomidova V.N., Petrova O. V. Comparative Analysis of Shear Wave Elastography and Transient Elastography in Diagnosis of Diffuse Liver Disease. *Ultrasound and functional diagnostics*. 2013, no.5, pp. 17–23. (in Russ)  
Диомидова В. Н., Петрова О. В. Сравнительный анализ результатов эластографии сдвиговой волной и транзистентной эластографии в диагностике диффузных заболеваний печени // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – № 5. – С. 17–23.»
  55. Morozova T. G., Borsukov A. V. The comprehensive elastography in differential diagnostic of diffuse liver disease. *Scientific notes of Orel State University*. 2015, Vol. 4, no. 67, pp. 378–382. (in Russ)  
Морозова Т. Г., Борсуков А. В. Комплексная эластография в дифференциальной диагностике диффузных заболеваний печени // Ученые записки Орловского государственного университета. Естественные, технические и медицинские науки. – 2015. – № 4. – С. 378–382.»
  56. Morozova T. G., Borsukov A. V., Bueverov A. O. Multiparametric elastography – principles of individual selection in the diffuse liver diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(15):148–152. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2017–15–148–152  
Морозова Т. Г., Борсуков А. В., Буеверов А. О. Мультипараметрическая эластография. Принципы индивидуального подбора при диффузных заболеваниях печени // Медицинский совет. – 2017. – № 15. – С. 148–152.
  57. Yangurazova A. E., Tukhbatullin M. G., Galeyeva Z. M. Complex ultrasound diagnostics in the evaluation of the liver state in patients with nonalcoholic fatty liver disease during treatment. *Practical medicine*. 2016;9(101):74–77. (in Russ)  
Янгазурова А. Е., Тухбатуллин М. Г., Галеева З. М. Комплексная ультразвуковая диагностика в оценке состояния печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне лечения // Практическая медицина. – 2016. – № 9(101). – С. 74–77.
  58. Diomidova V. N., Tarasova L. V., Trukhan D. I., et al. Informational content of shear wave elastography with elastometry in non-alcoholic fatty liver disease. *Practical medicine*. 2018;1(112):81–85. (in Russ)  
Диомидова В. Н., Тарасова Л. В., Трухан Д. И., Цыганова Ю. В., Виноградова В. С. Информативность эластографии сдвиговой волной с эластометрией при неалкогольной жировой болезни печени. *Практическая медицина* 2018; 1 (112): 81–85.»
  59. Diomidova V. N., Tarasova L. V., Tsyganova Yu. V., Valeeva O. V., Ivanova A. L. Ultrasound hepatic elastography with decaying signal technology allows assessing

- the degree of steatosis and dynamic monitoring of the effectiveness of NAFLD treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;181(9): 45–54. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-181–9–45–54
- Диомидова В. Н., Тарасова Л. В., Цыганова Ю. В., Валеева О. В., Иванова А. Л. Ультразвуковая эластография печени с технологией затухающего сигнала позволяет оценить степень стеатоза и осуществлять динамическое наблюдение эффективности лечения НАЖБП. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;181(9): 45–54. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-181–9–45–54.”
60. Katrich A. N., Okhotina A. V., Shamakhyan K. A., Ryabin N. S. Ultrasound shear wave elastography in the diagnosis of liver fibrosis stage. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2017, no. 3, pp. 10–21. (in Russ)  
Катрич А. Н., Охотина А. В., Шамахан К. А., Рябин Н. С. Эластография сдвиговой волной в диагностике стадии фиброза печени // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2017. – № 3. – С. 10–21.”
  61. Adams L.A., Lymp J.F., St. Sauver J., et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population based cohort study. *Gastroenterol*. 2005;129 (1):113–121.
  62. Hashimoto E., Yatsuji S., Tobari M., et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*. 2009;44 (19):89–95.
  63. Ascha M.S., Hanouneh I. A., Lopez R., et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51 (6):1972–1978.
  64. Singal A., Volk M. L., Waljee A., Salgia R., Higgins P., Rogers M. A. M., Marrero J. A. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009, no.30, pp.37–47.
  65. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182–236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
  66. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., et al. The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis. *BMC Gastroenterol*. 2006; 6:33.
  67. Barrera F., George J. *Clin Liver Dis*. 2014;18:91–112
  68. Gepner Y., et al. The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. *J Hepatol*. 2019 Aug;71(2):379–388. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.013.
  69. Suarez M., Boque N., Del Bas J. M., Mayneris Perxachs J., Arola L., Caimari A. Mediterranean diet and multi ingredient-based interventions for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2017; 9 (10), pii: E1052. DOI: 10.3390/nu9101052
  70. Romero Gomez M, Zelber Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017;67(4):829–46.
  71. Berzigotti A., Saran U., Dufour J.F. Physical activity and liver diseases. *Hepatology*. 2016 Mar;63(3):1026–40. doi: 10.1002/hep.28132. Epub 2015 Dec 18. PMID: 26313307.
  72. Ryuki Hashida, et al. Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Journal of Hepatology*. 2017, vol. 66, j 142–152,
  73. Boström, Pontus, Jun Wu, Mark P. Jedrychowski, Anisha Korde, Li Ye, James C. Lo, Kyle A. Rasbach, et al. 2012. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 481(7382): 463–468..
  74. Kechagias S. Fast-food-based hyperalimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut*. 2008; 57: 649–654.
  75. Sun. Meta-analysis on shift work and risks of specific obesity types. *Obes Rev*. 2018 Jan;19(1):28–40.
  76. Andrade. Eating Slowly Led to Decreases in Energy Intake within Meals in Healthy Women. *Journal of the American Dietetic Association*. 2008, Vol.108, Issue 7, pp. 1186–1191.
  77. Yuki Fujii, et al. Outcome of Living Donor Liver Transplantation Using Grafts from Donors Treated for Fatty Liver. *Ann Transplant*. 2020; 25: e920677.
  78. Loomba R. Lim J.K. Patton H. El Serag H.B. AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review Gastroenterol. *Gastroenterology*. 2020, Vol. 158, Issue 6, pp. 1822–1830. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.053
  79. Loomba R., Yang H. I., Su J., et al. Synergism between obesity and alcohol in increasing the risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. 2013; 177: 333–342.
  80. Turati F. Galeone C. Rota M., et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2014; 25: 1526–1535.
  81. Kolly P., Knopfli M., Dufour J.F. Effect of smoking on survival of patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2017; 37: 1682–1687.
  82. Petrick J.L. Campbell P.T. Koshiol J. et al. Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. *Br J Cancer*. 2018; 118: 1005–1012.
  83. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., McCullough A., Diehl A.M., Bass N.M., et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steato-hepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362:1675–1685.
  84. Lavine E., Schwimmer J.B., VanNatta M.L., Molleston J.P., Murray K.F., Rosenthal P. et al. Effect of Vitamin e or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents the tonic randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 305 (2011), pp. 1659–1668.
  85. Vilar Gomez E., Vuppalanchi R., Gawrieh S., Ghabril M., Saxena R., Cummings O. W., Chalasani N. Vitamin E Improves Transplant Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis. *Hepatology*. 2020 Feb;71(2):495–509. doi: 10.1002/hep.30368. Epub 2019 Mar 6. PMID: 30506586.
  86. Mayevskaya M. V., Nadinskaia M. Yu., Lunkov V. D., et al. An Effect of Ursodeoxycholic Acid on Inflammation, Steatosis and Liver Fibrosis and Atherogenesis Factors in Patients with Non Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of the USPEH Study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(6):22–29. (In Russ.) doi:10.22416/1382–4376–2019–29–6–22–29  
Маевская М. В., Надинская М. Ю., Лунков В. Д., Пирогова И. Ю., Чесноков Е. В., Кодзоева Х. Б., Ивашкин В. Т. 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):22–29. Doi:10.22416/1382–4376–2019–29–6–22–29.»
  87. Martsevich S. Yu., Kutishenko N. P., Drozdova L. Yu., et al. Study of ursodeoxycholic acid influence on efficacy and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gall bladder and/or biliary tract (the RAKURS study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):147–152. (In Russ.) doi: 10.20996/1819–6446–2014–10–2–147–152

- Марцевич С. Ю., Кутишенко Н. П., Дроздова Л. Ю., Лерман О. В., Невзорова В. А., Резник И. И., Шавкута Г. В., Яхонтов Д. А., рабочая группа исследования РАКУРС. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и (или) желчевыводящих путей (исследование РАКУРС) Рац. Фармакотер. в кард. 2014; 10 (2), 147–152.”
88. Higinio Mappala et al. The efficacy of ursodeoxycholic acid in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A 15-year systematic review. *Gut*. 2019;68 (Suppl 1): A1–A166
  89. Simental-Mendía Luis E. Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Apr 14. doi: 10.1111/bcp.14311. [Epub ahead of print] clinical trials
  90. Zhang Y., Jiang R., Zheng X., Lei S., Huang F., Xie G., Kwee S., Yu H., Farrar C., Sun B., Zhao A., Jia W. Ursodeoxycholic acid accelerates bile acid enterohepatic circulation. *Br J Pharmacol*. 2019 Aug;176(16):2848–2863. doi: 10.1111/bph.14705. Epub 2019 Jul 6. PMID: 31077342; PMCID: PMC6637225.
  91. Pirogova I. Yu., Yakovleva S. V., Neujmina T. V., Sinityn S. P., Chulkov V. S. Pleiotropic effects of ursosan in non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Consilium medicum*. 2018, no.1, pp.7–14. (in Russ)  
 Пирогова И. Ю. и соавт., Влияние препарата Урсосан на стеатоз и фиброз печени, а также показатели метаболического синдрома у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: сравнительное исследование «СФЕРА» *Consilium medicum*. Гастроэнтерология 2018.-N 1.-C.7–14.»
  92. Pirogova I. Yu., Yakovleva S. V., Neujmina T. V. et al. Pleiotropic effects of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 65–70. (in Russ) DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190365  
 Пирогова И. Ю., Яковлева С. В., Неуймина Т. В. и др. Плейотропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольной жировой болезни печени и метаболическом синдроме. Сфера-2. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (8): 65–70. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190365”
  93. Kozlova I. V. et al., Optimization of therapy for hepatobiliary disorders in psoriatic patients. *Ter Arkh*. 2017, vol.89, no. 12(2), pp. 204–210. (in Russ)
  94. Leuschner U., Lindenthal B., Herrmann, G. Arnold J. C., Rösle M., Cordes H. J. et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double blind, randomized, placebo controlled trial. *Hepatology*. 2010, no.52, pp.472–479.
  95. Sauter G.H., Thiessen K., Parhofer K. G., Jüngst C., Fischer S. Jüngst. D: Effects of Ursodeoxycholic Acid on Synthesis of Cholesterol and Bile Acids in Healthy Subjects. *Digestion*. 2004;70:79–83. doi: 10.1159/000080925
  96. Guarino M. P., Cocca S., Altomare A., Emerenziani S., Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. *World J Gastroenterol*. 2013 Aug 21;19(31):5029–34. doi: 10.3748/wjg.v19.i31.5029. PMID: 23964136; PMCID: PMC3746374.
  97. Trauner M., Claudel T., Fickert P., Moustafa T., Wagner M. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. *Dig Dis*. 2010;28(1):220–4. doi: 10.1159/000282091. Epub 2010 May 7. PMID: 20460915.
  98. Simental Mendía L. E., Simental Mendía M., Sánchez García A., et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo controlled trials. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):88. Published 2019 Apr 6. doi:10.1186/s12944-019-1041-4
  99. Gundermann K.J., Gundermann S., Drozdik M., Mohan Prasad V.G. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016 May 5;9:105–17. doi: 10.2147/CEG.S96362. PMID: 27217791; PMCID: PMC4861608
  100. Gonciarz Z, Besser P, Lelek E, Gundermann KJ, Johannes KJ. Randomised placebo controlled double blind trial on “essential” phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. *Méd Chir Dig*. 1988;17(1):61–65.
  101. Li JH, Chen XY, Zhong CF, Min J. A randomized controlled study of essential phospholipids (Essentiale capsules) in the treatment of fatty liver. *Infect Dis Info*. 2000;13(4):180–181.
  102. Yin D, Kong L. Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. *Med J Q Ilu*. 2000;15:277–278.
  103. Sun C, Zheng X, Tan Z, Cui F, Zhang R, Zhang H. Clinical observation on polyene phosphatidyl choline and metformin in the treatment of type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Focus*. 2008;23(17):1272–1273.
  104. Wu Yan, Efficacy analysis of polyene phosphatidylcholine for type 2 diabetes complicated with fatty liver. *Journal of TCM University of Hunan*. 2009, 29(12): 41–42.
  105. Sas E., Grinevich V., Efimov O., Shcherbina N.. Beneficial influence of polyunsaturated phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with nonalcoholic steatohepatitis accompanied by diabetes type 2. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study [abstract]. *J Hepatol*. 2013;58: S549.
  106. Li Zhiguo, et al, Efficacy of polyene phosphatidylcholine in combination with metformin for diabetes complicated with non-alcoholic fatty liver disease. *Inner Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2013 No. 31, 10–11.
  107. Dajani, et al, Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2020 November 6; 8(21): 5070–5495
  108. Maev I.V., Samsonov A. A., Palgova L. K., et al. Effectiveness of phosphatidylcholine in alleviating steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic comorbidities (MANPOWER study). *BMJ Open Gastroenterology*. 2020;7: e000341.
  109. Lieber C.S., Packer L. S-adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects – an introduction. *Am J Clin Nutr*. 2002;76 (5):1148S-1150S.
  110. Ou X, Yang H, Ramani K, Ara AI, Chen H, Mato JM, et al. Inhibition of human betaine homocysteine methyltransferase expression by S-adenosylmethionine and methylthioadenosine. *Biochem J*. 2007;401 (1):87–96.
  111. Gil B, Casado M., Pajares M. A., Bosca L., Mato J. M., Martín Sanz P., et al. Differential expression pattern of S-adenosylmethionine synthetase soenzymes during rat liver development. *Hepatology*. 1996;24 (4):876–881.
  112. Mato J.M., Corrales F. J., Lu S. C., Avila M. A. S-adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function. *FASEB J*. 2002;16 (1):15–26.
  113. Vendemiale G, Altomare E, Trizio T, Le Grazie C, Di Padova C, Salerno MT, et al. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24 (4):407–415.
  114. Virukalpattigopalratnam M.P., Singh T., Ravishankar A. C. Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. *J Indian Med Assoc*. 2013 Dec;111(12):856–9. PMID: 25154164.

115. Raikhelson K. L., Kondrashina E. A. Adâmethionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (2): 134–142. (in Russ) DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000130  
Райхельсон К. Л., Кондрашина Э. Л. Адметионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. *Терапевтический архив*. 2019;91(2):134–142. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000130”
116. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G., Fiaccadori F., Bortolini M., Di Padova C. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*. 1990;99(1):211–5. doi: 10.1016/0016-5085(90)91250-a
117. Fiorelli G. S-Adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: A field trial. *Curr Ther Res*. 1999;60(6):335–48. doi: 10.1016/s0011-393x(99)80010-1
118. Di Perri T., Sacco T., Festi D. The SMACK Investigator Group. Ademetionine in the treatment of chronic hepatic disease. *Gastroenterol Int*. 1999;12(2):62–8.
119. Podymova S. D., Nadinskaya M. Yu. Evaluation of the effectiveness of the drug Heptral in patients with chronic diffuse liver diseases with intrahepatic cholestasis syndrome. *Clinical medicine*. 1998; 76 (10): 45–48. (in Russ)  
Подымова С. Д., Надинская М. Ю. Оценка эффективности препарата Гептрал у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза. *Клиническая медицина*. 1998;76(10):45–48”
120. Baranovsky A. Yu., Raykhelson K. L., Marchenko N. V. Application of s-adenosylmethionine (Heptral®) in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Clinical prospects of gastroenterology, hepatology*. 2010;9(1):3–10. (in Russ).  
Барановский А. Ю., Райхельсон К. Л., Марченко Н. В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010;9(1):3–10”
121. Bressa G.M. S-Adenosyl L-methionine (SAmE) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. *Acta Neurol Scand*. 1994;154: 7–14.
122. Butterworth R.F., Kircheis G., Hilger N., McPhail M. J. W. Effect of L-ornithine L-aspartate for the treatment of hepatic encephalopathy and hyperammonemia in cirrhosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2018. DOI: 10.1016/j.jceh.2018.05.004
123. Grungriff K., Lambert Baumann J. Efficacy of L-ornithine L-aspartate granules in chronic liver diseases. *Med Welt*. 2001;52:219–226.
124. Tian L.Y., Lu L. G., Tang C. W., Xie Y., Luo H. S., Tan S. Y. et al. Aspartate ornithine granules in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multiple-dose parallel controlled clinical trial. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2013;21:528–32.
125. Ermolova T., Ermolov S. Correction of intrahepatic microcirculation disorders by L-ornithine L-aspartate in chronic liver disease patients. *J Hepatol*. 2018;68(Sup-pl 1): S585–6.].
126. Butterworth R. F., Canbay A. Hepatoprotection by L-Ornithine L-Aspartate in Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):24–30. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-24-30  
Баттерворт Р. Ф., Канбэй А. Гепатопротекция с использованием L-орнитина L-аспартата при неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):24–30. Doi:10.22416/1382-4376-2019-29-1-24-30”
127. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Alekseenko S. A., et al. Russian Consensus “Hyperammonemia in Adults”. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(12):4–23. (In Russ.) doi:10.31146/1682-8658-ecg-172-12-4-23  
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеев С. А. и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых». *Эксп. клин. гастроэнтерология*. 2019;(12):4–23. Doi:10.31146/1682-8658-ecg-172-12-4-23”
128. Federico A, Dallio M, Loguercio C. Silymarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many Years. *Molecules*. 2017; 22: [PMID: 28125040 DOI: 10.3390/molecules22020191]
129. Abenavoli L., Greco M., Nazionale I., Peta V., et al. Effects of Mediterranean diet supplemented with silybin vitamin E-phospholipid complex in overweight patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev. Gastroenterol Hepatol*. 2015; 9: 519–527 [PMID: 25617046 DOI: 10.1586/17474124.2015.1004312]
130. C. Wah Kheong, N.R. Nik Mustapha, S. Mahadeva. A randomized trial of silymarin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 15 (2017), pp. 1940–1949, e1948
131. Navarro V.J., Belle S.H., D’Amato M., Adfhal N., Brunt E.M., Fried M. W., et al. Silymarin in non-cirrhotics with non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *PLoS One*. 14 (2019), Article e0221683.
132. Santini D. et al. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy induced liver injury. *Anticancer Res*. 2003, Vol. 23, no. 6D, pp. 5173–5179.
133. Bjornsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2014, 34(2): 115–122
134. Larionova V. B., Gromova E. G., Snegovoy A. V. Clinical guidelines for the correction of hepatotoxicity induced by antitumor chemotherapy. Moscow, 2014. (in Russ)  
Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности индуцированной противоопухолевой химиотерапией. М., 2014.
135. Murakami S, Kondo Y, Nagate T. Effects of long-term treatment with taurine in mice fed a high-fat diet: improvement of cholesterol metabolism and vascular lipid accumulation by taurine. *Adv Exp Med Biol*. 2000; 483: 177–86.
136. De la Puerta C, Arrieta FJ, Balsa JA et al. Taurine and glucose metabolism: a review. *Nutr Hosp*. 2010; 25: 910–919.
137. Rodella P, Takase L, dos Santos L et al. The Effect of Taurine on Hepatic Disorders [Version 2]. *Curr Updates. Hepatol Gastroenterol*. 2017; 1: 1.2.
138. Murakami S, Ono A, Kawasaki A, Takenaga T, Ito T. Taurine attenuates the development of hepatic steatosis through the inhibition of oxidative stress in a model of nonalcoholic fatty liver disease in vivo and in vitro. *Amino Acids*. 2018;50(9):1279–1288. doi:10.1007/s00726-018-2605-8
139. Obinata K, Maruyama T, Hayashi M, Watanabe T, Nittono H. Effect of taurine on the fatty liver of children with simple obesity. *Adv Exp Med Biol*. 1996;403:607–613. Doi:10.1016/j.jcjd.2020.05.004
140. Statsenko M. E., Turkina S. V., Shilina N. N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease pharmacotherapy: accent on fibrosis. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (8): 37–41. (in Russ) DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.8.37-41  
Стаценко М. Е., Туркина С. В., Шилина Н. Н. и др. Фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени: акцент на фиброз. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (8): 37–41. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.8.37-41”

141. Statsenko M. E., Turkina S. V., Gorbacheva E. E. et al. Influence of taurine at the degree of internal obesity and severity of visceral fat dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (12): 128–133. (in Russ) DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190666  
 Стаценко М. Е., Туркина С. В., Горбачева Е. Е. и др. Влияние таурина на уровень висцерального ожирения и выраженность дисфункции висцерального жира у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (12):128–133. DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190666”
142. Sun Q., Wang, B., Li Y., et al. Taurine supplementation lowers blood pressure and improves vascular function in prehypertension: randomized, double blind, placebo controlled study. *Hypertension*. 2016. V. 67. P. 541–549.
143. Statsenko M. E., Turkina S. V., Shilina N. N. Liver damage in patients with ischemic chronic heartand type 2 diabetes – a treacherous tandem: possible additional organoprotective therapy. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 103–9. (in Russ.)  
 Стаценко М. Е., Туркина С. В., Шилина Н. Н. // Поражение печени у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сахарным диабетом типа 2 – коварный тандем: возможности дополнительной органопротективной терапии. *Consilium Medicum* 2016, vol. 18, № 5”
144. Ito T., Schaffer S. W., Azuma J. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications. *Amino Acids*. 2012 May;42(5):1529–39. doi: 10.1007/s00726–011–0883–5. Epub 2011 Mar 25. PMID: 21437784; PMCID: PMC3325402.
145. Guan L, Miao P. The effects of taurine supplementation on obesity, blood pressure and lipid profile: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol*. 2020 Oct 15;885:173533. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173533. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32871172.
146. Chen W., Guo J., Zhang Y.Z., Zhang J. The beneficial effects of taurine in preventing metabolic syndrome. *Food Funct*. 2016. 33 p. doi: 10.1039/C5FO01295C.
147. Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Dzhadhav S. N., Sitkin S. I., Seliverstov P. V. Systemic inflammation and non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(5):29–41. (In Russ.) doi:10.31146/1682–8658-ecg-165–5–29–41  
 Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Дзаджав С. Н., Ситкин С. И., Селиверстов П. В. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;165(5): 29–41. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-165–5–29–41”
148. Polukhina A. V., Vinnitskaya Ye.V., Bordin D. S., Sandler Yu. G. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Comorbidities: the Experience of Therapy with the Use of Thiotriazololn. *Effective pharmacotherapy*. 2018, No. 3. (in Russ.)  
 Полухина А. В., Винницкая Е. В., Бордин Д. С., Сандлер Ю. Г. Неалкогольная жировая болезнь печени у коморбидных пациентов: опыт терапии с использованием Тиотриазолина. Эффективная фармакотерапия, 2018, № 3»
149. Sandler Yu.G., Matveeva Yu.A., Vinnitskaya E. V. et al. Antihypoxants and antioxidants for non-alcoholic liver disease. *RMJ*. 2016, no. 26, pp. 1815–1818. (in Russ)  
 Сандлер Ю. Г., Матвеева Ю. А., Винницкая Е. В., Гендриков Л. Н., Кейян В. А. Возможности применения антигипоксикантной и антиоксидантной терапии при неалкогольной болезни печени // РМЖ, 2016 № 22.-С.1–4.»
150. Kinoshenko E. I., Nikonov V. V., Bila I. Ye., Kolomyiets V. I. Complex approach to treatment of myocardial infarction combined with non-alcoholic fatty liver disease. *Emergency medicine*. 2017, Vol: 0, Issue: 1.80, pp. 47–60. (in Russ) DOI: 10.22141/2224–0586.1.80.2017.94451  
 Киношенко Е. И., Никонов В. В., Била И. Е., Коломиец В. И. Комплексный подход к терапии инфаркта миокарда, сочетанного с неалкогольной жировой болезнью печени. Медицина неотложных состояний, 2017, 1(80);47–60”
151. Savchenko S. A., Filippov A. E. Materials of the symposium “Thiotriazololn: cardioprotection from the standpoint of evidence based medicine” in the framework of the Russian National Congress of Cardiology. *Russian Medical Journal*. 2017, no. 27, pp. 1638–1643. (in Russ)  
 Савченко С. А., Филиппов А. Е. Материалы симпозиума «Тиотриазолин: кардиопротекция с позиции доказательной медицины» в рамках Российского национального конгресса кардиологов // Русский медицинский журнал. 2017. № 27. С. 1638–1643.
152. Kadin D. V., Chumak B. A., Filippov A. E., Shustov S. B. Thiotriazololn in the treatment of stable angina II–III functional class. *Kardiologiya*. 2015, no. 8, pp. 72–81. (In Russ.)  
 Кадин Д. В., Чумак Б. А., Филиппов А. Е., Шустов С. Б. Тиотриазолин в комплексной терапии стабильной стенокардии напряжения II–III функционального класса // Кардиология.–2015.–№ 8.–С.72–81.”
153. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Simanenkov V. I., et al. Possibilities of polytropic therapy with thiotriazololn in patients with non-alcoholic steatohepatosis and cardiovascular risk factors. The results of the TRIGON-1 observation program. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(8):10–18. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-180–8–10–18  
 Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Симаненков В. И., Гриневич В. Б., Успенский Ю. П., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Лутаенко Е. А., Кравчук Ю. А., Бакулова Е. В. Возможности политропной терапии тиотриазолином у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом и сердечно-сосудистыми факторами риска. Результаты наблюдательной программы «ТРИГОН–1». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;180(8):10–18. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-180–8–10–18
154. Pirogova I. Yu., Simitsyn S. P., Chulkov V.S. Clinical efficacy of Heptron in patients with non-alcoholic liver disease in real clinical practice (pilot study). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(12):109–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682–8658-ecg-184–12–109–118>.  
 Пирогова И. Ю., Симицын С. П., Чулков В. С. Клиническая эффективность препарата Гептрон у пациентов с неалкогольной болезнью печени в реальной клинической практике (пилотное исследование). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;184(12): 109–118. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-184–12–109–118»
155. Caroline Stokes, et al. Ursodeoxycholic Acid and Diets Higher in Fat Prevent Gallbladder Stones During Weight Loss: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12:1090–1100.
156. Tamer M. Nabil, et al. Effect of Oral Ursodeoxycholic Acid on Cholelithiasis Following Laparoscopic Sleeve Gastrectomy for Morbid Obesity. *Surg Obes Relat Dis*. 2019 Jun;15(6):827–831. doi: 10.1016/j.soard.2019.03.028
157. Virstyuk N. G., Senyutovich N. R. The role of growth factors in pathogenesis of hepatic lesions in patients with metabolic syndrome and chronic non-calculous cholecystitis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2013, no.9, pp. 22–25. (in Russ)

- Вирстюк Н. Г. Сенютович Н. Р. Роль факторов роста в патогенезе поражений печени у больных с метаболическим синдромом и хроническим бескаменным холециститом. *Клиническая медицина*, 2013,9, 22–25.
158. Efremova L. I., Pecherskikh M. V., Kazakova I. A., Shaverskaya E. S. Dysfunctions of liver in patients with chronic acalculous cholecystitis and their correction. *Medical alphabet*. 2018;1(7):38–41. (In Russ.)  
Ефремова Л. И., Печерских М. В., Казакова И. А., Шаверская Э. Ш. Нарушения функции печени у больных хроническим некалькулезным холециститом и их коррекция. *Медицинский алфавит*. 2018;1(7):38–41.
159. Kashaeva M. D., Proshina L. G., Artiushin B. S., Shvetsov D. A. Morphofunctional changes of the liver in cholelithic illness and their treatment. *Vestnik NovSU*. 2015, no.2(85), pp. 141–146. (in Russ)
160. Кашаева М. Д., Прошина Л. Г., Артюшин Б. С., Швецов Д. А. Морфофункциональные изменения при желчнокаменной болезни и пути их коррекции. *Вестник Новгородского Государственного университета*. 2015, 2 (85), УДК 616.36–008.5–07–08
161. Filippova A. Yu. Diagnostics of progression of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis combined with obesity and chronic calculous cholecystitis. *Medicni perspektivi*. 2020;25(1):65–73. (in Russ) DOI: 10.26641/2307–0404.2020.1.200403  
Філіппова О. Ю. Діагностика прогресування фіброзу печінки у хворих з неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні з ожирінням і хронічним калькулезним холециститом. *Медичні перспективи*. 2020. Т. 25, № 1. С. 65–73. doi: 10.26641/2307–0404.2020.1.200403”
162. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *Journal of Hepatology*. 2016, Vol. 65, Iss. 1, pp. 146–181.  
Клинические рекомендации EASL по профилактике, диагностике и лечению желчнокаменной болезни\* Европейская ассоциация по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver, EASL)\*\* *Journal of Hepatology*. 2016 том 65 | 146–181 [https://easl.eu/wp-content/uploads/2016/10/2016-Gallstones\\_RU.pdf](https://easl.eu/wp-content/uploads/2016/10/2016-Gallstones_RU.pdf)
163. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Baranskaya Ye. K., et al. Gallstone disease diagnosis and treatment: guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016, no.3, pp. 64–80. (in Russ)  
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Баранская Е. К., Охлобыстин А. В., Шульпекова Ю. О., Трухманов А. С., Шептулин А. А., Лапина Т. Л. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни [https://gastroe.ru/files/rga\\_rekomendatsii\\_po\\_lecheniu\\_zhelchnokamennoy\\_bolezni.pdf](https://gastroe.ru/files/rga_rekomendatsii_po_lecheniu_zhelchnokamennoy_bolezni.pdf)
164. Ivashkin V. T., Mayev I. V., Shulpekova Yu. O., et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63–80. (In Russ.) doi:10.22416/1382–4376–2018–28–3–63–80  
Ивашкин В. Т., Маев И. В., Шульпекова Ю. О., Баранская Е. К., Охлобыстин А. В., Трухманов А. С., Лапина Т. Л., Шептулин А. А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2018; 28(3):63–80 DOI: 10.22416/1382–4376–2018–28–3–63–80”
165. Khokhlachyova N. A., Glazyrina N. N. Cholelithiasis: chances to avoid cholecystectomy. *Medical alphabet*. 2019;3(20):5–10. (In Russ.) doi:10.33667/2078–5631–2019–3–20(395)–5–10.  
Хохлачева Н. А., Глазырина Н. Н. Желчнокаменная болезнь: есть ли шанс избежать холецистэктомии? *Медицинский алфавит*. 2019. № 20. Т. № 3. Практическая гастроэнтерология. С. 5–10”
166. Maev I. V., Dicheva D. T., Buragina T. A. Diagnostics and treatment of biliary sludge in patients with gastric ulcer disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2007, no. 4, pp. 55–58. (in Russ)  
Маев И. В., Дичева Д. Т., Бурагина Т. А. Диагностика и лечение билиарного сладжа у больных язвенной болезнью РЖТК. 2007. № 4, 55–58.”
167. Mekhtiev S. N., Mekhtieva O. A. Functional disorders of the gallbladder in the practice of the therapist. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (8.1. Gastroenterology):35–41. (in Russ)  
Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А. Функциональные расстройства желчного пузыря в практике терапевта. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (8.1. Гастроэнтерология): 35–41.”
168. Pittler M. H., Thompson C. J., and Ernst E. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009. no. 4, Article ID CD003335.
169. Shima K.R., Ota T., Kato K., et al. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2018;6: e000469. doi: 10.1136/bmj-drc-2017–000469
170. Nowrouzi-Sohrabi P., Rezaei S, Jalali M., et al. The effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on glycaemic control and anthropometric profiles among diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol*. 2021;893:173823. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173823Nowrouzi-Sohrabi
171. Fan S., Shi X., Yao J., et al. The efficacy of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020;112(8):627–635. doi: 10.17235/reed.2020.6392/2019
172. Dugherty J.A., Guirguis E., Thornby K. A. A systematic review of newer antidiabetic agents in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Pharmacother*. 2021;55(1):65–79. doi: 10.1177/1060028020935105
173. Shahid I., et al. Antidiabetic drugs and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis and evidence map. *Dig Liver Dis*. 2021;53(1):44–51. doi: 10.1016/j.dld.2020.08.021
174. Lv X., Dong Y., Hu L., et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) for the management of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2020;3(3): e00163. doi: 10.1002/edm2.163
175. Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease risk. *Curr. Cardio Risk. Rep*. 2010; 4: 32–9.
176. Golofeevsky V. Yu. The most important problems of the pathomorphogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in patients with diabetes mellitus. *Doctor*. 2012.7, 8–10. (in Russ)  
Голофеевский В. Ю. Важнейшие вопросы патоморфогенеза и лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом. *Врач*. 2012. 7, 8–10
177. Standards for specialized medical care for diabetic polyneuropathy: order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 12.24.2012 No. 1544-n and order of the

- Ministry of Health of the Russian Federation of 28.12.2012 No. 1577-n 2. (in Russ)
- Стандарты специализированной медицинской помощи при диабетической полинейропатии: приказ МЗ РФ от 24.12.2012 № 1544-н и приказ МЗ РФ от 28.12.2012 № 1577-н2»
178. Ipatova O.M. Phosphogliv: mechanism of action and clinical use. Moscow. GU Research Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences Publ., 2005. 318 p.
- Ипатова О. М. Фосфоглив: механизм действия и применения в клинике. Монография. Под ред. А. И. Арчакова. М.: Изд. ГУ НИИ биомедицинской химии РАМН, 2005. 318 с.»
179. Okovity S. V., Raikhelson K. L., Volnukhin A. V., Kudlai D. A. Hepatoprotective properties of glycyrrhizic acid. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(12):96–108. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-184–12–96–108
- Оковитый С. В., Райхельсон К. Л., Волнухин А. В., Кудлай Д. А. Гепатопротекторные свойства глицирризиновой кислоты. *Эксп. клин. гастроэнтерология*. 2020;184(12):96–108. DOI: 10.31146/1682–8658-ecg-184–12–96–108»
180. Vyuchnova E. S., Maev I. V., Babina S. M. Efficiency of essential phospholipids in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology*. 2010; 3: 3–11. (in Russ)
- Вьючнова Е. С., Маев И. В., Бабина С. М. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010; 3: 3–11.»
181. Ivashkin V.T., Bakulin I.G., Bogomolov P.O., et al. Efficacy and safety of glycyrrhizic acid combined to essential phospholipids (Phosphogliv) at non-alcoholic fatty liver disease: results of multicenter double blind randomized placebo controlled post-registration clinical study (IV phase) «Gepard» (PHG-M2/P02–12). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(2):34–43. (In Russ.) doi: 10.22416/1382–4376–2017–27–2–34–43
- Ивашкин В. Т., Бакулин И. Г., Богомолов П. О. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/P02–12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при неалкогольной жировой болезни печени. *РЖГГК*. 2017; 27 (2): 34–43.
182. Nikitin I. G., Volnukhin A. V. Cholelithiasis: epidemiological data, key aspects of the pathogenesis and comorbidity, relevant therapeutic targets. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(5):290–296. DOI: 10.32364/2587–6821–2020–4–5–290–296
- Никитин И. Г., Волнухин А. В. Желчнокаменная болезнь: эпидемиологические данные, ключевые аспекты патогенеза и коморбидности, актуальные терапевтические мишени. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(5):290–296. DOI:10.32364/2587–6821–2020–4–5–290–296.
183. Mekhtiev S. N., Mekhtieva O. A., Ibragimova Z. M. Functional gall-bladder disorders and non-alcoholic fatty liver disease: clinical features and new approaches to therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(15):54–64. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079–701X-2020–15–54–64
- Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А., Ибрагимова З. М. Функциональные расстройства желчного пузыря и неалкогольная жировая болезнь печени: клинические особенности и новые подходы к терапии. *Медицинский совет*. 2020;(15):54–64. DOI: 10.21518/2079–701X-2020–15–54–64»
184. Semiserin V. A., Karakozov A. G., Malkuta M. A., et al. Evaluation of the efficiency of hepatoprotective monotherapy using succinic acid and methionine for nonalcoholic fatty liver disease at the stage of steatohepatitis. *Therapeutic archive*. 2016;88(2):58–63. (in Russ) doi: 10.17116/terarkh201688258–63
- Семисерин В. А., Каракозов А. Г., Малькута М. А., Золотарёва Л. А., Левченко О. Б., Калягин И. Е., Еремин М. Н. Оценка эффективности гепатопротективной монотерапии неалкогольной жировой болезни печени в стадии стеатогепатита препаратом на основе янтарной кислоты и метионина. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):58–63. Doi: 10.17116/terarkh201688258–63
185. Okovity S. V. Combined use of hepatoprotectors. *Attending physician*. 2020, August, No. 8, pp. 38–42. (in Russ) DOI: 10.26295/OS.2020.65.19.005
- Оковитый С. В. Лечащий врач, 2020, август, № 8, 38–42.
186. Riordan S.M., Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 1997, no. 337, pp.473–9.
187. Baja J.S., Riggio O. Drugtherapy: rifaximin. *Hepatology*. 2010;52:1484–1488.
188. Kimer N., Krag A., Gluud L. L. Safety, efficacy, and patient acceptability of rifaximin for hepatic encephalopathy. *Patient Prefer. Adherence*. 2014;8:331–338.
189. Sharma B.C., Sharma P, Lunia M. K., Srivastava S., Goyal R., Sarin S. K. A randomized, double blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am. J. Gastroenterol*. 2013;108:1458–1463.
190. Kimer N., Krag A., Møller S., Bendtsen F., Gluud L. L. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Jul;40(2):123–32. doi: 10.1111/apt.12803. Epub 2014 May 21. PMID: 24849268.
191. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 'Probiotics and Prebiotics'. 2017 Feb. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english> [Accessed 21 August 2020]
192. Grabherr F, Grander C., Effenberger M., Adolph T.E., Tilg H. Gut Dysfunction and Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Frontiers in Endocrinology*. 2019;10:611. DOI: 10.3389/fendo.2019.00611
193. Domenica Maria Di Palo, et al. Increased Colonic Permeability and Lifestyles as Contributing Factors to Obesity and Liver Steatosis. *Nutrients*. 2020, 12 (2), 564; <https://doi.org/10.3390/nu12020564>
194. Pang, J, Xu W, Zhang X., et al. Significant positive association of endotoxemia with histological severity in 237 patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 46: 175–182. <https://doi.org/10.1111/apt.14119>
195. Harte A.L., da Silva N. F., Creely S. J. et al. Elevated endotoxin in alcoholic in non alcoholic fatty liver disease. *J Inflamm*. 7, 15 (2010). Doi:10.1186/1476–9255–7–15
196. Hong K.W, Kim K.E., Rhim B. Y., Lee W.S., Kim C. D. Effect of rebamipide on liver damage and increased tumor necrosis factor in a rat model of endotoxin shock. *Digestive Diseases and Sciences*. 1998 Sep;43(9 Suppl):154S–159S.
197. Sherin Zakaria & Alaa El Sisi Rebamipide retards CCl4-induced hepatic fibrosis in rats: possible role for PGE2. *Journal of Immunotoxicology*. 2016. 13:4, 453–462, DOI: 10.3109/1547691X.2015.1128022

## Приложение А1

### Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций Дополнительные сведения об авторах

#### Координатор проекта

Лазебник Леонид Борисович, вице президент РНМОТ, Президент НОГР, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии

#### Состав рабочей группы:

Голованова Елена Владимировна, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии

Туркина Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов

Райхельсон Карина Леонидовна, д.м.н., профессор НК и ОЦ гастроэнтерологии и гепатологии

Оковитый Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии

Драпкина Оксана Михайловна, чл. корр. РАН, д.м.н., профессор, директор; главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике МЗ РФ

Маев Игорь Вениаминович, Академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Лечебного факультета

Мартынов Анатолий Иванович, Академик РАН, д.м.н., президент РНМОТ, профессор кафедры госпитальной терапии

Ройтберг Григорий Ефимович, Академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой семейной медицины; президент многопрофильной клиники

Хлынова Ольга Витальевна, член корреспондент РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии; главный внештатный специалист гастроэнтеролог МЗ Пермского края

Абдулганиева Диана Ильдаровна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии; главный внештатный специалист терапевт МЗ Республики Татарстан

Алексеев Сергей Алексеевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии

Ардатская Мария Дмитриевна, д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии

Бакулин Игорь Геннадьевич, д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии

Бакулина Наталья Валерьевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии

Буеверов Алексей Олегович, д.м.н., профессор

Виницкая Елена Владимировна, д.м.н., руководитель научно исследовательского отдела гепатологии

Волынец Галина Васильевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом; главный научный сотрудник отделения гастроэнтерологии НИИ педиатрии им. Вельтищева

Еремина Елена Юрьевна, Зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Национального исследовательского, д.м.н., профессор, главный внештатный гастроэнтеролог Минздрава Республики Мордовия

Гриневиц Владимир Борисович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии усовершенствования врачей № 2

Долгушина Анастасия Ильинична, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии

Казюлин Александр Нисонович, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Лечебного факультета

Кашкина Елена Игоревна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии; главный внештатный гастроэнтеролог Саратовской области

Козлова Ирина Вадимовна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии

Конев Юрий Владимирович, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии

Корочанская Наталья Всеволодовна, д.м.н., профессор кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС

Кравчук Юрий Алексеевич, д.м.н., профессор кафедры терапии усовершенствования врачей № 2

Ли Елена Дениновна, д.м.н., консультант терапевт Многопрофильного медицинского центра

Лоранская Ирина Дмитриевна, д.м.н., профессор, декан терапевтического факультета и зав. кафедрой гастроэнтерологии

Махов Валерий Михайлович, д.м.н., профессор, научный руководитель гастроэнтерологического отделения клиники факультетской терапии имени В. Н. Виноградова; профессор кафедры факультетской терапии № 1 Лечебного факультета

Мехтиев Сабир Насрединович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Института профессиональной переподготовки

Новикова Валерия Павловна, д.м.н., проф., заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми, заведующая лабораторией медико-социальных проблем в педиатрии

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии

Павлов Чавдар Савович, профессор, д.м.н., заведующий кафедрой терапии ИПО; заместитель директора по научно организационной работе

Радченко Владимир Григорьевич, д.м.н., профессор, заслуженный работник Высшей школы РФ, Заслуженный врач РФ, профессор кафедры терапии усовершенствования врачей № 2

Самсонов Алексей Андреевич, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Лечебного факультета

Сайфутдинов Рафик Галимзянович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной и поликлинической терапии

Селиверстов Павел Васильевич, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней

**Ситкин Станислав Игоревич**, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С. М. Рысса

**Сарсенбаева Айман Силкановна**, кафедра терапии ИДПО, профессор, д.м.н.

**Стефанюк Оксана Владимировна**, кафедра поликлинической терапии; научный сотрудник Отдела изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний

**Тарасова Лариса Владимировна**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и госпитальной терапии

**Ткаченко Евгений Иванович**, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, профессор кафедры терапии усовершенствования врачей № 2

**Успенский Юрий Павлович**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии имени профессора В. А. Вальдмана; главный внештатный гастроэнтеролог ДЗ Санкт Петербурга

**Фоминых Юлия Александровна**, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета

**Хавкин Анатолий Ильич**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю. Е. Вельтищева

**Цыганова Юлия Вадимовна**, к.м.н., асс. кафедры факультетской и госпитальной терапии

**Шархун Ольга Олеговна**, д.м.н., доцент кафедры терапии и семейной медицины

## Composition of the working group for the development and revision of clinical guidelines

Additional information about the authors

### Project coordinator

**Leonid B. Lazebnik**, Vice President of the RSMST, President of the GSSR, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Polyclinic Therapy; *Scopus Author ID: 7005446863, ORCID: 0000-0001-8736-5851*

### Composition of the working group

**Elena V. Golovanova**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Polyclinic Therapy; *Scopus Author ID: 6603930365*

**Svetlana V. Turkina**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal Diseases of Pediatric and Dental Faculties

**Karina L. Raikhelson**, Doctor of Medical Sciences, Professor of Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology; *ORCID: 0000-0002-8821-6142*

**Sergei V. Okovity**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology

**Oksana M. Drapkina**, Corresponding Member RAS Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the National Medical Research Center; Chief freelance specialist in therapy and general medical practice of the Ministry of Health of the Russian Federation; *ORCID: 0000 0002 4453 8430*

**Igor V. Maev**, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology of the Faculty of Medicine; *ORCID: 0000 0001 6114 564X*

**Anatoly I. Martynov**, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, President of the RSMST, Professor of the Department of Hospital Therapy; *Scopus Author ID: 7102769644, ORCID: 0000 0002 0783 488X*

**Grigory E. Roitberg**, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Family Medicine; President of the multidisciplinary clinic; *ORCID: 0000-0003-0514-9114*

**Olga V. Khlynova**, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy; Chief Freelance Specialist, Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Perm Territory; *ORCID: 0000 0003 4860 0112*

**Diana I. Abdulganieva**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy of Kazan State Medical University; Chief Freelance Specialist Therapist of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; *Scopus Author ID: 39161040600, ORCID: 0000 0001 7069 2725*

**Sergei A. Alekseenko**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy

**Mariya D. Ardatskaya**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Gastroenterology; *Scopus Author ID: 8713439300*

**Igor G. Bakulin**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics; *ORCID: 0000-0002-6151-2021*

**Natalia V. Bakulina**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head. Department of Internal Diseases, Clinical Pharmacology and Nephrology

**Aleksey O. Bueverov**, Doctor of Medical Sciences, Professor

**Elena V. Vinitzkaya**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Research Department of Hepatology

**Galina V. Volynets**, MD, PhD, Dr. Sc, Head of the Department of Gastroenterology; chief researcher of the Department of Gastroenterology of the Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics; *ORCID: 0000-0002-5413-9599*

**Elena Yu. Eremina**, Head. Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the National Research, MD, professor, chief freelance gastroenterologist of the Ministry of Health of the Republic of Mordovia

**Vladimir B. Grinevich**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Advanced Medical Therapy of Doctors No. 2; *Scopus Author ID: 7005167197, ORCID: 0000-0002-1095-8787*

**Anastasiya I. Dolgushina**, Dr. Sci. (Med.), head of the department of hospital therapy; *ORCID: 0000-0003-2569-1699, Scopus author ID=12764981100*

**Aleksandr N. Kazyulin**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propedeutics of Internal

Diseases and Gastroenterology of the Medical Faculty; *ORCID: 0000-0002-0327-4280*

**Elena I. Kashkina**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Therapy; Chief freelance gastroenterologist of the Ministry of Health of the Saratov region

**Irina V. Kozlova**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Therapy, Gastroenterology and Pulmonology; *Scopus Author ID: 7102626490*, *ORCID: 0000-0002-5056-4504*

**Yuri V. Konev**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Polyclinic Therapy

**Nataliya V. Korochanskaya**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Surgery No. 3 of the Federal Penitentiary Service and PPP

**Yuri A. Kravchuk**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Therapy of Advanced Medical Studies of Doctors No. 2; *ORCID: 0000-0001-8347-0531*

**Elena D. Li**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Consulting Therapist of the Multidisciplinary Medical Center

**Irina D. Loranskaya**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Dean of the Therapeutic Faculty and Head. Department of Gastroenterology; *Scopus Author ID: 36164230100*

**Valery M. Makhov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Supervisor of the Gastroenterological Department of the V. N. Vinogradov Faculty Therapy Clinic; Professor of the Department of Faculty Therapy No. 1; *ORCID: 0000 0002 0197 8145*

**Sabir N. Mehtiev**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Institute of Professional Retraining

**Valeriya P. Novikova**, MD, PhD, Dr. Sci, Professor, Head of the Laboratory of Medical and Social Problems in Pediatrics; *ORCID: 0000-0002-0992-1709*

**Olga D. Ostroumova**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head. Department of Therapy and Polymorbid Pathology; *ORCID: 0000 0002 0795 8225*

**Chavdar S. Pavlov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Therapy of the IPO; Deputy Director for Scientific and Organizational Work

**Vladimir G. Radchenko**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Honored Worker of the Higher School of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Professor of the Department of

Advanced Physician Therapy No. 2; *Scopus Author ID: 7004402163*

**Aleksey A. Samsonov**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology

**Rafik G. Sayfutdinov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Hospital and Polyclinic Therapy

**Pavel V. Seliverstov**, MMS, Associate Professor, Department of Internal Diseases;; *ORCID: 0000-0001-5623-4226*

**Stanislav I. Sitkin**, Ph.D., MMS, associate professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S. M. Ryss; *Scopus ID: 6603071466*, *ORCID: 0000-0003-0331-0963*

**Aiman S. Sarsenbaeva**, Department of Therapy ICPE, Professor, Doctor of Medical Sciences; *Scopus Author ID: 8580282400*

**Oksana V. Stefanyuk**, Department of OPD, Research associate Department for the Study of Biochemical Risk Markers for Chronic Noncommunicable Diseases; WOS Research ID AAB -5416-2021, *Scopus Author ID: 5665 7486 600*, *ORCID: 0000-0001-9331-5906*

**Larisa V. Tarasova**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty and Hospital Therapy; *ORCID: 0000-0003-1496-0689*

**Evgeniy I. Tkachenko**, Doctor, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Doctor of the Russian Federation, Professor of the Department of Advanced Medical Therapy No. 2; *Scopus Author ID: 7102256824*, *ORCID: 0000-0002-8858-5642*

**Yuri P. Uspensky**, MD, professor, the department chair of faculty therapy name after professor V. A. Valdman; Chief Gastroenterologist of Ministry of Health of St. Petersburg; *ORCID: 0000-0001-6434-1267*

**Yuliya A. Fominikh**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Diseases of the Dental Faculty

**Anatoly I. Khavkin**, MD, PhD, DrSci, Professor, Senior Researcher of the Department of Gastroenterology, Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltishev; *ORCID: 0000-0001-7308-7280*

**Yuliya V. Tsyganova**, MMS, ass.of department of faculty and hospital therapy

**Olga O. Sharkhun**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Therapy and Family Medicine; *ORCID: 0000-0001-8527-4681*

## Приложение А2

### Методология разработки клинических рекомендаций

Данные клинические рекомендации разработаны для врачей первичного звена здравоохранения – врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов

Разработка рекомендаций проводилась с учетом следующего нормативного документа: Приказ от 12 ноября 2012 г. N 906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. N 2664)

При создании данных рекомендаций использовались материалы, полученные в результате поиска по базам данных PubMed и Cochrane за 20 лет до сентября 2020 года. Все данные в рекомендациях

приведены с указанием уровней достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР) для методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации согласно Приложению N 2 к Требованиям к структуре клинических рекомендаций, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 N 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (приложения 1, 2, 3).

УДД	Расшифровка
1.	Систематические обзоры исследований с контролем референтным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные исследования с контролем референтным 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 референтным методом или исследования с референтным 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 1.

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

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 экспертов

Таблица 2.

Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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)

Таблица 3.

Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

## Приложение А3

### Связанные документы

Федеральный Закон О внесении изменений в статью 40 Федерального Закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федерального Закона «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций, принятого Государственной Думой 19 декабря 2018 г. и одобренного Советом Федерации 21 декабря 2018 г.	Federal Law On Amendments to Article 40 of the Federal Law “On Compulsory Health Insurance in the Russian Federation” and the Federal Law “On the Basics of Health Protection of Citizens of the Russian Federation” on clinical guidelines adopted by the State Duma on December 19, 2018 and approved by the Federation Council on December 21 2018
Приказ Минздрава России от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (Зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 N 54588)	Order of the Ministry of Health of Russia dated 02.28.2019, no. 103n «On the approval of the procedure and terms for the development of clinical guidelines, their revision, the standard form of clinical guidelines and requirements for their structure, composition and scientific validity of information included in clinical guidelines» (Registered in the Ministry of Justice of Russia 08.05. 2019 N 54588)
Приказ от 12 ноября 2012 г. № 906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. N 2664)	Order of November 12, 2012, no. 906n «On approval of the procedure for providing medical care to the population in the profile» Gastroenterology «of the Ministry of Health of the Russian Federation (Registered with the Ministry of Justice of Russia on January 21, 2013 N 2664)
Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 года № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».	Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of May 10, 2017, no. 203n «On approval of criteria for assessing the quality of medical care.»

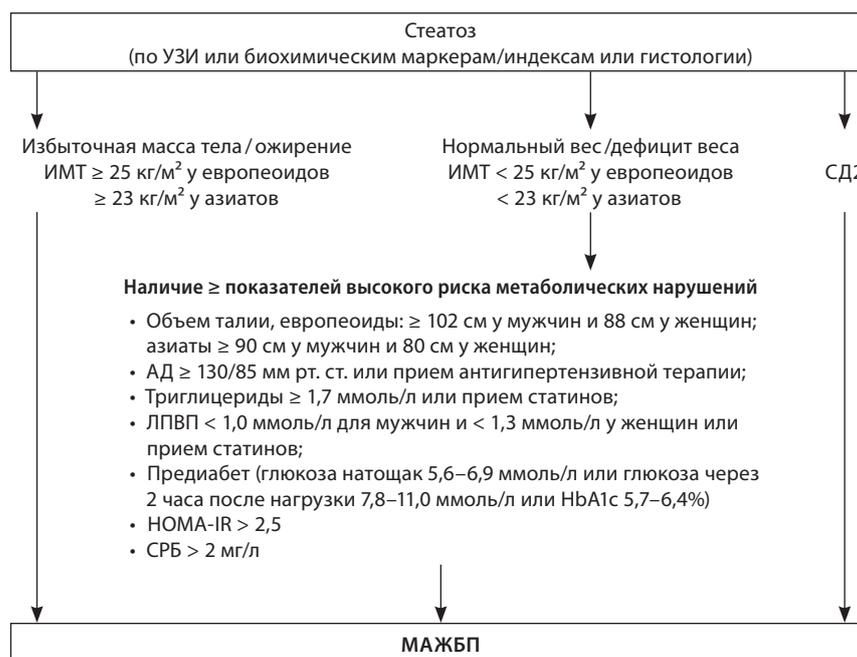
## Приложение Б

### Алгоритмы действий врача и справочная информация

### Приложение Б1

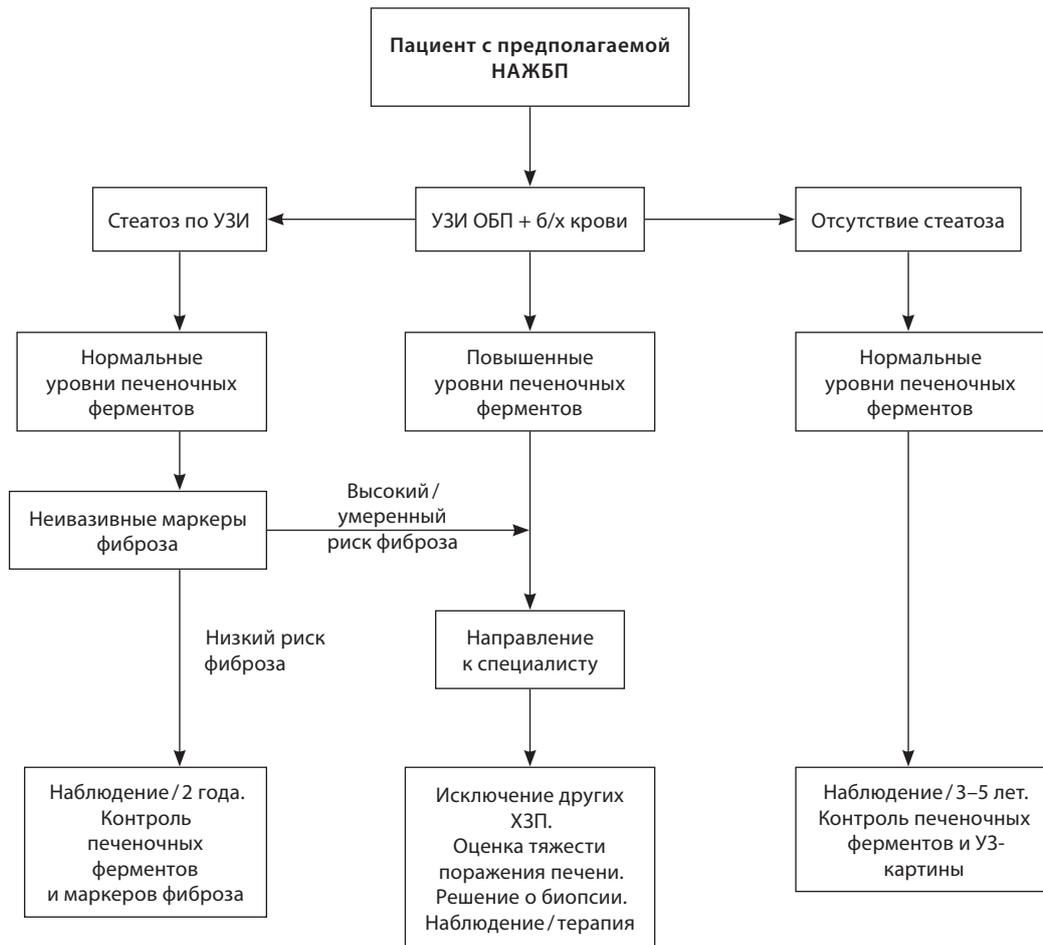
### Критерии диагностики МАЖБП

#### КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ МАЖБП



## Приложение Б2

### Алгоритм диагностики НАЖБП в группах риска

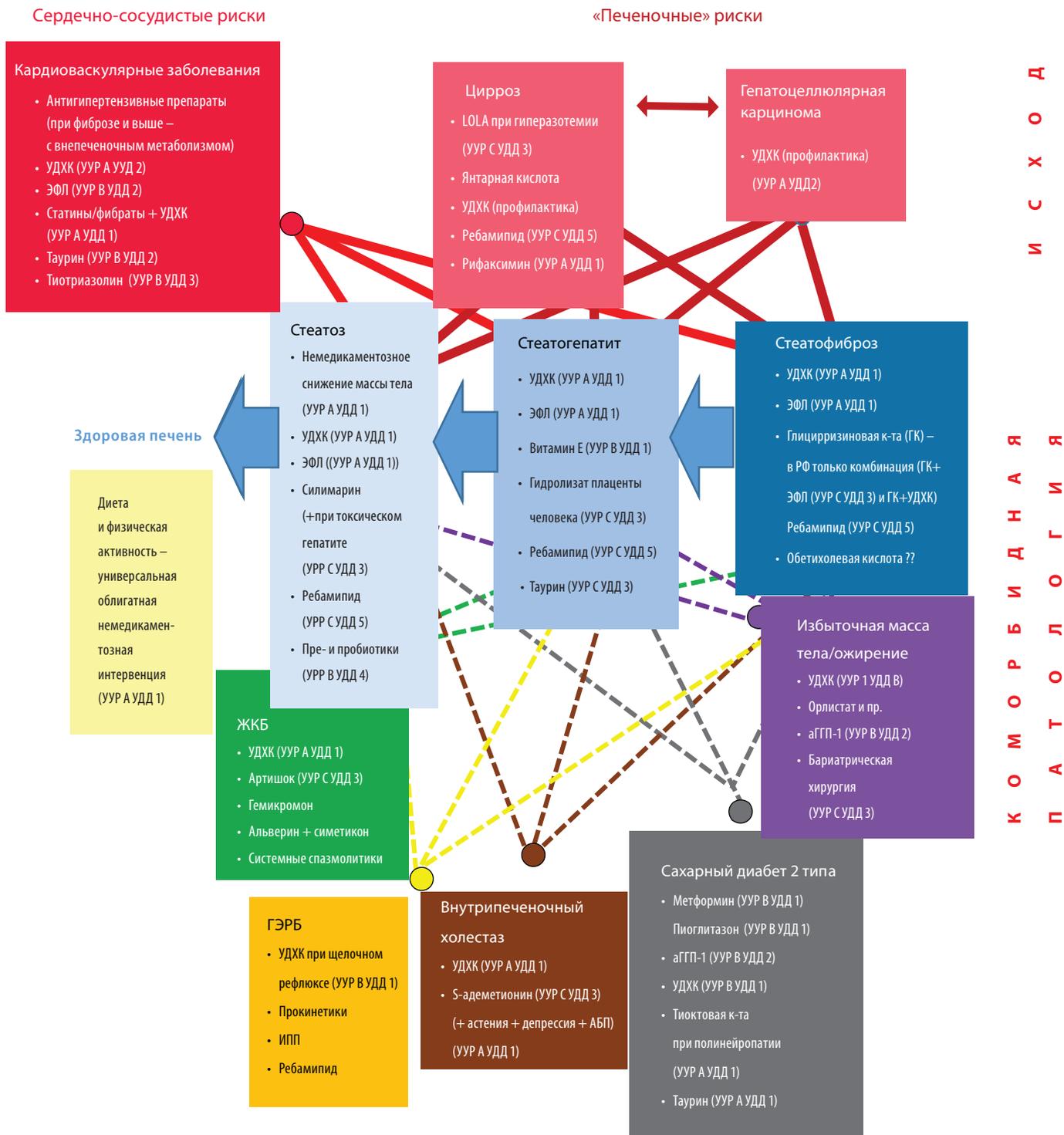


EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of NAFLD. 2016

## Приложение Б3

### Алгоритм дифференцированного назначения гепатопротекторов при НАЖБП (МАЗБП)

#### ПОЛИЭДР НАЖБП-АССОЦИИРОВАННОЙ КОМОРБИДНОСТИ Основные ассоциированные риски и лекарственные препараты ©



**Комментарии:** Разработанный полиэдр (многоугольник) коморбидности НАЖБП (МАЗБП) является основой для построения алгоритмов таргетной терапии пациентов с различными стадиями неалкогольной жировой болезни печени, основанной на доказательствах. Поскольку МАЗБП, метаболические нарушения, болезни сердечно-сосудистой, гепатобилиарной системы – взаимозависимые состояния, терапия должна воздействовать на максимальное количество патологических процессов:

1. Борьба за обратное развитие стадий МАЗБП, а также улучшение функционального состояния печени при необратимых поражениях
2. Профилактика фатальных осложнений со стороны печени (цирроз, рак)
3. Профилактика сердечно-сосудистых рисков: лечение проявлений метаболического синдрома, дислипидемии, артериальной гипертензии.

Основные цели терапии НАЖБП (МАЗБП):

1. Обеспечить регрессию (движение справа-налево) или отсутствие прогрессии заболевания
2. Профилактика развития необратимых осложнений со стороны печени – печеночные риски: цирроз печени и рак печени проводится с момента диагностики стеатоза печени
3. Профилактика сердечно-сосудистых рисков (проводится с момента диагностики стеатоза печени)

На каждой стадии НАЖБП (МАЗБП) подбор гепатопротективной терапии проводится с учетом наличия /отсутствия сопутствующей патологии:

- ЖКБ
- Кардиоваскулярные заболевания
- Внутривеночный холестаз
- Избыточная масса тела / ожирение
- Сахарный диабет 2 типа
- ГЭРБ

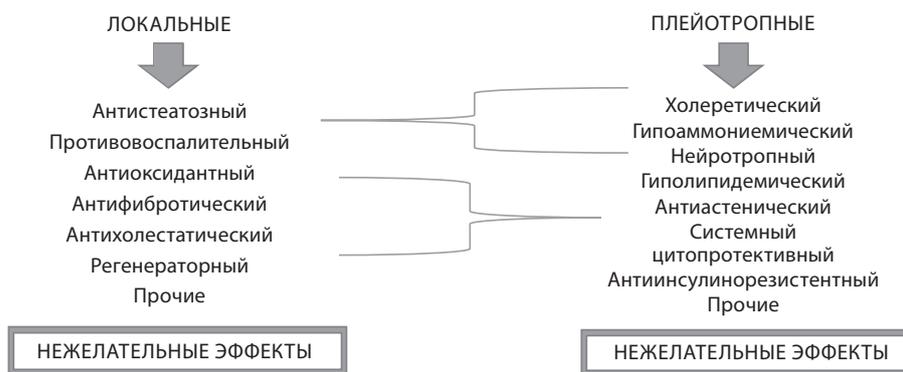
**NB:** гепатопротекторы являются лишь составной частью терапии коморбидного пациента с НАЖБП (МАЗБП), не заменяя/исключая базисную терапию основного заболевания (например, гипотензивная терапия при артериальной гипертензии, гипогликемизирующие средства при сахарном диабете, ингибиторы протонной помпы при ГЭРБ и т.д.).

## Приложение Б4

### Номинация и функциональная классификация гепатопротекторов

Гепатопротектор – лекарственное вещество, предотвращающее или ослабляющее клинко-функциональные и морфологические последствия токсико-метаболических повреждений печени ©

#### КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ



Препараты других фармгрупп, обладающие определенными гепатопротекторными эффектами (напр., статины, желчегонные и пр.)

## Приложение В

### Информация для пациента

#### Рекомендации по коррекции образа жизни для больных с НАЖБП

##### *Залог успеха в лечении НАЖБП:*

- здоровое питание
- физическая активность

Уменьшите размер съедаемых порций, питайтесь по возможности часто, но небольшими порциями

Исключите из регулярного питания продукты, богатые простыми углеводами (сладости, мучное) и старайте употреблять их изредка, в небольших количествах

Замените сладкие и газированные напитки водой или несладкими напитками

Поставьте себе цель: съесть 5 порций фруктов и овощей в день

Ешьте продукты с высоким содержанием клетчатки, в т.ч. содержащие цельное зерно

Избегайте насыщенных жиров, используйте оливковое масло холодного отжима в качестве основного добавленного в блюда источника жира.

Ешьте рыбу 2–3 раза в неделю.

Избегайте обработанных продуктов и фаст-фуда  
Читайте этикетки на пищевых продуктах, чтобы найти скрытые жир, сахар и натрий

Старайтесь заниматься какой-либо физической активностью не менее 60 минут в день. Это не обязательно должно быть одномоментно. Ходите больше, упражняйтесь, по возможности поднимайтесь по лестнице.