

Протокол № 2, Приложение 1

Президент НОГР
д.м.н., проф. Л.Б. Лазебник



УТВЕРЖДЕНЫ
XVI Съездом НОГР
Москва, 24–25 ноября 2016 г.

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ (РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ТЕРАПЕВТОВ, 2-Я ВЕРСИЯ)

Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Голованова Е. В., Звенигородская Л. А., Конев Ю. В., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Ткаченко Е. И., Авалуева Е. Б., Айламазян Э. К., Власов Н. Н., Гриневич В. Б., Корниенко Е. А., Новикова В. П., Хорошнина Л. П., Жесткова Н. В., Орешко Л. С., Дуданова О. П., Добрица В. П., Турьева Л. В., Тирикова О. В., Козлова Н. М., Елисейев С. М., Гумеров Р. Р., Венцак Е. В., Алешина Е. И., Гурова М. М., Горячева Л. Г.

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: CLINIC, DIAGNOSTICS, TREATMENT (RECOMMENDATIONS FOR THERAPISTS, 2ND EDITION)

Lazebnik L. B., Radchenko V. G., Golovanova E. V., Zvenigorodskaya L. A., Konev Yu. V., Seliverstov P. V., Sitkin S. I., Tkachenko E. I., Avaluyeva E. B., Aylamazyan E. K., Vlasov N. N., Grinevich V. B., Korniyenko E. A., Novikova V. P., Khoroshnina L. P., Zhestkova N. V., Oreshko L. S., Dudanova O. P., Dobritsa V. P., Tur'yeva L. V., Tirikova O. V., Kozlova N. M., Yeliseyev S. M., Gumerov R. R., Ventsak E. V., Aleshina E. I., Gurova M. M., Goryacheva L. G.

Голованова
Елена Владимировна
Golovanova Elena V.
golovanovaev@mail.ru

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2017; 138 (2): 22–37

Ekspierimetal'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2017; 138 (2): 22–37

Настоящие обновленные методические рекомендации (2-я версия) основаны на обзоре и анализе публикаций последних лет по данной тематике в мировой и отечественной литературе, а также на опыте авторов по лечению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП).

Методические рекомендации предназначены для терапевтов и содержат описание

предпочтительных подходов к оказанию диагностической, лечебной и профилактической помощи больным НАЖБП. Для оценки качества рекомендаций использована шкала GRADE (табл. 1), в которой сила рекомендаций подразделяется на сильную и слабую, а уровень доказательности имеет три градации.

Таблица 1.
Шкала оценки качества рекомендаций

Сила рекомендаций	
Сильные (1)	Факторы, влияющие на силу рекомендаций, включают уровень доказательности, предполагаемые исход и стоимость лечения пациентов
Слабые (2)	Изменчивость или неопределенность предпочтений и показателей. Рекомендации основаны на меньшей доказательной базе, методы лечения более дорогостоящие
Уровень доказательности	
Высокий (А)	Результаты дальнейших исследований с высокой степенью вероятности не повлияют на достоверность в оценке клинической эффективности
Средний (Б)	Результаты дальнейших исследований могут повлиять на достоверность оценки клинической эффективности
Низкий (В)	Результаты новых исследований, скорее всего, повлияют на достоверность оценки клинической эффективности

Дефиниции

НАЖБП — хроническое заболевание, объединяющее спектр клинико-морфологических изменений в печени (стеатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз) у лиц, не употребляющих в чрезмерном количестве алкоголь. НАЖБП диагностируется при отложении жировых вакуолей, содержащих триглицериды (ТГ), более чем в 5–10 % гепатоцитов.

В МКБ-10 отсутствует единый код НАЖБП, отражающий диагноз в полной мере, в связи с чем

целесообразно использовать один из нижеприведенных кодов:

- 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).

Эпидемиология неалкогольной жировой болезни печени

Распространенность НАЖБП в общей мировой популяции варьирует от 6,3 до 37,3%. НАЖБП выявляют в любой возрастной категории, однако, у лиц, страдающих ожирением, распространенность заболевания значительно выше, чем в общей популяции, и, по данным различных исследований, достигает 62–93%. У 90% пациентов с НАЖБП выявляется не менее одного компонента метаболического синдрома (МС), у 30% — все составляющие МС. Частота НАЖБП у больных сахарным диабетом (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%, гипертриглицеридемию — у 20–92% пациентов с НАЖБП. Показано, что жировая дегенерация печени может возникнуть задолго до развития МС и, в свою очередь, создавать существенные предпосылки для развития возможных метаболических нарушений (сила — 1, уровень — В). При этом НАЖБП как составляющая МС служит фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и определяет их исход даже в большей степени, чем исход заболевания печени. В связи с этим НАЖБП в рамках МС в настоящее время рассматривается как независимый фактор риска развития и прогрессирования заболеваний печени и сердечно-сосудистой системы (сила — 1, уровень — Б).

В то же время имеются наблюдения, показывающие, что среди пациентов с НАЖБП 22% не имели избыточного веса и не страдали сахарным

диабетом (СД), 64% — не соответствовали минимальным критериям метаболического синдрома (МС), а в 12% случаев не было выявлено ни одного критерия МС. Более того, в исследовании Y. Chang и соавт. (2006 г.) показано, что стеатоз печени может развиваться при повышении массы тела, не сопровождающемся повышением индекса массы тела (ИМТ). Предполагается, что даже незначительное увеличение массы тела может сопровождаться перераспределением содержания липидов в тканях и нарушением их нормального метаболизма. В среднем на стадии стеатогепатита НАЖБП диагностируют в 18,5–26%, фиброза — в 20–37%, ЦП — в 9–10% случаев.

По данным имеющихся национальных эпидемиологических исследований, НАЖБП занимает лидирующее место в структуре заболеваний внутренних органов в РФ (сила — 1, уровень — Б). В России 30% трудоспособного населения имеет избыточную массу тела и 25% страдает ожирением, что создает благоприятную почву для формирования патологии. По результатам российского исследования DIREG 1 (2007 г.) распространенность НАЖБП у амбулаторных пациентов составляла 27%, при этом у 80,3% диагностирован стеатоз, у 16,8% — стеатогепатит, у 2,9% — ЦП. Исследование DIREG 2 (2015 г.) показало, что распространенность НАЖБП составила уже 37,3%, показав рост на 10% за 7 лет в сравнении с данными DIREG 1, при этом число больных с циррозом печени в исходе НАЖБП увеличилось до 5%.

Этиология и патогенез неалкогольной жировой болезни печени

В основе развития МС и НАЖБП лежит нарушение чувствительности и количества рецепторов к инсулину — инсулинорезистентность (ИР), приводящая к выраженным нарушениям липидного, углеводного и жирового обменов и дисбалансу между потреблением и утилизацией липидов. Накопление жира в клетках печени является следствием повышения поступления свободных жирных кислот (СЖК) в печень, снижения скорости β-окисления СЖК в митохондриях, избыточного их синтеза, снижения синтеза или секреции ЛПОНП. Триглицериды в этой ситуации не могут быть утилизированы путем упаковки в липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) с целью выведения из печени. Поэтому избыток ТГ откладывается в виде жировых вакуолей в гепатоцитах, что приводит к формированию жировой инфильтрации печени — стеатоза.

Механизмами трансформации стеатоза в стеатогепатит являются:

- повышение продукции TNF-α жировой тканью,
- прогрессирующее увеличение концентрации СЖК, оказывающих прямой повреждающий эффект на мембраны гепатоцитов,
- активация цитохрома P450,
- активация перекисного окисления липидов (ПОЛ),
- накопление свободнорадикальных (реактивных) форм кислорода с развитием оксидативного

стресса и образованием избыточного количества высокотоксичных ксенобиотиков.

Результатом этих патологических реакций является хроническое воспаление (неалкогольный стеатогепатит — НАСГ), стимуляция коллагенообразования и прогрессирование фиброза в печени. У 15–50% больных НАЖБП определяется фиброз печени, у части (по данным различных авторов до 11%) имеется риск трансформации в цирроз печени. Описаны случаи формирования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) на фоне НАЖБП.

У 10–15% популяции признаки НАЖБП обнаруживают при отсутствии МС, в данной ситуации в качестве патогенетических механизмов обсуждаются другие причины, например, синдром избыточного бактериального роста в кишечнике (СИБР) и/или эндотоксемия. Основные механизмы развития жировой болезни печени при этих состояниях могут быть связаны с активацией ПОЛ и развитием окислительного стресса на фоне нарушения синтеза аполипопротеинов классов А и С, являющихся транспортной формой для ТГ в процессе образования липопротеидов очень низкой плотности. Кроме этого, СИБР является причиной повышенного выброса эндотоксина, повреждающего гепатоцит и сосудистый эндотелий. При нарушении функционирования гепатоцита развивается дисбаланс в долях выводимого через основную и дополнительный пути холестерина (ХС),

что сопровождается формированием атерогенной дислипидемии, НАЖБП, холестерина желчного пузыря, желчнокаменной болезни. Таким образом, гиперэндотоксинемия (или эндотоксиновая агрессия) потенциально является условием формирования НАЖБП и атеросклероза. Обсуждается также гипотеза о том, что одним из путей развития атеросклероза является первоначальное отложение

липидов в стенке желчного пузыря с развитием его холестерина на фоне нарушения обмена холестерина в гепатоците и последующим инициированием отложения липидов в стенке сосудов. Это подтверждается сходством гистологической картины стенки желчного пузыря при холестерозе и стенки сосудов при атеросклерозе в виде образования большого количества пенистых клеток.

Факторы риска развития и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени

Выделяют первичные и вторичные факторы, способствующие развитию и прогрессированию НАЖБП.

К *первичным факторам* относят: малоподвижный образ жизни, низкую физическую активность, метаболический синдром, сахарный диабет, висцеральное ожирение, дислипидемию, синдром избыточного бактериального роста с гиперэндотоксинемией

Вторичные факторы: прием лекарственных препаратов (глюкокортикоиды, амиодарон, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, ацетилсалициловая

кислота, индометацин, бруфен, антибиотики), нарушение питания (голодание, резкое сокращение или увеличение калорийности пищи, чрезмерное потребление углеводов, парентеральное питание, недостаток белков, витаминов и микроэлементов), нарушение процессов пищеварения и всасывания (хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта с секреторной недостаточностью пищеварительных ферментов), болезни обмена (Вильсона–Коновалова, Вебера–Крисчена, подагра), гипотиреоз, беременность, нарушение микробиотоза кишечника.

Роль генетического полиморфизма в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени

Имеются случайные наблюдения и данные единичных исследований о наличии НАЖБП у нескольких членов одной семьи, однако, достоверных сведений о наследственной природе заболевания нет. В связи с этим у взрослых пациентов с НАЖБП скрининг ближайших родственников на

наличие заболевания нецелесообразен (сила — 1, уровень — Б). Однако, в последние годы описано несколько генов, полиморфизм которых может иметь значение в развитии нарушений жирового и углеводного обменов и формировании НАЖБП (*табл. 2*)

Таблица 2.
Роль генетического полиморфизма в развитии МС и НАЖБП

Ген	Функция	Предполагаемая роль	Автор
Рибонуклеотид микроРНК-10b (miRNA-10b)	Регуляция дифференцировки адипоцитов, метаболизма липидов, глюкозоопосредованной секреции инсулина. Активация генов ферментов окисления жирных кислот	Подавление транспорта ферментов окисления жирных кислот в гепатоциты, непосредственная причина развития стеатоза	Zheng L., Lv G. C., Sheng J., Yang Y. D. J. Gastroenterol. Hepatol. 2010;25:156–63
Гены ENPP1/PC-1, Lys121GLN и IRS-1 Gly972Arg	Регуляция липидного и углеводного обменов	Повышенный риск развития ожирения, СД, фиброза в печени, более тяжелое течение МС	Dongiovanni P., Valenti L., Rametta R. et al. Gut. 2010;59:267–73
Ген PNPLA3	Регуляция синтеза адипонутрина	Гипертриглицеридемия за счет снижения диглицеридов и других видов липидов	Dongiovanni P., Valenti L., Rametta R. et al. Gut. 2010;59:267–73
Ген MTP-493 G/T	Регуляция синтеза белка-переносчика ТГ в аполипопротеины очень низкой плотности	Нарушение удаления избытка липидов из клеток печени с развитием стеатоза	Oliveira C.P., Stefano J. T., Cavaleiro A.M. et al. J. Gastroenterol. Hepatol. 2010;25:357–61

Клиническая картина неалкогольной жировой болезни печени

В целом для НАЖБП характерно бессимптомное течение. В повседневной практике врач может заподозрить эту патологию по наличию синдрома цитолиза и/или гепатомегалии, обнаруженных при обследовании по другому поводу. Обычно

пациенты обращаются к врачу по поводу жалоб, не связанных с заболеванием печени, а именно по поводу артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, заболеваний периферических сосудов, ожирения, СД 2 типа и др.

Основные клинические симптомы НАЖБП не специфичны:

- астенический синдром — слабость, повышенная утомляемость, нарушение сна;
- диспепсический синдром — метеоризм, тошнота, нарушения стула;
- болевой синдром — тупые боли и/или тяжесть в правом подреберье;
- гепатомегалия и/или спленомегалия.

Показатели биохимического анализа крови у пациентов на стадии стеатоза печени обычно не превышают границ нормы, на стадии стеатогепатита выявляют повышение активности аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз до уровня 4–5 норм с преобладанием АЛТ, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтранспептидазы, гиперхолестеринемия, гипергликемия (НТГ или СД 2 типа), реже — повышение уровня билирубина.

Частым спутником НАЖБП является дислипидемия (проатерогенный сывороточный 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 (сила — 1, уровень — Б).

При прогрессировании НАЖБП до стадии ЦП наблюдается преобладание АСТ над АЛТ, нарушение белково-синтетической функции печени в виде снижения уровня общего белка, альбумина, ХС, холинэстеразы и протромбинового индекса, повышение уровня билирубина, тромбоцитопения как проявление гиперспленизма. Наличие и прогрессирование фиброза характеризуется нарушением баланса соответствующих сывороточных маркеров: гиалуроновой кислоты, проколлагена III типа, N-терминального пептида проколлагена III, ламинина и др. На этом фоне постепенно формируется портальная гипертензия, которая проявляется расширением воротной и селезеночной вен, варикозным расширением вен пищевода и желудка, отечно-асцитическим синдромом.

Необходимо учитывать, что интенсивность предъявляемых жалоб и данные лабораторно-инструментального обследования обычно не коррелируют со степенью активности процесса, особенно на ранних стадиях. Отсутствие изменений лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени, не исключает наличия воспалительно-деструктивного процесса и фиброза.

Диагностика неалкогольной жировой болезни печени

У больных с подозрением на НАЖБП прежде всего необходимо исключить конкурирующие этиологические факторы и сопутствующие хронические заболевания печени (сила — 1, уровень — А), а именно:

- алкогольную болезнь печени;
- хронический вирусный гепатит (исследование на маркеры вирусных гепатитов В и С);
- болезнь Вильсона–Коновалова (исследование прямой фракции меди и церулоплазмينا в сыворотке крови, меди в суточной моче);
- гемохроматоз (исследование показателей обмена железа: ферритин, трансферрин, степень насыщения трансферрина);
- аутоиммунные заболевания печени (исследование наличия аутоантител: антинуклеарных, антигладкомышечных, антинейтрофильных, антимитохондриальных, печеночно-почечных);
- врожденную недостаточность α1-антитрипсина (определение фермента в сыворотке крови).

Необходимо исключить вторичные факторы развития НАЖБП: прием лекарственных препаратов (амиодарон, аспирин, глюкокортикоиды, дилтиазем, нифедипин, тамоксифен, метотрексат и др.), парентеральное питание, голодание, быстрое

снижение массы тела, воспалительные и аутоиммунные заболевания кишечника, хирургические вмешательства (гастропластика, еюно-илеальное шунтирование, обширная резекция тонкой кишки и др.).

Исключение алкогольной этиологии является одной из первых задач в диагностике НАЖБП. 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 (сила — 2, уровень — В).

Для исключения алкогольной этиологии рекомендованы:

- опрос ближайших родственников пациента;
- апробированные опросники для количественной оценки потребления алкоголя;
- определение лабораторных маркеров злоупотребления алкоголем: уровня сывороточной ГГТ, АСТ, соотношения АСТ/АЛТ, среднего объема эритроцитов, уровня ТГ, углеводдефицитного трансферрина;
- определение алкогольного стеатоза с помощью диагностической панели «ФиброМакс» («АшТест»).

Визуализирующие методы в диагностике неалкогольной жировой болезни печени

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

С целью верификации наличия и степени выраженности жировой инфильтрации печени и портальной гипертензии рекомендовано инструментальное обследование: ультразвуковое

исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ).

Среди визуальных методов диагностики НАЖБП наибольшее распространение в виду своей доступности получило УЗИ, дающее возможность 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 является достаточным критерием для постановки диагноза НАЖБП, поскольку результаты биохимического анализа крови не всегда отражают наличие или отсутствие стеатоза печени.

Неинвазивная диагностика фиброза печени при неалкогольной жировой болезни печени

Для установления степени выраженности некро-воспалительных изменений и стадии фиброза печени для больных НАЖБП применяются неинвазивные диагностические тесты:

«ФиброМакс» включает в себя определение активности процесса — «АктиТест», стадии фиброза — «ФиброТест», степени выраженности стеатоза — «СтеатоТест» и воспаления (НАСГ) — «НэшТест» и «АшТест» (алкогольный стеатогепатит). По ряду биохимических показателей, с учетом пола, возраста, роста и веса пациента, на основании математического анализа производится расчет индекса, соответствующего той или иной шкале.

Fibro Test — расчет индекса фиброза по специальной формуле с предварительным определением сыровоточных маркеров фиброза (α 2-макроглобулин [АМГ], гаптоглобин, аполипопротеин А1 [АроА1], ГГТП, общий билирубин). 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. При синдроме Жильбера, высоком цитолизе, высокой концентрации ЛПВП результаты *Fibro Test* не достоверны.

Шкала оценки фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score) основана на ряде показателей: возраст (количество лет), нарушение толерантности

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;
- внутрипеченочные 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.

При необходимости применяется современная высокопольная МРТ, преимуществами которой 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.

к глюкозе (НТГ; есть = 1, нет = 2), ИМТ (ИМТ = масса тела в кг/рост в м²), количество тромбоцитов ($1 \times 10^9/l$), уровень альбумина (г/дл), соотношение АСТ/АЛТ. Степень фиброза рассчитывается по формуле: — $1,675 + 0,037 \text{ возраст} + 0,094 \text{ ИМТ} + 1,13 \text{ НТГ} + 0,99 \text{ АСТ/АЛТ} - 0,013 \text{ тромбоциты} - 0,66 \text{ альбумин}$ (калькулятор доступен он-лайн <http://www.naflscore.com/>). При значении менее 1,455 фиброз отсутствует, более 0,676 — выраженный фиброз (чувствительность шкалы 90 %).

Original European Liver Fibrosis (OELF) test (чувствительность 90 %) включает определение ряда показателей: возраст, уровень тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, концентрация гиалуроновой кислоты, концентрация N-терминального пропептида коллагена III типа.

Транзиентная эластография (фибросканирование, фиброэластометрия) определяет эластичность ткани печени с помощью специального аппарата. Наиболее высокая диагностическая точность метода наблюдается при выраженных стадиях фиброза. Недостатком является отсутствие возможности оценки выраженности некровоспалительного процесса, неинформативность у пациентов с избыточной массой тела, искажение значения результатов у пациентов в стадии биохимической ремиссии, с острым гепатитом, невозможность оценки состояния печени на стадиях стеатоза, стеатогепатита и ранних стадиях фиброза.

Диагностическая биопсия печени

Пункционная биопсия печени является «золотым стандартом» диагностики НАЖБП, особенно в случаях, когда другие методы диагностики не дают возможности убедительно верифицировать заболевание.

Показания к биопсии печени при НАЖБП:

- возраст старше 45 лет и хронический цитолиз неустановленной этиологии;
- сочетание хронического цитолиза неустановленной этиологии по крайней мере с двумя проявлениями МС, независимо от возраста.

- невозможность другими методами исключить наличие конкурирующих этиологических факторов и сопутствующих хронических заболеваний печени (сила — 1, уровень — В);
- высокая вероятность наличия стеатогепатита и прогрессирующего фиброза печени (сила — 1, уровень — В);
- подозрение на НАЖБП в сочетании с устойчивым выраженным увеличением содержания железа и сывороточного ферритина на фоне

гомозиготной или гетерозиготной мутации С282У в гене HFE (сила — 1, уровень — В). Биопсия печени *не показана* лицам с НАЖБП со стеатозом, выявленным при инструментальном обследовании, в случае отсутствия признаков или симптомов печеночного заболевания и нормальных биохимических показателей (сила — 1, уровень — В), а также пациентам с установленным НАЖБП в рутинном обследовании для динамического наблюдения (сила — 2, уровень — В).

Классификация неалкогольной жировой болезни печени

По гистологическим признакам выделяют стеатоз, стеатогепатит (НАСГ), в том числе с наличием фиброза, 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.

- 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 наихудшего кровоснабжения.

С целью определения гистологической активности заболевания разработана специальная шкала 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. 3).

NAS (сумма баллов)	Макровезикулярный стеатоз	Лобулярное воспаление	Баллонная дистрофия гепатоцитов
	Количество гепатоцитов с жировой дистрофией (баллы)	Оценка фокусов воспаления в поле зрения при увеличении x 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 3. Шкала степени активности НАЖБП (NAS)

При сумме баллов менее 3 — НАСГ отсутствует, 3–5 баллов — пограничное значение, более 5 баллов — имеется НАСГ.

Аналогичная шкала разработана и для определения стадии фиброза при НАЖБП (табл. 4).

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 4. Шкала стадии фиброза при НАЖБП (NAS)

Неалкогольная жировая болезнь печени — независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний

НАЖБП, атеросклероз и смертность.

По данным Ratziu V (2010 г.) при НАЖБП уровень общей смертности повышается на 35–85% по

сравнению с лицами идентичного возраста и пола из общей популяции, однако, наиболее высокие показатели зарегистрированы для смертности

от ССЗ. По данным многочисленных исследований последних лет убедительно показано, что наличие НАЖБП увеличивает риск развития ССЗ в 4,12 раз в сравнении с лицами без НАЖБП [95 % доверительный интервал (ДИ) 1,58–10,75; $p=0,004$], у женщин этот показатель почти в два раза выше, чем у мужчин (в 7,32 раз и в 3,56 раз соответственно, $p<0,027$). Согласно последним данным, НАЖБП повышает риск смертности от сердечно-сосудистых

заболеваний в 2 раза. При наблюдении за лицами с НАЖБП в течение 21 года выявлено, что основной причиной смерти у этих больных явились ССЗ.

В основе тесной взаимосвязи патологии печени и сердечно-сосудистой системы — общность патогенеза. В последние 6–8 лет обозначены несколько общих генетических маркеров, полиморфизм которых обуславливает развитие НАЖБП и ССЗ (табл. 5).

Таблица 5.
Полиморфизм генов при НАЖБП

ADIPOR-1	Экспрессия гена ассоциирована с уровнем инсулина, ИМТ, показателями липидного спектра, степенью активности воспаления в печени при НАЖБП (Petta S, 2009), с выраженностью постпрандиальной гиперлипидемии (Musso G, 2009)
ADIPOR-2	Ассоциация полиморфизма с ИР, степенью жировой инфильтрации печени (Stefan N, 2008), с развитием атеросклероза (Halvatsiotis et al., 2010)
АРОС-3	Полиморфизм гена ассоциирован с инсулинорезистентностью, развитием НАЖБП, выраженностью стеатоза печени и постпрандиальной гиперлипидемией (Petrsen K. F., 2010)
PNPLA-3	Ассоциация с накоплением жира в печени (Dongiovanni et al., 2010, Valenti et al., 2010), с активностью стеатогепатита (Sookoian et al., 2012), ожирением, значением НОМА-IR, уровнем ХС, Апо-В ЛП (Kollerits, 2012)

Доказана связь между повышением ИМТ и возрастанием риска сердечно-сосудистой смерти. Известно, что инсулинорезистентность — общий главный фактор развития НАЖБП и ССЗ, поскольку гипергликемия и выраженные нарушения жирового обмена при снижении чувствительности рецепторов к инсулину способствуют развитию хронического системного воспаления (ХСВ). ХСВ

является важным патогенетическим механизмом развития неалкогольного стеатогепатита и атеросклеротического поражения сосудов с последующим развитием атеротромбоза и цепочки сердечно-сосудистых событий. Наличие хронического системного воспаления подтверждается обнаружением у больных НАЖБП и ССЗ аналогичных сывороточных маркеров (табл. 6).

Таблица 6.
Маркеры системного воспаления при НАЖБП и ССЗ

Маркер	Значение
С-реактивный белок Фибриноген	Маркеры персистирующего воспалительного процесса
Ингибитор активатора плазминогена –1	Маркер неблагоприятного прогноза у больных с острым коронарным синдромом и у здоровых лиц без клинических проявлений ССЗ
Провоспалительные цитокины: Интерлейкин-1 (ИЛ-1) Интерлейкин-6 (ИЛ-6) Фактор некроза опухоли — альфа (ФНО-α)	Ключевые факторы развития воспаления, поддерживают местное воспаление в атеросклеротической бляшке, активируют клетки эндотелия, инициируют экспрессию молекул адгезии, хемокинов, белков острой фазы, протромботическую активность эпителия

В основе механизмов, лежащих в основе влияния НАЖБП на патогенез сердечно-сосудистых заболеваний, также лежит взаимное отягощение НАЖБП, абдоминального ожирения и инсулинорезистентности. Наличие НАЖБП сопровождается увеличением продукции атерогенных липопротеидов, повышением инсулинорезистентности и потенцированием нарушений обмена глюкозы, а также стимуляцией системного высвобождения многочисленных активных медиаторов (провоспалительных цитокинов, прокоагулирующих и профибриногенных факторов, прооксидантных молекул). Прогрессирование НАЖБП потенцирует накопление жировой ткани в других органах (почки, сердце), увеличивает содержание перикардального жира и непосредственно способствует развитию гипертрофии миокарда, атеросклероза сосудов, аритмий, хронической болезни почек.

Пациенты с НАЖБП имеют более высокую распространенность ИБС, степень тяжести которой

по данным коронарной ангиографии коррелирует не с традиционными факторами риска, а с проявлениями НАЖБП. Так, в большом популяционном исследовании с участием 21335 здоровых лиц (средний возраст 41 год) у 11,2 % пациентов с абдоминальным ожирением методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) были выявлены признаки субклинического атеросклероза по данным оценки кальциевого индекса (КИ) ($КИ > 0$), при этом только диагностируемая по данным УЗИ НАЖБП являлась независимым маркером этих изменений. Такие ранние маркеры субклинического атеросклероза, как расстройство эндотелий-зависимой поток-опосредованной вазодилатации и увеличение толщины интима-медиа сонной артерии, также определяются у больных НАЖБП не зависимо от ожирения и других установленных факторов риска ССЗ.

В последние годы опубликовано большое количество научных работ, свидетельствующих о том, что у больных НАЖБП наблюдается высокая

частота обнаружения не только традиционных факторов риска ССЗ (ожирение, сахарный диабет 2 типа, МС), но и так называемых «замещающих»

маркеров (табл. 7), которые являются предикторами высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных с НАЖБП.

Увеличение толщины перикардиального жира	Perseghin et al. 2008
Эндотелиальная дисфункция	Senturk et al. 2008
Утолщение комплекса интима-медиа	Targher et al. 2004, Brea et al. 2005, Volzke et al. 2005, Pacifico et al. 2008
Повышение С-реактивного белка	Yoneda et al. 2007
Изменение жесткости сосудов	Chieh-Ying Chou et al. 2015, Xin-yan Y. U. et al. 2014
Структурно-функциональные нарушения сердца (диастолическая дисфункция, ремоделирование сердца)	Goland S. et al. 2006, Perseghin G. et al. 2008, Fotbolcu H. et al. 2010, Karabay C. Y., Kocabay G. et al. 2014., Silvestre O.M. et al. 2013
Удлинение интервала QT	Targher G. et al. 2014., Targher G. et al. 2013, Karajamaki A. J. et al. 2015.

Таблица 7.
Предикторы высокого риска ССЗ у больных НАЖБП

Предикторы риска ССЗ у больных с НАЖБП: толщина эпикардиального жира является независимым фактором риска ССЗ, тесно коррелируя с толщиной висцерального жира, атеросклерозом сонных и коронарных артерий, а также параметрами жесткости сосудов. Толщина эпикардиального жира у пациентов с тяжелым стеатозом выше, чем у пациентов с умеренным стеатозом ($9,7 \pm 0,2$ мм против $8 \pm 0,7$ мм, соответственно, $p < 0,01$). Показано, что эпикардиальный жир может служить ранним маркером ИР (при толщине 2,7 см — 4,5 мм наблюдаются повышенные значения НОМА-ИР).

Предикторы риска ССЗ у больных с НАЖБП: изменение толщины интима-медиа. Мета-анализ семи исследований, включающих около 3500 человек, показал, что диагностируемая методом УЗИ НАЖБП в высокой степени коррелирует с увеличением толщины интима-медиа сонной артерии и увеличением распространенности атеросклеротических бляшек. Согласно Targher G. (2006 г.), изменения толщины интима-медиа сонной артерии возникают уже на ранних стадиях гистологически доказанного стеатоза печени и прогрессируют по мере утяжеления гистологических проявлений НАЖБП, независимо от классических факторов сердечно-сосудистого риска, резистентности к инсулину и компонентов метаболического синдрома.

Предикторы риска ССЗ у больных с НАЖБП: изменение жесткости сосудов. В ряде работ продемонстрирована взаимосвязь между наличием НАЖБП и параметрами жесткости сосудов. Так, в отечественной работе у пациентов с НАЖБП выявлена достоверная обратная корреляция между уровнями сывороточных АЛТ и лептина и приростом (%) диаметра плечевой артерии, а также достоверная прямая корреляция прироста диаметра плечевой артерии (%) с концентрацией АпоА1 и адипонектина.

Предикторы риска ССЗ у больных с НАЖБП: структурно-функциональные нарушения со стороны сердца. У молодых пациентов с НАЖБП даже в отсутствие ожирения, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа выявляются эхокардиографические признаки дисфункции левого желудочка в виде диастолической дисфункции, а по данным магнитно-резонансной спектроскопии

с фосфором-31 — определяются нарушения энергетического метаболизма миокарда. Имеется положительная корреляционная взаимосвязь между стадией диастолической дисфункции, выраженностью стеатоза и ИР. Тяжесть структурно — функциональных нарушений сердца (размер левого предсердия, конечно-диастолический объем, давление в легочной артерии) коррелируют с выраженностью поражения печени по шкале MELD.

Предикторы риска ССЗ у больных с НАЖБП: удлинение интервала QT. Длительность интервала QT является предиктором сердечно-сосудистой смертности в общей популяции, поскольку удлинение QT сопровождается повышением риска развития злокачественных аритмий и риском внезапной смерти. В одном из исследований у 400 пациентов с НАЖБП и сахарным диабетом 2 типа наблюдалось удлинение QT, ассоциируемое с тяжестью НАЖБП ($p < 0,001$). Корректировка по возрасту, полу, курению, употреблению алкоголя, ИМТ, наличию и выраженности артериальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка и др. переменных, связанных с СД и сопутствующими заболеваниями, не ослабляло связь между НАЖБП и удлинением QT ($p < 0,001$). В нескольких работах показано, что НАЖБП тесно связана с увеличением числа случаев фибрилляции предсердий (ФП) у больных сахарным диабетом 2 типа, возможно, за счет наличия активного хронического системного воспаления и вегетативной дисфункции у этих больных.

Лабораторно-инструментальные маркеры НАЖБП — маркеры высокого риска ССЗ. В ряде работ показано, что лабораторно-инструментальные маркеры НАЖБП также являются маркерами высокого риска ССЗ у этих больных. Так, установлено, что активность гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), фермента, уровень которого является одним из основных маркеров повреждения печени при НАЖБП, является независимым предиктором сердечно-сосудистых осложнений. *Ультразвуковые признаки стеатоза печени и Fatty Liver Index (индекс стеатоза печени) (FLI)* в общей популяции ассоциированы с высокой кардиоваскулярной смертностью и увеличением риска формирования неалкогольного стеатогепатита и фиброза печени. *Fatty Liver Index* признан суррогатным маркером

НАЖБП и предиктором ССЗ, поскольку ассоциирован с инсулинорезистентностью, толщиной комплекса интима-медиа и повышенным риском развития ИБС. Высокое значение FLI ассоциируется с высоким риском смертности как от сердечно-сосудистых причин, так и от патологии печени. У больных с МС выявлены корреляции

между значением Fatty Liver Index и толщиной эпикардального жира ($r=0,52$; $p=0,0001$), а также показателями ремоделирования миокарда (толщиной задней стенки левого желудочка ($r=0,34$; $p=0,004$), толщиной межжелудочковой перегородки ($r=0,28$; $p=0,017$), массой миокарда левого желудочка ($r=0,48$; $p=0,0001$).

Скрининг на наличие НАЖБП

Скрининг на наличие НАЖБП целесообразен среди взрослых пациентов с СД, избыточной массой тела или ожирением ($ИМТ \geq 25 \text{ кг/м}^2$), МС в связи с высоким риском возникновения у них заболеваний печени и сердечно-сосудистой системы (сила — 1, уровень — В).

План обследования пациентов с метаболическими нарушениями, обращающихся к врачу по поводу ишемической болезни сердца, СД 2 типа, артериальной гипертензии, гипотиреоза, холеликтаза 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, электрокардиографическое исследование.
5. Оценка липидограммы: ТГ, 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, протеинограмма, коагулограмма).
11. УЗИ органов брюшной полости (размеры печени и селезенки, наличие и выраженность портальной гипертензии).
12. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) — скрининг на наличие варикозно расширенных вен пищевода.
13. КТ (МРТ) печени.
14. Пункционная биопсия печени по показаниям.

Лечение неалкогольной жировой болезни печени

Основной целью терапии является профилактика прогрессирования болезни: уменьшение выраженности стеатоза, предотвращение прогрессирования заболевания в стеатогепатит, фиброз и цирроз, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений. В ряде исследований показано, что комплексные меры по изменению образа жизни пациентов с НАЖБП способствуют снижению смертности 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;
3. коррекция метаболических нарушений:
 - повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину (метформин, тиазолидинионы);
 - коррекция нарушений липидного обмена;
4. лечение окислительного стресса.

Не существует унифицированного немедикаментозного подхода в лечении пациентов НАЖБП,

целесообразным является приспособление диеты, снижение веса и увеличение физической нагрузки к индивидуальным потребностям пациента.

Постепенное снижение веса и увеличение физической нагрузки являются ведущими факторами в лечении НАЖБП (сила — 1, уровень — А), потеря веса при использовании гипокалорийной диеты или ее сочетание с повышенной физической активностью способствует уменьшению проявлений стеатоза (сила — 1, уровень — А). 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% (сила — 1, уровень — В). 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 неизвестной (сила — 1, уровень — В).

Пациентам с НАЖБП противопоказано злоупотребление алкоголем (сила — 1, уровень — В).

Фармакологическая коррекция инсулинорезистентности

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. Данные мета-анализа показали, что применение метформина в течение 6–12 месяцев на фоне изменения образа жизни не снижало выраженности цитолиза и улучшало гистологическую картину печени только при сравнении с изменением образа жизни. В связи с полученными данными метформин не

рекомендуется в качестве специфического средства для лечения НАЖБП с синдромом ИР, поскольку не оказывает существенного влияния на гистологическую структуру печени (сила — 1, уровень — В). Метформин в дозе 20 мг/кг/сут (дозу наращивать постепенно, начиная с 500–850 мг/сут) курсами не менее года назначается пациентам с НАЖБП для лечения сопутствующего нарушения толерантности к углеводам и профилактики развития СД 2 типа.

Пиоглитазон может быть использован для лечения морфологически подтвержденного НАСГ, однако его безопасность и эффективность при длительной терапии не доказана (сила — 1, уровень — В).

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 редуказы — статины.

У больных НАЖБП при отсутствии данных о повышенном гепатотоксическом риске под воздействием статинов они могут быть использованы для коррекции дислипидемии (сила — 1, уровень — В). Однако для специфического лечения НАСГ статины не рекомендуются применять до морфологического подтверждения их эффективности в РКИ (сила — 1, уровень — В). В исследованиях показано, что прием статинов в комбинации с препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 10–15 мг/кг/сут сопровождается более выраженным снижением уровня ХС ЛПНП. Такая комбинация предупреждает развитие цитолиза

и способствует снижению исходно повышенных трансаминаз.

На фоне лечения статинами рекомендуется *активный лабораторный мониторинг* каждые 3–4 недели:

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

В качестве средства первой линии у пациентов НАЖБП с триглицеридемией рекомендованы омега-3 жирные кислоты (сила — 1, уровень — В).

Кроме статинов, при нарушении липидного обмена у больных НАЖБП можно применять: производные фибровой кислоты (фибраты), никотиновую кислоту (ниацин), секвестранты желчных кислот (ионно-обменные смолы). Однако в настоящее время отсутствующим РКИ по их использованию у больных НАЖБП.

Лечение окислительного стресса

В лечении НАЖБП патогенетически оправдано назначение лекарственных средств метаболического действия с антиоксидантной активностью.

Витамин Е. Витамин Е в суточной дозе 800 МЕ у пациентов с НАЖБП, не страдающих СД, улучшает гистологическую картину печени. Препарат является средством терапии первой линии в качестве антиоксиданта у больных НАЖБП (сила — 1, уровень — В). Однако до получения убедительных данных об эффективности и безопасности витамина Е его не следует назначать пациентам с НАЖБП, не подтвержденной гистологическим исследованием, сочетающейся с СД, а также при ЦП в исходе НАЖБП (сила — 1, уровень — С).

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК). УДХК, как препарат, обладающий антиоксидантным, мембраностабилизирующим и иммуномодулирующим действиями, может быть использована для лечения НАЖБП с признаками стеатоза и стеатогепатита (сила — 1, уровень — В). УДХК назначается в дозе 10–15 мг/кг/сут в 2 приема не менее года, иногда до 2-х лет и более. Имеются данные о снижении

цитолитического синдрома и уменьшении выраженности стеатоза печени при лечении больных НАЖБП урсодезоксихолевой кислотой.

Эссенциальные фосфолипиды EPL. Эффективность *эссенциальных фосфолипидов EPL* в терапии заболеваний печени реализуется за счет способности 3-*sn*-фосфатидилхолина (основное действующее вещество) включаться в поврежденные участки мембран гепатоцитов. Эссенциальные фосфолипиды EPL также способны конкурентно замещать эндогенные фосфолипиды с меньшим количеством полиненасыщенных жирных кислот, что увеличивает пластичность мембран и улучшает их функционирование. Прием эссенциальных фосфолипидов EPL 1800 мг/сутки (2 капсулы 3 раза/сут во время еды, курсами по 3 месяца — 2–3 раза в год) стабилизирует мембраны и улучшает антиоксидационную функцию печени. Кроме этого, снижается внутрипеченочный синтез холестерина и усиливается его элиминация, снижается уровень триглицеридов и ЛПНП в сыворотке крови, активизируется синтез белка. Прием эссенциальных фосфолипидов в 3-х

репрезентативных группах пациентов с НАЖБП (первичная НАЖБП, НАЖБП и сахарный диабет 2 типа на фоне базовой терапии метформином и пиоглитазоном, НАЖБП и смешанная гиперлипидемия, получающих аторвастатин и эзетимиб) сопровождается снижением активности трансаминаз, улучшением экоструктуры печени (по данным УЗИ) и снижением индекса фиброза (по данным эластографии) вне зависимости от степени НАЖБП и наличия фонового заболевания ($p \leq 0.001$). Все пациенты получали эссенциальные фосфолипиды 1800 мг/день в течение 24 недель, затем 900 мг в течение следующих 24 недель, стандартизированную диету и дозированные физические нагрузки. Рецидив через 6 месяцев после завершения лечения наблюдали у 35,9 % больных первичной НАЖБП и у 27,1 % — с НАЖБП и сахарным диабетом 2 типа или смешанной гиперлипидемией.

Комбинация эссенциальных фосфолипидов с метионином (исследование «GOLD») оказывает гепатопротекторное действие, восстанавливает целостность мембран пораженных клеток печени, активирует расположенные в мембране фосфолипидзависимые ферменты, нормализует проницаемость мембран, повышает дезинтоксикационный и экскреторный потенциалы гепатоцитов. Клинически это выражается в статистически значимых снижениях уровней АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, общего и прямого билирубина, общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП.

Комбинация эссенциальных фосфолипидов с глицирризиновой кислотой (двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое многоцентровое пострегистрационное клиническое исследование («ГЕПАРД» PHG-M2/P02-12) у больных с НАЖБП достоверно снижает уровень АЛТ (62,5 ед/л в сравнении с 78,3 ед/л в группе плацебо) на второй неделе лечения. Индекс фиброза (NAFLD fibrosis score) снижается у 43 % (27 % в группе плацебо).

Полипrenoлы (продукты переработки древесной зелени ели европейской) воздействуют на основные звенья патогенеза НАЖБП: в дозе 54 мг/сутки оказывают антиоксидантное (повышают активность ферментов антиоксидантной защиты, поглощают образующиеся на мембране перекисные липиды, способствуют восстановлению мембран гепатоцитов, повышают уровни детоксицирующих цитохромов), иммуномодулирующее и гиполлипидемическое действие (снижают уровень холестерина, триглицеридов и ЛПНП, уменьшают признаки жировой инфильтрации печени), нормализуют белково-синтетическую функцию печени, снижают уровни цитолиза и фиброза (сила — 1, уровень — Б).

Одним из лекарственных средств для лечения НАЖБП является *L-орнитин-L-аспартат*, гепатопротективное действие которого обусловлено способностью улучшать энергетические процессы (за счет участия в орнитиновом цикле), активировать синтез белка и антиоксидантным эффектом. Важным действием препарата также является усиление бета-окисления жирных кислот в митохондриях, снижение которого является одним из ведущих патогенетических факторов формирования избытка СЖК и отложения их в печени при НАЖБП. В научной работе из Великобритании

(2016 г.) впервые показано, что снижение сыровоточного аммиака является важным патогенетическим звеном терапии ХЗП, поскольку гипераммониемия вызывает значительные, но обратимые изменения пролиферации и метаболической активности клеток печени, активирует звездчатые клетки и опосредованно может способствовать повышению портального давления за счет развития нитрозативного стресса. Высокая эффективность и хорошая переносимость *L-орнитин-L-аспартата* показана в мультицентровом нерандомизированном проспективном когортном исследовании с участием 1167 пациентов с ХЗП (из них — 648 больных НАСГ). В другом многоцентровом нерандомизированном клиническом исследовании с участием 289 пациентов с НАСГ прием препарата на протяжении трех месяцев сопровождался значимым улучшением клинико-биохимических показателей и качества жизни. *L-орнитин-L-аспартат* улучшает показатели внутрипеченочного кровотока у больных НАЖБП с нарушениями портальной кровотока и способствует регенерации и восстановлению функции поврежденных гепатоцитов, препятствуя прогрессированию фиброза печени. С учетом полученных в исследованиях данных о механизмах действия *L-орнитин-L-аспартата* в обновленной в 2015 году МЗ РФ инструкции зарегистрированы новые показания к применению — стеатозы и стеатогепатиты различного генеза.

Гидролизат человеческой плаценты для парентерального введения имеет выраженные иммуномодулирующие 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. Применяется внутримышечно или внутривенно в виде монотерапии при неалкогольной или алкогольной болезни печени или их сочетаниях для устранения синдрома цитолиза, для предотвращения, замедления или устранения фибротического или цирротического процессов, предотвращения осложнений противовирусной терапии острых или хронических гепатитов, для лечения гиперферритинемии при циррозах печени и гемохроматозе.

Силимарин (140 мг 3 раза/сут курсами до 6 месяцев) предотвращает активацию звездчатых и купферовских клеток (путем снижения содержания реактивных форм кислорода [ROS] и синтеза лейкотриенов В₄ и PDE 4).

Метадоксин (500 мг 3 раза/сут), являясь мощным антиоксидантом, усиливает антиоксидантную функцию печени, способствует уменьшению жировых отложений в печени, снижает коллагенообразование.

Адеметионин (400 мг 3 р/сутки) у больных с НАЖБП снижает активность ферментов цитолиза и способствует регрессии клинических симптомов.

Восстановление нарушений микробиоценоза кишечника у больных неалкогольной жировой болезнью печени

Нарушение микробиоценоза кишечника у больных НАСГ является показанием для проведения его санации антибактериальными препаратами (рифаксимин 400 мг 2 раза/сут после еды, метронидазол

250 мг 3 раза/сут, ципрофлоксацин 250 мг 2 раза/сут 5–7 дней) с последующим назначением пробиотиков, пребиотиков, симбиотиков, синбиотиков на 3–4 недели (сила — 1, уровень — С).

Бариатрическая хирургия верхних отделов пищеварительного тракта

В качестве специфических методов лечения больным НАЖБП бариатрические хирургические вмешательства на верхних отделах пищеварительного тракта считаются преждевременными (сила — 1, уровень — В) даже для тучных пациентов с НАЖБП без верифицированного ЦП (сила — 1, уровень — А). У больных НАСГ с исходом в ЦП и избыточным весом пока не

определены вид, безопасность и эффективность методов бариатрической хирургии верхних отделов пищеварительного тракта (сила — 1, уровень — В). Вместе с тем, бариатрические вмешательства могут иметь ряд серьезных последствий, существенно ограничивающих их применение, в связи с чем должны они проводиться только по жестким показаниям.

Динамическое наблюдение за больными неалкогольной жировой болезнью печени

Динамическое наблюдение за больными НАЖБП осуществляет терапевт (врач общей практики) совместно с кардиологом и эндокринологом

Каждые 6 месяцев рекомендуется:

- определение антропометрических данных (масса тела, индекс массы тела, окружность талии);
- определение: сывороточных печеночных тестов (трансаминазы, гаммаглутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза);
- определение показателей углеводного и липидного обмена (глюкоза, триглицериды, общий холестерин, ХЛПНП, ХЛВП, инсулин);

- определение степени фиброза печени с помощью неинвазивных методов диагностики (фиброэластометрия, сывороточные тесты);
- ЭКГ, мониторинг АД (в группах высокого риска ССЗ).

Каждые 12 месяцев рекомендуется:

- проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости;
- проведение ЭХОКГ (в группах высокого риска ССЗ).

Оценка прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени

Предикторами высокого риска прогрессирования НАЖБП с развитием гепатита и фиброза являются: возраст старше 45 лет, женский пол, ИМТ более 28 кг/м², постоянное увеличение уровня АЛТ более

2 норм, уровень ТГ более 1,7 ммоль/л, артериальная гипертензия, СД 2 типа, индекс ИР (НОМА-IR) более 5. Наличие 2 и более критериев свидетельствует о высоком риске фиброза печени.

Оценка наличия и выраженности предикторов высокого риска развития ССЗ (в группах высокого риска)

- Степень выраженности стеатоза по УЗИ
- Определение уровней АЛТ, ГГТП, СРБ, адипонектина, ФНО-альфа, ИЛ-1в, ИЛ-6
- Индекс стеатоза печени FLI = $(e^{0,953 \times \log_e(TG)} + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \log_e(ГГТП) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745) / (1 + e^{0,953 \times \log_e(TG)} + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \log_e(ГГТП) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745) \times 100$, где ТГ — триглицериды, ИМТ — индекс массы тела, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза,

- ОТ — окружность талии (при значении 30–60 риск высокий!).
- Оценка комплекса QT
- Толщина комплекса интима-медиа
- Толщина эпикардального жира,
- Показатели ремоделирования миокарда (толщина задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки, масса миокарда левого желудочка)

Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов пожилого и старческого возраста

У лиц пожилого и старческого возраста жировая инфильтрация печени встречается в 25,2–86,3% случаев. Частота и выраженность стеатоза нарастает с возрастом и достигает пика в 40–60 лет. НАЖБП у пациентов пожилого и старческого возраста следует рассматривать как печеночное проявление МС (сила — 1, уровень — В).

Особенности диагностики НАЖБП у пациентов пожилого и старческого возраста

Пациенты гериатрического возраста с ишемической болезнью сердца атеросклеротического генеза нуждаются в проведении дополнительного исследования на выявление жирового перерождения печени (сила — 1, уровень — В). Жировая инфильтрация печени у пожилых и старых мужчин сопровождается повышением в сыворотке крови уровня мочевой кислоты, снижением ЛПНП при нормальной активности трансаминаз. У пожилых и старых пациентов НАЖБП активность аминотрансфераз не является абсолютным критерием диагностики заболевания, поскольку известно, что

с увеличением возраста активность АЛТ и АСТ уменьшается (сила — 1, уровень — В).

Биопсия печени для пожилых и, особенно, старых пациентов не имеет строго регламентированных показаний и противопоказаний, однако ее проведение ограничено (сила — 1, уровень — В).

Лечение НАЖБП у пациентов пожилого и старческого возраста

Гериатрическому больному НАЖБП показаны ежедневные 30–50-минутные физические упражнения с преимущественно аэробной нагрузкой (сила — 1, уровень — В). Снижение массы тела необходимо проводить в течение нескольких месяцев при соблюдении принципов геродиететики (сила — 1, уровень — В), рекомендуемый безопасный темп снижения массы тела должен соответствовать 2,0–3,0 кг/мес.

Коррекция декомпенсированного СД 2 типа у пожилых и старых пациентов с НАЖБП требует назначения инсулинотерапии, несмотря на то, что терапия может интенсифицировать жировое перерождение печени (сила — 1, уровень — С).

P.S.

Процесс жирового перерождения печени может также наблюдаться как у беременных женщин, так и у детей разного возраста. У беременных наиболее частыми проявлениями жировой инфильтрации печени являются стеатоз и острая жировая дистрофия печени (синдром Шихана), что зачастую связано с метаболическим синдромом, проявляющимся ожирением, сахарным диабетом и артериальной гипертензией. У детей и подростков НАЖБП необходимо рассматривать в контексте заболевания взрослых. Чаще НАЖБП встречается у мальчиков подросткового возраста, что

объясняется развитием умеренной физиологической резистентности к инсулину в период полового созревания. Выявление детей с повышенным риском развития НАЖБП должно производиться педиатрами, специалистами гастроэнтерологических, гепатологических, эндокринных, хирургических стационаров и клиник лечебного питания. Особенности этиопатогенеза, диагностики, клинического течения и профилактики НАЖБП у беременных, детей и подростков требуют дальнейшего изучения и рассмотрения специалистами в рамках соответствующих специальностей.

Список сокращений

АГМА — антитела к гладкой мускулатуре
 АЛТ — аланиновая аминотрансфераза
 АНФ — антинуклеарный фактор
 АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза
 ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза
 ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома
 ИМТ — индекс массы тела
 ИР — инсулинорезистентность
 КТ — компьютерная томография
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 МС — метаболический синдром
 НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
 НАСГ — неалкогольный стеатогепатит
 НТГ — нарушение толерантности к глюкозе

ПОЛ — перекисное окисление липидов
 СД — сахарный диабет
 СЖК — свободные жирные кислоты
 СИБР — синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке
 ТГ — триглицериды
 УДХК — урсодезоксихолевая кислота
 УЗИ — ультразвуковое исследование
 ХС — холестерин
 ЦП — цирроз печени
 ЩФ — щелочная фосфатаза
 ЭГДС — эзофагогастродуоденоскопия
 TNF-α — фактор некроза опухоли-α

Литература

1. Голованова Е. В., Лазебник Л. Б. Обзор международных и отечественных клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* — 2016. — № 135 (11) — С. 76–83.
2. Голованова Е. В., Винницкая Е. В., Шапошникова Н. А., Петраков А. В., Мелькина Е. С. Эффективность нового растительного гепатопротектора Ропрен в терапии больных с неалкогольным стеатогепатитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*, № 7, 2010, стр.97–102.
3. Голованова Е. В., Ковязина И. О., Шапошникова Н. А. Эссенциальные фосфолипиды в терапии неалкогольных стеатогепатитов. *Consilium Medicum*. 2007;7:23–28.
4. Грюнрайфф К., Ламберт-Бауманн Й. Эффективность гранул L-орнитин-L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени // *Сучасна гастро-ентерология*. 2008. № 2. С. 59–67. 84.

5. Ермолов С. Ю., Шабров А. В., Ермолова Т. В. и др. Новые подходы к диагностике и коррекции портопеченочной гемодинамики // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология. 2007. № 4. С. 13–16. 91.
6. Ермолова Т. В., Яковлева Д. М. Эффективность применения L-орнитина-L-аспартата у больных стеатогепатитом // Современная гастроэнтерология и гепатология. 2012. № 1. С. 22–26. 85.
7. Ефремов Л. И., Лазебник Л. Б., Конев Ю. В. Чревоугодие, ожирение и метаболический синдром в контексте «Семи смертных грехов». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013;4:56–61.
8. Звенигородская Л. А., Конев Ю. В., Ефремов Л. И. Эволюция представлений о метаболическом синдроме. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011;7:4–8.
9. Звенигородская Л. А., Мельникова Н. В., Черкашова Е. А., Самсонова Н. Г. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: место гепатопротекторов. Методические рекомендации ДЗ г. Москвы. Москва, 2011. С. 20.
10. Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Широкова Е. Н., Морозова М. А. Опыт применения препарата Эслидин® у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в практике врача амбулаторного звена (Global Observation of Liver Disease treatment with Eslidin®, «GOLD») // РМЖ. 2015. № 21.
11. Ильницкий А. Н., Максимов В. А., Каримова И. М., Позднякова Н. М. «Антивозрастная медицина: вопросы гепатологии (пособие для врачей)». ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, НОГР, М., 2016
12. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009. 184 с.
13. Лазебник Л. Б., Конев Ю. В. Микробиота толстой кишки и составляющие метаболического синдрома. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014;5:30–39.
14. Минушкин О. Н. (сост.) «Лаеннек в клинической практике». Учебно — методические рекомендации для терапевтов, гастроэнтерологов, курсантов цикла усовершенствования. Кафедра терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. Изд. второе. М., 2015
15. Надинская М. Ю. Гепа-Мерц: биохимические свойства и клинические эффекты. М., 2008. 87.
16. Осипенко М. Ф., Редькина А. В., Бикбулатова Е. А. и др. Оценка L-орнитин-Ласпартата (Гепа-Мерц) в комплексном лечении неалкогольного стеатогепатита // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2010. № 1. С. 35–38. 83.
17. Раджив Джалан, Франческо Де Чиара, Вайраптан Баласубраманиян, Фаусто Андреола, Варун Кхетан, Миссимо Малаго, Миссимо Пинзани, Раджешивар П. Мукерджи, Криста Ромбоутс. Аммиак приводит к патологическим изменениям в звездчатых клетках печени, и является целью при лечении portalной гипертензии. Журнал гепатологии, 2016, том 64, с. 823–833.
18. Селиверстов П. В., Радченко В. Г. Неалкогольная жировая болезнь печени, новые возможности терапии. Медицинский альманах. 2014;1:38–40.
19. Чеснокова Л. В. Клинико-патогенетическое значение неалкогольной жировой болезни печени в формировании высокого сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом. Возможности коррекции., дисс... докт.мед.наук, 2015
20. Vachar GN et al. Epicardial adipose tissue as a predictor of coronary artery disease in asymptomatic subjects. Am J Cardiol. 15;110:534–8. 2012.
21. Backhed F., Ding H., Wang T., Hooper L. V., Koh G. Y., Nagy A., Semenkovich C. F., Gordon J. I. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004;101(44):15718–23.
22. Baffy G. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. Hepatol 2009;51(1):212–23.
23. 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.
24. Bellentani S. Immunomodulating and antiapoptotic action of ursodeoxycholic acid: where are we and where should we go? Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2005;17:137–40.
25. Beuers U. Drug insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. 2006;3:318–28.
26. Bugianesi E., Gastaldelli A., Vanni E., Gambino R., Casader M., Baldi S., Ponti V., Pagano G., Ferrannini E., Rizzetto M. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. Diabetologia. 2005;48:634–42.
27. Byrne C. D., Targher G. Review. NAFLD: A multisystem disease. Journal of Hepatology Vol. 62, 2015; S47–S64.
28. Calori G., Lattuada G., Ragona F., et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up // Hepatology. — 2011. — Vol. 54. — P. 145–152,
29. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J. E. et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association // Am.J. Gastroenterol. — 2012. — Vol. 107. — P. 811–826.
30. Chang C. Y., Argo C. K., Al-Osaimi A. M., Caldwell S. H. Therapy of NAFLD: antioxidants and cytoprotective agents. J. Clin. Gastroenterol. 2006;40 (Suppl 1): S51–S60.
31. Chang Y., Ryu S., Sung E., Woo H. Y., Cho S. I., Yoo S. H., Ahn H. Y., Choi N. K. Weight gain within the normal weight range predicts ultrasonographically detected fatty liver in healthy Korean men. Gut. 2009;58:1419–25.
32. Chen M. F., Li R. C., Chen C. H., Gao X. C. Therapeutic effect of L-ornithine-L-aspartate on liver cirrhosis complicated by hepatic encephalopathy // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. 2005. Vol. 25. № 6. P. 718–719. 86.
33. Dajani et al. EPL in the management of primary NAFLD and NAFLD associated with comorbid disease // Hepatol Int. — 2013. — Vol. 7 (Suppl 1). — S 108
34. Dam-Larsen S., Becker U., Franzmann M. B., et al. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2009; 44(10): 1236–43
35. DiBaise J.K., Zhang H., Crowell M. D., Krajmalnik-Brown R., Decker G. A., Rittmann B. E. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. Mayo Clin. Proc. 2008;83(4):460–9.
36. Dongiovanni P., Valenti L., Rametta R., Daly AK, Nobili V, Mozzi E, Leathart JB, Pietrobattista A, Burt AD, Maggioni M, Fracanzani AL, Lattuada E, Zappa MA, Roviario G, Marchesini G, Day CP, Fargion S. Genetic variants regulating insulin receptor signalling are associated with the severity of liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gut. 2010;59:267–73.
37. Drapkina OM, Korneeva ON. Metabolic syndrome and cardiovascular disease. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания у женщин. Насколько велико влияние пола? Сердце 2011; 10(4): 224–8
38. Drapkina OM, Zyatenkova EV. Evaluation remodeling of the cardiovascular system and epicardial fat thickness in patients with chronic heart failure and metabolic

- syndrome. *Ter Arkhiv* 2016; 88 (2): 64–70. In Russian (Драпкина О. М., Зятенкова Е. В. Оценка ремоделирования сердечно-сосудистой системы и толщины эпикардального жира у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. *Терапевтический Архив* 2016; 88(2): 64–70).
39. *Drapkina O.M., Korneeva O.N., Ivashkin V.T.* A method of diagnosing insulin resistance: Patent 2553943 Russian Federation; published on 06.20.2015. *Bulletin* 2015; 17. In Russian (Драпкина О. М., Корнеева О. Н., Ивашкин В. Т. Способ диагностики инсулинорезистентности: патент 2553943 Российская Федерация; опубликовано 20.06.2015. *Бюллетень* 2015;17)
 40. *Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J., Bihl F., Cerny A., Cereda J.M., Zala J.F., Helbling B., Steuerwald M., Zimmermann A.; Swiss Association for the Study of the Liver.* Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006;4:1537–43.
 41. *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease.* *J Hepatol.* 2016.
 42. *Ermolova T., Ermolov S., Kolesnikov M.* Pharmacological modification of intrahepatic vascular resistance // EASL monothematic conference portal hypertension. Budapest, Hungary, 2009. Poster 19. S85. 90.
 43. *Fallo F., Dalla P.A., Sonino N., et al.* Non-alcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* — 2009. — Vol. 19. — P. 646–653.
 44. *Farrell G. C., Chitturi S., K.K. Lau G., Sollano J. D.;* Asia-Pacific Working Party on NAFLD. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: Executive summary. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2007;22:775–7.
 45. *Fotbolcu H., Yakar T., Duman D., Ozden K., Karahmet T., Tigen K., Kurtoglu U., Dindar I.* Aortic elastic properties in nonalcoholic fatty liver disease // *Blood Press Monit.* — 2010. — Vol. 15. — P. 139–145,
 46. *Fracanzani A. L., Burdick L., Raselli S., et al.* Carotid artery intima-media thickness in nonalcoholic fatty liver disease and carotid intima-media thickness according to the presence of metabolic syndrome // *Atherosclerosis.* — 2009. — Vol. 204. — P. 521–525.
 47. *Gaiani S., Avogaro A., Bombonato G. C., Bolognesi M., Amor F, Vigili de Kreutzenberg S, Guarneri G, Sacerdoti D.* Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in nonobese patients with diabetes: Prevalence and relationships with hemodynamic alterations detected with Doppler sonography. *J. Ultrasound.* 2009;12:1–5.
 48. *Garinis G. A., Fruci B., Mazza A.* Metformin versus dietary treatment in nonalcoholic hepatic steatosis: a randomized study. *Int. J. Obes. dvance online publication.* 2010, February 23.
 49. *Gastaldelli A, Kozakova M, Ньлунд К, et al.* Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology* 2009; 49:1537–44.
 50. *Goland S., Shimoni S., Zornitzki T., et al.* Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment // *J Clin Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 40. — P. 949–955.,
 51. *Golovanova E. V., Shaposhnikova N. A., Melkina E. S., Soultanov V.S.* The hepatoprotector ropren for the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis: a prospective observational study. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016. № 9 (133). С. 71–76.
 52. *Grungreiff K., Lambert-Baumann J.* Die Medizinische Welt, 2001; 52: 219–226.
 53. *Gundermann et al.* Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2016;9 105–117
 54. *Hotamisligil G. S.* Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860–7.
 55. *Iacobellis G, Barbarini G, Letizia C, Barbaro G.* Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects. *Obesity* 2014;22(2):332–6)
 56. *Karabay C. Y., Kocabay G., Kalayci A., Colak Y., Oduncu V., Akgun T., Kalkan S., Guler A., Kirma C.* *Gastroenterol Hepatol.* — 2014. — Vol. 26. — P. 325–331.
 57. *Karajamaki A. J., Patsi O. P., Savolainen M., Kesaniemi, Y. A., Huikuri H., Ukkola O.* Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as a Predictor of Atrial Fibrillation in Middle-Aged Population (OPERA Study) *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10. — P. E0142937
 58. *Kircheis G., Nilius R., Held C. et al.* Th erapeutic efficacy of Lornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study // *Hepatol.* 1997. Vol. 25. № 6. P. 1351–1360. 88.
 59. *Kotronen A., Yki-Jarvinen H.* Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008;28(1):27–38.
 60. *Lee Min-Kyung, Park Hye-Jeong, Jeon Won Seon, et al.* Higher association of coronary artery calcification with nonalcoholic fatty liver disease than with abdominal obesity in middle-aged Korean men: the Kangbuk Samsung Health Study // *Cardiovascular Diabetology.* — 2015. — Vol. 14. — P. 88.
 61. *Lin Y. C., Lo H. M., Chen J. D.* Sonographic fatty liver, overweight and ischemic heart disease // *World J Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11. — P. 4838–4842.,
 62. *Loos R. J.F., Savage D. B.* Inherited susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia.* 2009;52:1000–2.
 63. *Mason J. E., Starke R. D., Van Kirk J. E.* Gamma-glutamyl transferase: a novel cardiovascular risk biomarker // *Prev Cardiol.* — 2010. — Vol. 13 (1). — P. 36–41.,
 64. *Mirbagheri S. A., Rashidi A., Abdi S., Saedi D., Abouzari M.* Liver: an alarm for the heart? // *Liver Int.* — 2007. — Vol. 27. — P. 891–894.,
 65. *Natale F, Tedesco MA.* Visceral adiposity and arterial stiffness: echocardiographic epicardial fat thickness reflects, better than waist circumference, carotid arterial stiffness in a large population of hypertensives. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:549–55.
 66. *Nekam K.* Eff ect of in vivo treatment with OA (Hepamerz) on the activity and expression of SOD in cirrhosis // *J. Hepatol.* 1991. № 11. P. 75–81. 89.
 67. *Perseghin G., Lattuada G., De Cobelli F., et al.* Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver // *Hepatology.* — 2008. — Vol. 47. — P. 51–58..
 68. *R. Jalan, F. De Chiara et al.* *J. Hepatology* 2016 vol.64 p.823–833.
 69. *Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al.* A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010; 53:372–384)
 70. *Sauer A. J., Moss A. J., McNitt S., Peterson D. R., Zareba W., Robinson J. L, Qi M., Goldenberg L., Hobbs J. B., Ackerman M. J., et al.* Long QT syndrome in adults // *J Am Coll Cardiol.* — 2007. — Vol. 49. — P. 329–337,
 71. *Silvestre O. M., Bacal F., de Souza Ramos D., Andrade J. L., Furtado M., Pugliese V., Belletti E., Andraus W., Carrilho F. J., Carneiro D'Albuquerque L. A., Queiroz Farias A.* Impact of the severity of end-stage liver disease in cardiac structure and function // *Ann Hepatol.* — 2013, Jan-Feb. — Vol. 12(1). — P. 85–91.

72. Sookoian S., Pirola C.J. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review // *J Hepatol.* — 2008. — Vol. 49. — P. 600–607
73. Straus S.M., Kors J.A., De Bruin M.L., van der Hooft C.S., Hofman A., Heeringa J., Deckers J.W., Kingma J.H., Sturkenboom M.C., Stricker B.H., et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults // *J Am Coll Cardiol.* — 2006. — Vol. 47. — P. 362–367
74. Sun Ling and LU Shu-zheng. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease severity // *Chinese Medical Journal.* — 2011. — Vol. 124 (6). — P. 867–872.
75. Targher G., Bertolini L., Padovani R, et al. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 1325–1330
76. Targher G., Day C. P, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *N Engl J Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 1341–1350.
77. Targher G., Valbusa F., Bonapace S., Bertolini L., Zenari L., Pichiri I., Mantovani A., Zoppini G., Bonora E., Barbieri E., et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QTc interval in patients with type 2 diabetes // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* — 2014. — Vol. 24. — P. 663–669
78. Targher G., Valbusa F., Bonapace S., Bertolini L., Zenari L., Rodella S., Zoppini G., Mantovani W., Barbieri E., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8. — P. e57183.,
79. Villanova N., Moscatiello S., Ramilli S., et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology* — 2005. — Vol. 42. — P. 473–480.,
80. Yilmaz Y. Liver function tests: Association with cardiovascular outcomes // *World J Hepatol.* — 2010. — Vol. 2 (4). — P. 143–145.

Лазебник Л. Б.², Радченко В. Г.³, Голованова Е. В.², Звенигородская Л. А.⁴, Конев Ю. В.², Селиверстов П. В.³, Ситкин С. И.³, Ткаченко Е. И.³, Авалуева Е. Б.³, Айламазян Э. К.³, Власов Н. Н.⁹, Гриневич В. Б.¹, Корниенко Е. А.⁹, Новикова В. П.¹¹, Хорошинина Л. П.⁵, Жесткова Н. В.⁸, Орешко Л. С.³, Дуданова О. П.¹⁰, Добрица В. П.³, Турьева Л. В.⁵, Тирикова О. В.⁶, Козлова Н. М.⁶, Елисеев С. М.¹², Гумеров Р. Р.¹², Венцак Е. В.⁶, Алешина Е. И.¹¹, Гурова М. М.⁷, Горячева Л. Г.⁹

1 Военно-медицинская академии им. С.М. Кирова МО РФ

2 ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

3 ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова Минздрава России

4 ГБУЗ Московский Клинический Научный Центр ДЗМ

5 ГОУ ДПО Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

6 Иркутский государственный медицинский университет

7 ФГАОУ ВО НИУ «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»

8 ФГБНУ "НИИ АГиР им. Д.О. Отта"

9 ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

10 ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет»

11 ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

12 Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»

Lazebnik L.B.², Radchenko V.G.³, Golovanova E.V.², Zvenigorodskaya L.A.⁴, Konev Yu.V.², Seliverstov P.V.³, Sitkin S.I.³, Tkachenko E.I.³, Avaluyeva E.B.³, Aylamazyan E.K.³, Vlasov N.N.⁹, Grinevich V.B.¹, Korniyenko E.A.⁹, Novikova V.P.¹¹, Khoroshinina L.P.⁵, Zhestkova N.V.⁸, Oreshko L.S.³, Dudanova O.P.¹⁰, Dobritsa V.P.³, Tur'yeva L.V.⁵, Tirikova O.V.⁶, Kozlova N.M.⁶, Yeliseyev S.M.¹², Gumerov R.R.¹², Ventsak E.V.⁶, Aleshina E.I.¹¹, Gurova M.M.⁷, Goryacheva L.G.⁹

1 S.M. Kirov Military Medical Academy

2 State Budget Educational Institution of Higher Professional Education (SBEI HPE) "A.I. Evdokimov

Moscow State University of Medicine and Dentistry Ministry of Healthcare of Russia"

3 North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

4 Moscow Clinical Scientific Center is State Institution funded by Moscow Health Department

5 St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education

6 Irkutsk State Medical University

7 Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Belgorod State National Research University"

8 FSBSI "The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott"

9 Saint Petersburg State Pediatric Medical University

10 Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Petrozavodsk State University"

11 Federal Almazov North-West Medical Research Centre

12 Federal State Scientific Institution "The Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology"