

# КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕПАТОЛОГИЯ



И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый,  
Д.Н. Андреев

## ПЕЧЕНЬ И БИЛИАРНЫЙ ТРАКТ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Москва  
2020

И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев

**ПЕЧЕНЬ  
И БИЛИАРНЫЙ ТРАКТ  
ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ  
СИНДРОМЕ**

Москва  
2020

Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н./Печень и билиарный тракт при метаболическом синдроме: пособие для врачей – М.: Прима Принт, 2020, – 52 с. ISBN 978-5-6044391-1-1

В пособии изложены современные данные о метаболическом синдроме и ассоциированных с этим состоянием патологических изменений печени и билиарного тракта. Рассмотрены риски мультиморбидности и факторы неблагоприятного прогноза. Особое внимание уделено своевременной диагностике и консервативному лечению неалкогольной жировой болезни печени – как одному из основных компонентов метаболического синдрома.

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

Сведения об авторах:

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

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

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

УДК 616.36-008.9  
ББК 54.135

ISBN 978-5-6044391-1-1

© Коллектив авторов, 2020 г.

Сдано в набор 28.03.2020.  
Подписано в печать 10.04.2020.  
Формат 60x90<sup>1/16</sup>. Бумага мелованная, 115 г.  
Гарнитура FreeSet. Печать офсетная.  
Тираж 10 000 экз. Заказ ДФ324.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений.....	4
Метаболический синдром. Дефиниция, эпидемиология, критерии диагноза. Риски мультиморбидности .....	6
Эпидемиология неалкогольной жировой болезни печени и заболеваний билиарного тракта. Факторы неблагоприятного прогноза.....	12
Прогрессирующий паттерн течения неалкогольной жировой болезни печени. Клиническое значение фиброза печени .....	14
Комплексное лечение НАЖБП: акцент на регресс фиброза печени и нивелирование рисков ЖКБ.....	23
Диетотерапия и модификация образа жизни ...	23
Фармакотерапия .....	31
Бариатрическая хирургия.....	43
Литература .....	44

## Список сокращений

**AASLD** – Американская ассоциация по изучению заболеваний печени  
**AUROC** – площадь под ROC-кривой  
**EASD** – Европейская ассоциация по изучению диабета  
**EASL** – Европейская ассоциация по изучению заболеваний печени  
**EASO** – Европейская ассоциация по изучению ожирения  
**АГ** – артериальная гипертензия  
**АД** – артериальное давление  
**АЛТ** – аланин-аминотрансфераза  
**АСТ** – аспартат-аминотрансфераза  
**ГГТП** – гамма-глутамилтранспептидаза  
**ГЦК** – гепатоцеллюлярная карцинома  
**ДИ** – доверительный интервал  
**ЖКБ** – желчнокаменная болезнь  
**ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт  
**ИМТ** – индекс массы тела  
**ЛПВП** – липопротеины высокой плотности  
**ЛПНП** – липопротеины низкой плотности  
**МЗФ** – метаболически здоровый фенотип  
**МНЗФ** – метаболически нездоровый фенотип  
**МРЭ** – магнитно-резонансная эластография  
**НАЖБП** – неалкогольная жировая болезнь печени  
**НАСГ** – неалкогольный стеатогепатит  
**ОБ** – окружность бедер  
**ОР** – относительный риск  
**ОТ** – окружность талии  
**ОШ** – отношение шансов  
**РКИ** – рандомизированное контролируемое исследование

**СД** – сахарный диабет  
**УДХК** – урсодезоксихолевая кислота  
**УЗИ** – ультразвуковое исследование  
**ХЦР** – холангиоцеллюлярный рак  
**ЩФ** – щелочная фосфатаза

## Метаболический синдром. Дефиниция, эпидемиология, критерии диагноза. Риски мультиморбидности

На сегодняшний день метаболический синдром рассматривается как одна из наиболее актуальных проблем современной медицины, основой которой является рост ожирения в мировой популяции.

Ожирение – это хроническое заболевание обмена веществ, развивающееся в результате дисбаланса потребления и расхода энергии, проявляющееся избыточным развитием жировой ткани, прогрессирующее при естественном течении, имеющее определенный круг осложнений, повышающее риск развития различных заболеваний и обладающее высокой вероятностью рецидива после окончания курса лечения.

В клинической практике для диагностики ожирения используют количественный параметр – индекс массы тела (ИМТ), который связывает массу (в килограммах) с ростом (в метрах) в виде отношения масса/рост<sup>2</sup>. Нормальным показателем ИМТ считается диапазон от 18,5 и меньше 25 кг/м<sup>2</sup>. Избыточная масса определяется, если ИМТ больше 25 и меньше 30 кг/м<sup>2</sup>. При ожирении ИМТ равен или превышает 30 кг/м<sup>2</sup>.

Согласно классификации ВОЗ, выделяют 3 степени ожирения:

- ожирение первой степени (ИМТ 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>);
- ожирение второй степени (ИМТ 35-39,9 кг/м<sup>2</sup>);
- ожирение третьей степени (морбидное) (ИМТ 40 и более кг/м<sup>2</sup>).

Согласно последним национальным рекомендациям «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний» (2017 г.), представляется целесообразным использовать дополненную классификацию ВОЗ, позволяющую провести стратификацию пациентов по риску осложнений ожирения, кардиометаболическому риску с использованием простых методов антропометрического и клинического обследования (табл. 1).

Таблица 1.

**Классификация ожирения, предложенная национальными рекомендациями «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний» (2017 г.)**

Степень ожирения	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	ОТ/ОБ	Метаболический фенотип
Нормальный вес	< 25	≤ 0,9 (муж.) ≤ 0,85 (жен.)	МЗФ*
		> 0,9 (муж.) > 0,85 (жен.)	<b>МНЗФ**</b>
Избыточный вес	25-29,9	≤ 0,9 (муж.) ≤ 0,85 (жен.)	МЗФ
		> 0,9 (муж.) > 0,85 (жен.)	<b>МНЗФ</b>
Ожирение степень 1	30-34,9	≤ 0,9 (муж.) ≤ 0,85 (жен.)	МЗФ
		> 0,9 (муж.) > 0,85 (жен.)	<b>МНЗФ</b>
Ожирение степень 2	35-39,9	≤ 0,9 (муж.) ≤ 0,85 (жен.)	МЗФ
		> 0,9 (муж.) > 0,85 (жен.)	<b>МНЗФ</b>
Ожирение степень 3	≥ 40	≤ 0,9 (муж.) ≤ 0,85 (жен.)	МЗФ
		> 0,9 (муж.) > 0,85 (жен.)	<b>МНЗФ</b>

ОТ – окружность талии, ОБ – окружность бедер, МЗФ – метаболически здоровый фенотип, МНЗФ – метаболически нездоровый фенотип

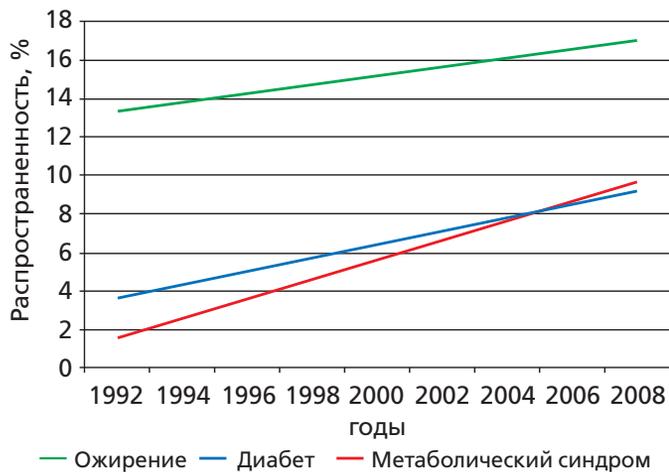
Рост количества лиц, страдающих ожирением, начался в 1980-х годах и отчетливо прослеживается как в детской, так и во взрослой популяции. Без преувеличения можно сказать, что в настоящее время ожирение приобретает характер неинфекционной пандемии:

- до 60% населения развитых стран имеют избыточную массу тела (кроме Японии);
- число людей с ожирением в мире – 2,1 млрд человек;
- за последние 30 лет отмечается тенденция к росту заболеваемости:
- среди взрослых на 28%;
- среди детей на 48%;

- распространенность:
- в США около 35% взрослых и 17% детей;
- в России 54% мужчин и 59% женщин в возрасте старше 20 лет имеют избыточную массу тела, 15% и 28,5% соответственно – ожирение.

Важно отметить, что рост распространенности ожирения в популяции идет параллельно росту метаболического синдрома и его осложнений (рис. 1). До 8% бюджета здравоохранения в развитых странах направлены на лечение ожирения и его осложнений. Повышение ИМТ коррелирует со смертностью в популяции фактически во всех исследованиях (рис. 2).

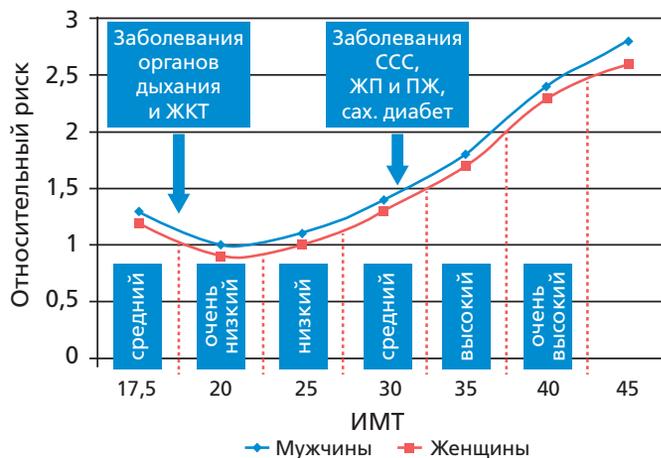
Рисунок 1.  
**Метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет: эпидемиология**



С современных позиций ожирение рассматривается как важный компонент метаболического синдрома – комплекса метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития ряда социально значимых заболеваний, в основе которых лежит инсулинорезистентность. На сегодняшний день, помимо ожирения, в качестве компонентов метаболического синдро-

ма рассматривают сахарный диабет и другие нарушения толерантности к глюкозе, артериальную гипертензию, атерогенную дислипидемию, гиперурикемию, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), нарушения фибринолитической активности крови, гиперандрогению и синдром поликистозных яичников у женщин, гипоандрогению у мужчин, гиперурикемию, микроальбуминурию, причем перечень патологических состояний, объединенных этим термином, неуклонно растет.

Рисунок 2.  
**Влияние ИМТ на относительный риск смертности**



Диагноз «метаболический синдром» в МКБ-10 отсутствует. Сформулированный на сегодняшний день вариант МКБ-11, утвержденный 25 мая 2019 г. странами – участниками Всемирной ассамблеи здравоохранения ВОЗ, который должен вступить в действие 1 января 2022 г., предлагает кодировать его в рубрике: 5A44 «Инсулинрезистентные синдромы».

Согласно данным Международной диабетической федерации (2015 г.), метаболическим синдромом страдают около 25% мировой популяции (рис. 3). По последним данным, у подростков с ожирением метаболический синдром диагностируется в 30-50% случаев.

Рисунок 3.

### Мировая распространенность метаболического синдрома



Клиническими критериями метаболического синдрома являются<sup>1</sup>:

- Основной признак:
  - ожирение, при котором окружность талии > 80 см у женщин и > 94 см у мужчин.
- Дополнительные критерии:
  - артериальная гипертензия – АД  $\geq$  130/80 мм рт. ст.;
  - уровень триглицеридов  $\geq$  1,7 ммоль/л;
  - повышение уровня ЛПНП > 3,0 ммоль/л;
  - снижение концентрации ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин; < 1,2 ммоль/л у женщин;
  - гипергликемия натощак  $\geq$  6,1 ммоль/л;
  - нарушение толерантности к глюкозе – глюкоза в плазме крови через два часа после глюкозотолерантного теста в пределах  $\geq$  7,8 и  $\leq$  11,1 ммоль/л.

Таким образом, ожирение как неотъемлемый компонент метаболического синдрома несет в себе мультифакторные риски различной патологии, что подтверждается многочисленными исследованиями. Согласно крупнейшему когортному исследованию (123 234 амбулаторных пациента в возрасте 65 лет и старше), риск возникновения коморбидных заболеваний у пациентов с ожирением превышает 20-кратную отметку, уступающая лишь почечной недостаточности (табл. 2).

<sup>1</sup> Основанием для постановки диагноза «метаболический синдром» является наличие ожирения, а также 2 дополнительных критериев из перечисленных.

Таблица 2.

### Риск возникновения коморбидных заболеваний в различных клинических группах<sup>2</sup> (van den Bussche H. et al., 2011)

Заболевание / нозологическая группа	ОР (общий)	ОР (женщины)	ОР (мужчины)
<i>Высокий риск мультиморбидности (ОР &gt;15)</i>			
Почечная недостаточность	25,5	34,3	23,2
<b>Ожирение</b>	<b>20,3</b>	<b>19,0</b>	<b>22,1</b>
Заболевания печени	18,1	19,3	17,9
Хронический холецистит / ЖКБ	17,8	16,5	19,1
Дивертикулярная болезнь кишечника	17,1	18,8	14,9
Мочекаменная болезнь	16,7	27,0	15,5
Нарушение обмена пуриновых и пиримидиновых оснований	16,2	31,4	12,9
Атеросклероз	16,1	16,8	16,2
Анемия	15,8	17,3	14,5
Нейропатия	15,2	14,9	15,6
<i>Низкий риск мультиморбидности (ОР &lt;5)</i>			
АГ	3,7	3,4	4,1
Деменция	3,9	3,4	4,9
Злокачественные новообразования	4,3	4,4	4,5
Тяжелые нарушения зрения	4,5	4,4	4,6

Риск коморбидности возрастает с возрастом больного, увеличивая вероятность летального исхода. Действительно, мультиморбидность увеличивается с 10% у пациентов в возрасте до 19 лет, до 80% у лиц 80 лет и старше. Более чем у 50% пожилых пациентов регистрируется 3 и более хронических заболеваний. Важно отметить, что на сегодняшний день коморбидность рассматривается как независимый фактор риска летального исхода. Так, у больных коморбидными заболеваниями прогрессивно увеличивается трёхлетняя смертность: при 2 и более заболеваниях она достигает 82%.

<sup>2</sup> Мультиморбидность учитывалась как наличие 3 и более хронических заболеваний из 46, включенных в список.

## Эпидемиология неалкогольной жировой болезни печени и заболеваний билиарного тракта. Факторы неблагоприятного прогноза

Ожирение и ассоциированный метаболический синдром существенно амплифицируют риск развития НАЖБП, а также желчекаменной болезни (ЖКБ) у пациентов. Согласно метаанализу Li L. и соавт. (2016 г.), обобщившему результаты 6 исследований (>25 000 пациентов), ожирение является независимым фактором риска НАЖБП (ОШ 3,53; 95% ДИ: 2,48-5,03). Отмечено, что метаболический синдром выявляется у 42,54% (95% ДИ: 30,06-56,05) больных НАЖБП. Аналогичные данные продемонстрированы при анализе связи ожирения и ЖКБ. Так, у лиц с ожирением ОШ развития ЖКБ составляет 2,51 (95% ДИ 2,16-2,91) у мужчин и 2,32 (95% ДИ 1,17-4,57) у женщин.

В настоящее время НАЖБП начинает занимать твердые позиции в списке наиболее распространенных заболеваний печени. Так, согласно крупному исследованию, проведенному в США, НАЖБП занимает первую позицию в структуре хронических заболеваний печени среди европеоидной расы и вторую позицию среди этиологических причин цирроза печени (рис. 4). Согласно метаанализу Younossi Z.M. и соавт. (2016 г.) мировая распространенность НАЖБП составляет 25,24% (95% ДИ: 22,10-28,65) (рис. 5).

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

Рисунок 4. НАЖБП в структуре гепатологических заболеваний у европеоидной расы (Setiawan V.W. et al., 2016)

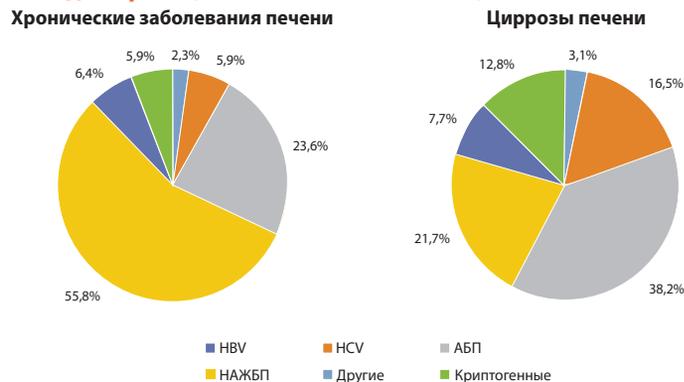
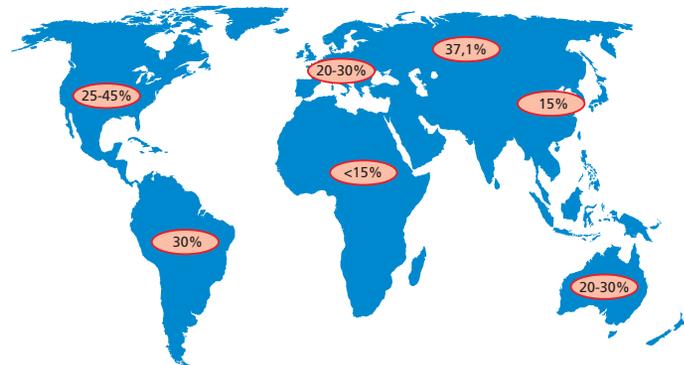


Рисунок 5. Распространенность НАЖБП в мире



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

(>16 000 пациентов), в котором было показано, что НАЖБП является фактором риска атеросклероза (ОШ 1,64; 95% ДИ: 1,42-1,89). Помимо заболеваний сердечно-сосудистой системы НАЖБП потенцирует вероятность заболеваний гепатобилиарной системы. Так, в метаанализе Jaruvongvanich V. и соавт. (2016 г.) было отмечено повышение риска ЖКБ у пациентов с этой патологией (ОШ 1,55; 95% ДИ: 1,31-1,82). Аналогично, НАЖБП является фактором риска развития холангиокарциномы (ОШ 1,95; 95% ДИ: 1,36-2,79). Согласно недавнему метаанализу Stine J.G. и соавт. (2018 г.) риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) у пациентов с НАЖБП на доцирротической стадии существенно выше, чем при других этиологических вариантах поражения печени на этой же стадии (ОШ 2,61, 95% ДИ: 1,27-5,35).

В настоящий момент частота заболеваний билиарного тракта превышает 15% в популяции экономически развитых стран и имеет тенденцию к росту. Каждая 5-я женщина и каждый 15-й мужчина в возрасте старше 20 лет страдают билиарной дисфункцией, холециститом, ЖКБ или перенесли холецистэктомию. Многочисленными исследованиями показано, что холецистолитиаз и состояние после холецистэктомии повышают риск рака желчного пузыря, холангиоцеллюлярного рака (ХЦР) и ГЦК, а также поджелудочной железы, колоректального рака. Согласно метаанализу Cai H. (2015 г.) холедохолитиаз повышает риск ХЦР в 11,79 раз (ДИ: 4,17-33,35), а холедохолитиаз в сочетании с холецистолитиазом повышает риск ХЦР в 17,64 раза (ДИ: 11,14-27,95). В другой метааналитической работе было показано, что холелитиаз ассоциирован с 25% риском рака поджелудочной железы (1,25, 95 % ДИ: 1,10-1,41).

**Прогрессирующий паттерн течения  
неалкогольной жировой болезни печени.  
Клиническое значение фиброза печени**

НАЖБП характеризуется прогрессирующим паттерном течения, который находит свое отражение

в современной классификации заболевания, выделяющей три основные клинико-морфологические формы заболевания:

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

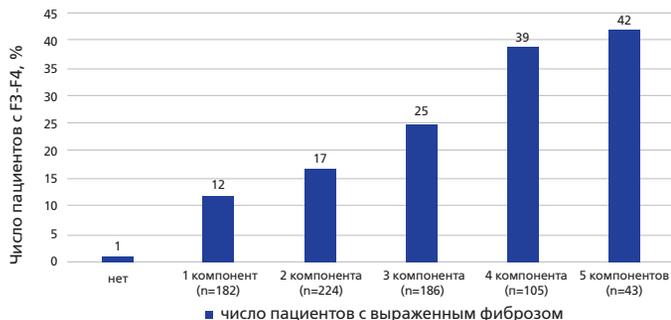
До 80-90% пациентов с НАЖБП имеют изолированный стеатоз печени, отличающийся преимущественно доброкачественным течением, не влияющим на показатели смертности в популяции. Тем не менее, примерно у 10-30% пациентов развивается НАСГ, прогрессирующая форма НАЖБП, ассоциированная с гепатоцеллюлярным повреждением и воспалением. У 25-40% пациентов с НАСГ впоследствии развивается фиброз печени, постепенно ведущий к циррозу органа в 20-30% случаев.

Фиброз печени – это динамический процесс, характеризующийся типичным каскадом событий, возникающих в результате повреждения печеночной ткани и сопровождающихся мобилизацией клеток воспаления, продуцирующих медиаторы межклеточного взаимодействия, которые вызывают прямую или косвенную активацию звездчатых клеток печени и их трансформацию в миофибробласты – главные продуценты фиброзной ткани во внеклеточном матриксе печени. В настоящий момент фиброз печени рассматривается как обратимый процесс, но только при условии своевременного удаления этиологического фактора и/или моделирования элементами патогенеза.

Тяжесть метаболического синдрома у пациента с НАЖБП коррелирует с выраженностью фиброза печени. Так, согласно данным Petta S. и соавт. (2017 г.), чем больше компонентов метаболического синдрома у пациента НАЖБП, тем выше частота регистрации тяжелого фиброза и цирроза печени (F3-F4 по METAVIR) (рис. 6). Фиброз печени является независимым предиктивным фактором выживаемости пациентов с НАЖБП. Так, у лиц с фиброзом печени

Рисунок 6.

Чем больше компонентов метаболического синдрома у пациента НАЖБП, тем выше частота выявления тяжелого фиброза и цирроза печени (Petta S. et al., 2017)



F3-4 показатель летальности значительно выше, чем у лиц с менее выраженным фиброзом (рис. 7). Важно отметить, что развитие цирроза печени в исходе НАСГ ассоциировано с негативным долгосрочным прогнозом для пациента. Так, 10-летняя смертность у пациентов с циррозом печени стадии А по Чайлд-Пью достигает 20%. Более того, у пациентов с циррозом печени в исходе НАСГ отмечается высокий риск развития ГЦК с частотой 2,6% в год. Таким образом, прогрессирующий паттерн НАСГ является неблагоприятным фактором, повышающим риск формирования неблагоприятных исходов заболевания, ассоциированных с трансплантацией печени и летальностью (рис. 8).

Рисунок 7.

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

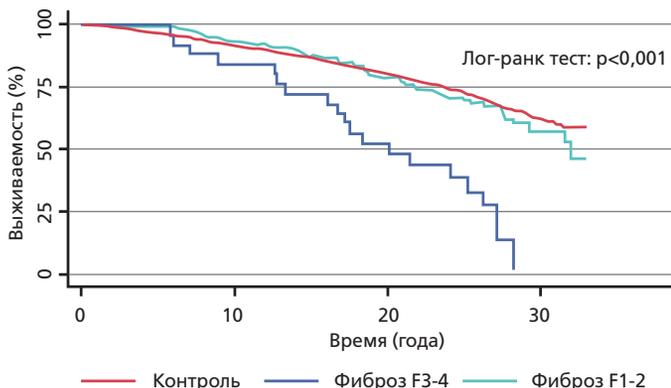
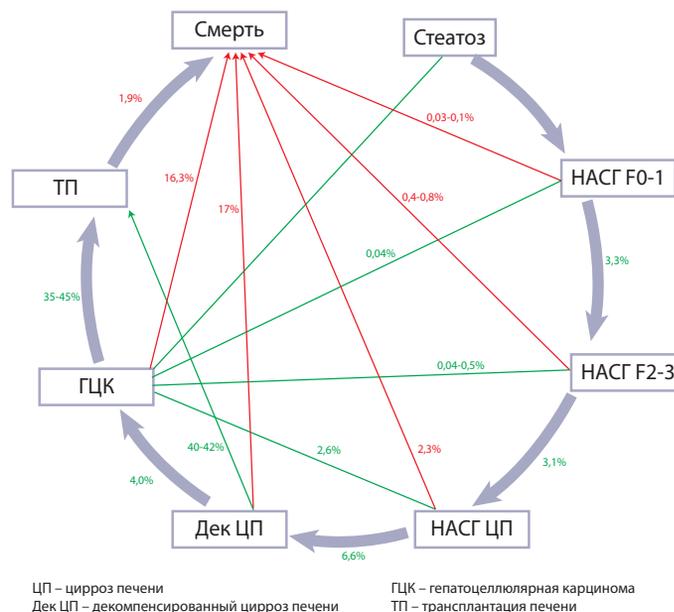


Рисунок 8.

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



благоприятным фактором, повышающим риск формирования неблагоприятных исходов заболевания, ассоциированных с трансплантацией печени и летальностью (рис. 8).

Стоит отметить, что наилучшим методом для изучения естественного течения НАЖБП является метод парных биопсий. Последний метаанализ Singh S. и соавт. (2015 г.), обобщивший результаты 11 исследований с применением вышеназванной методики (411 пациентов, период наблюдения в 2145 человеко-лет), показал, что у 33,6% отмечалось прогрессирование фиброза, 43,1% пациентов демонстрировали стабильную картину и у 22,3% отмечалась некоторая регрессия фиброза. При этом простой стеатоз прогрессирует на одну стадию в среднем за 14,3 лет (95% ДИ: 9,1-50,0), при НАСГ – на одну стадию за 7,1 лет (95% ДИ: 4,8-14,3). Доля пациентов с быстрым про-

грессированием фиброза (со стадии 0 до стадии 3/4) была одинаковой в двух группах (17% со стеатозом и 18% при НАСГ). У пациентов с быстрым прогрессированием фиброза не было корреляции между степенью некроза, а также воспаления и риском прогрессирования фиброза. Хотя в целом у пациентов со стеатозом риск фиброза оказался ниже, чем у пациентов с НАСГ (стеатоз, 90% F0-1, 10% F2, против НАСГ, 61% F1, 21% F2, 18% F3-4). Таким образом, в основном прогрессирование фиброза при НАЖБП медленное, тем не менее, существует группа пациентов с быстрым прогрессированием фиброза до 3-4-й стадии в течение 2-6 лет независимо от степени выраженности воспаления по данным биопсии.

Таким образом, в связи с тем, что НАЖБП является прогрессирующим заболеванием, ассоциированным с формированием фиброза и цирроза печени, важной клинической задачей является определение выраженности фибротических изменений печени у больных с рассматриваемой патологией. В настоящее время доступно несколько неинвазивных инструментальных методов диагностики фиброза печени, характеризующихся рядом положительных и отрицательных сторон (табл. 3).

Таблица 3.

**Сравнительная характеристика инструментальных неинвазивных методов диагностики фиброза печени**

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

Непрямая эластометрия (транзиентная эластография) печени является относительно новой неинвазивной методикой, позволяющей быстро оценить степень выраженности фиброза печени, в том числе в динамике. Метод основан на свойстве механического колебания волн, которое распространяться с разной скоростью в средах с разной плотностью. При формировании участков фиброза плотность паренхимы печени повышается, что выражается в более высоких показателях эластичности в kPa (табл. 4). За 15 лет этот метод завоевал популярность во многих регионах мира, однако его применение при НАЖБП, лимитировалось технической невозможностью проведения измерения у пациентов с морбидным ожирением. Так, у больных с ИМТ > 30 кг/м<sup>2</sup> частота неудач при проведении идентификации фиброза печени варьируется от 3 до 16%. Усовершенствование данной методики с внедрением нового датчика Probe XL позволило преодолеть описанные выше ограничения метода. Непрямая эластометрия является достаточно точным методом определения степени фиброза печени, со средними показателями чувствительности и специфичности равными 70% и 84% соответственно. Чувствительность методики повышается при определении умеренного и выраженного фиброза, а также цирроза печени (F2-F4), превышая 90%.

Таблица 4.

**Корреляция значений непрямой эластометрии с фиброзом печени по классификации METAVIR**

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

Альтернативными неинвазивными инструментальными методиками определения фиброза пече-

ни можно считать акустическую импульсно-волновую (ARFI) эластографию и магнитно-резонансную эластографию (МРЭ).

Преимуществом методики ARFI эластографии перед непрямой эластометрией является ее возможность интегрирования в конвенционную УЗ-систему экспертного класса с В-режимом. Ультразвуковой датчик продуцирует акустический импульс, который генерирует сдвиговые волны, которые распространяются в ткань печени. Скорость проникновения сдвиговых волн увеличивается с жесткостью ткани, и соответственно с тяжестью фиброза, и измеряется в метрах на секунду (м/сек). В исследовании на смешанной популяции пациентов с различными хроническими заболеваниями печени была продемонстрирована эквивалентная точность ARFI эластографии и непрямой эластометрии. У пациентов с НАЖБП показана высокая диагностическая точность ARFI эластографии при диагностике 3-й и 4-й стадии фиброза (AUROC = 0,97).

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

В настоящее время для предиктивной неинвазивной диагностики фиброза печени у пациентов с НАЖБП было предложено множество тестов/индексов, основанных на моделях соотношения рутинных клинических и лабораторных показателей пациента. Так, в рамках диагностики фиброза печени так-

же было разработано несколько прогностических моделей, позволяющих произвести дискриминацию пациентов с выраженным фиброзом и циррозом (F3-F4). Наиболее известные индексы APRI, BARD, NFS и FIB-4 были валидированы на популяциях пациентов с НАЖБП, при этом наибольшая диагностическая точность при определении фиброза F3-F4 (AUROC  $\geq$  0,80) была продемонстрирована последними тремя тестами (табл. 5).

Таблица 5.

**Индексы для оценки фиброза печени у пациентов с НАЖБП**

Шкала	Показатели	Расчет	Интерпретация
APRI	АСТ Количество тромбоцитов	$\text{АСТ}/(\text{верхний предел нормы АСТ}) * 100 / \text{тромбоциты} (10^9/\text{л})$	Значение $>1,5$ свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,56 Значение $<0,3$ свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4
BARD	ИМТ АСТ/АЛТ СД 2-го типа	Сумма переменных: 1. ИМТ $\geq 28 = 1$ балл; 2. АСТ/АЛТ $\geq 0,8 = 2$ балла; 3. СД 2-го типа = 1 балл	Значение $\geq 2$ свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,81 Значение 0-1 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4
NFS	Возраст Гипергликемия ИМТ Количество тромбоцитов Альбумин АСТ/АЛТ	$-1,675 + 0,037 * \text{возраст (лет)} + 0,094 * \text{ИМТ (кг/м}^2) + 1,13 * \text{гипергликемия или СД (да=1, нет=0)} + 0,99 * \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 * \text{тромбоциты} (x10^9/\text{л}) - 0,66 * \text{альбумин (г/дл)}$	Значение $>0,676$ свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,88 Значение $\leq 1,455$ свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4
FIB-4	Возраст АСТ АЛТ Количество тромбоцитов	$\text{Возраст} * \text{АСТ (Ед/л)} / \text{тромбоциты} (x10^9/\text{л}) * \sqrt{\text{АЛТ (Ед/л)}}$	Значение $>2,67$ свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,80 Значение $<1,3$ свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4

Все эти простые тестовые модели для определения выраженного фиброза печени имеют хороший показатель отрицательной прогностической ценности (NPV) и, следовательно, с достаточной вероятностью могут исключить выраженный фиброз у боль-

ных с НАЖБП, которые имеют низкие баллы по этим индексам. Тем не менее, показатель положительной прогностической ценности (PPV) для этих индексов является скромным (в пределах от 27 до 79%), поэтому для точной верификации фиброза печени у пациентов с высокими баллами необходимо проведение дополнительных исследований.

Клиническая интерпретация основных параметров, которые анализируются при оценке вышеперечисленных предиктивных индексов фиброза печени у пациентов с НАЖБП приведена в таблице 6.

Таблица 6.

**Клиническая интерпретация основных параметров, которые анализируются при оценке предиктивных индексов фиброза печени у пациентов с НАЖБП**

Оцениваемый параметр	Маркер	Интерпретация
Возраст пациента	Годы	Чем старше пациент, тем выше вероятность более длительного протекания заболевания
Индекс массы тела	ИМТ	Чем выше ИМТ, тем более выражены метаболические нарушения и больше вероятность фиброза печени
Нарушения углеводного обмена	Гипергликемия натощак или СД 2-го типа	Значимый фактор риска фиброза
Воспаление и некроз в печени	Соотношение АСТ/АЛТ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Считается, что соотношение АСТ/АЛТ &gt; 2 указывает на АБП</li> <li>• При НАЖБП АСТ/АЛТ <math>\geq 0,8</math> указывает, как полагают, на более выраженную степень фиброза</li> </ul>
Гиперспелинизм и усиление агрегации тромбоцитов	Тромбоциты	Указывает на хроническое течение
Синтетическая функция печени	Альбумин	Маркер, как правило, хронического заболевания печени (печеночно-клеточная недостаточность)

**Комплексное лечение НАЖБП: акцент на регресс фиброза печени и нивелирование рисков ЖКБ**

**Диетотерапия и модификация образа жизни**

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

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

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

**Снижение массы тела**

Снижение массы тела – это краеугольный камень лечения НАЖБП. Однако практикующие врачи хо-

рошо знают, насколько трудно привести пациентов, страдающих НАЖБП, к мысли о необходимости изменения пищевого рациона, а также стойко сформированных пищевых привычек. Как правило, пациенты с избыточной массой тела крайне негативно относятся к самой мысли об отказе от высококалорийной пищи и расширении физической активности. Помимо этого, у пациентов, склонных к избыточной массе тела, как правило, выявляются те или иные расстройства пищевого поведения, требующие коррекции. Наиболее часто у пациентов с НАЖБП удается выделить следующие расстройства пищевого поведения: влечение к углеводам, синдром вечерней и ночной еды, синдром постоянной еды, пищевой гедонизм, а также синдром пищевых эксцессов. Трудность коррекции расстройств пищевого поведения заключается в том, что необходимо изменение пищевых привычек – определенных стереотипов, уже выработанных и закрепленных программ употребления пищи, которые «срабатывают» в стрессогенных условиях. В силу всего вышесказанного, существенную роль в попытках нормализации массы тела играет формирование мотивации пациента к похудению, которое занимает подчас от нескольких месяцев до нескольких лет и требует привлечения специалистов различных специальностей (диетолог, гастроэнтеролог, эндокринолог, медицинский психолог, врач ЛФК/физиотерапевт), работающих по единому алгоритму и по принципу преемственности.

Многочисленные исследования продемонстрировали, что снижение массы тела оказывает положительное влияние на течение НАЖБП. Метаанализ, объединивший результаты 8 рандомизированных исследований, продемонстрировал, что потеря веса на  $\geq 5\%$  приводит к регрессу стеатоза печени, а снижение веса на  $\geq 7\%$  необходимо для понижения индекса гистологической активности NAS. Недавно завершённое проспективное исследование на популяции пациентов с гистологически верифицированным НАСГ продемонстрировало, что среди пациентов, которые потеряли  $\geq 10\%$  массы тела,

была отмечена значительно более высокая скорость регресса фиброза печени (63,2 против 9,1%,  $p = 0,001$ ), которая не зависела от метода потери веса. Базируясь на результатах вышеупомянутых исследований, Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (AASLD) рекомендует снижение массы тела на 3-5% для достижения регресса стеатоза и более выраженное снижение массы тела (7-10%) для редукции процессов некровоспаления в печени. В свою очередь, согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO у пациентов с избыточной массой тела или ожирением снижение массы тела на 7-10% является облигатным условием для клинически значимого регресса некровоспалительных изменений в печени.

### **Диетотерапия и ее структура**

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

Для пациентов с НАЖБП наиболее благоприятен средиземноморский тип питания: потребление большого количества фруктов (с учетом их калорийности и содержания простых углеводов), овощей, рыбы, ограничение потребления жирного «красного» мяса. Отечественные исследователи также под-

черкивают важность увеличения доли пищевых волокон в рационе таких пациентов, что обусловлено их разнообразными, в том числе и метаболически значимыми эффектами. В настоящее время в современной диетологии в рамках терапии избыточной массы тела происходит смещение фокуса от роли соотношения нутриентов пищи и функциональных ингредиентов в сторону целой диеты и нормализации пищевого поведения. В первую очередь акцент делается на удовлетворяющих пациента порциях пищи, но с меньшей энергетической ценностью, при этом богатой нутриентами, что позволяет не только наиболее комфортно модифицировать рацион, но и придерживаться его длительное время. Учитывая негативную роль пищевой соли, фруктозы и насыщенных жиров у пациентов с НАЖБП, рекомендуется ограничение их потребления.

### **Регулярная физическая активность**

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

Наилучший эффект при терапии НАЖБП достигается при комбинировании гипокалорийной диеты с физическими упражнениями. Согласно результатам небольшого рандомизированного исследования, включившего в себя 31 пациента с НАСГ, при соблюдении в течение 4 недель гипокалорийной диеты, систематических аэробных физических

упражнений (тренировки 3 раза в неделю, длительностью 45-60 минут каждая), у пациентов через год было выявлено значительное улучшение гистологической картины, а также снижение степени висцерального ожирения (на 12%), уменьшение уровня триглицеридов в печени (на 21%) и свободных жирных кислот в плазме крови.

### **Пищевые волокна (псиллиум)**

Практически все современные диеты, включая коммерческие, рекомендуют прием большого количества пищевых волокон (20-30 г в сутки). Однако важно отметить, что продукты, имеющие высокое содержание пищевых волокон, все равно содержат дополнительные калории за счет других компонентов, что требует углубленного учета калорийности рациона при составлении плана диетотерапии. В этой связи целесообразно применение псиллиума (Мукофальк) как оптимального волокно-пищевого модификатора в программах снижения веса, т.к. этот препарат обладает минимальной калорийностью (0,1 ккал/100 г) и на 100% состоит из мягких пищевых волокон. Таким образом, при разведении псиллиума в воде, в отличие от грубых пищевых волокон, образуется мягкая желеобразная масса, оказывающая, в том числе, обволакивающее и противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника (рис. 9). Важно отметить, что псиллиум характеризуется высокой способностью связывать воду. Так, 1 грамм псиллиума связывает 40 мл воды, а 1 пакетик Мукофалька связывает 150-200 мл воды.

При приеме псиллиума перед основными приемами пищи, он увеличивает время пребывания пищи в желудке, объем пищи и тем самым снижает калорийность питания, необходимого для поддержания пищевого комфорта. Другой механизм действия псиллиума при ожирении – адсорбция части жиров и холестерина из пищи. По данным НИИ диетологии и диетотерапии (г. Самара), включение в терапию пациентов с ожирением препарата Мукофальк потенцирует эффект снижения избыточной массы тела. Эти данные были подтверждены

Рисунок 9.

**Гель-образующая фракция псиллиума: формирование гидроколлоидного матрикса**



в работе И.А. Комиссаренко и соавт., показавшей тенденцию к регрессии ИМТ у пациентов с ожирением, принимающих псиллиум в течение 18 мес. Наиболее значимым, в среднем на 11,6% (с  $32,7 \pm 1,9$  до  $28,9 \pm 0,087$  кг/м<sup>2</sup>), и статистически достоверным уменьшение ИМТ было в группе больных, у которых он изначально составлял 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>. В нашем собственном исследовании включение псиллиума в дополнение к диете и физическим нагрузкам у больных с ожирением и НАЖБП приводило к более выраженному снижению массы тела у таких пациентов, тогда как включение в схему терапии препаратов лактулозы не давало подобного дополнительно эффекта (рис. 10).

Рисунок 10.

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

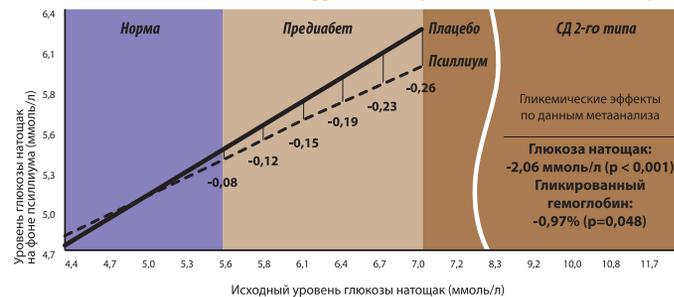


Терапия псиллиумом положительно влияет на углеводный обмен, что особенно актуально в рам-

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

Рисунок 11.

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



Отдельно стоит отметить, что для Мукофалька свойственен эффект снижения уровня холестерина и его атерогенной фракции ЛПНП, если они исходно повышены. Механизм снижения холестерина в сыворотке крови и нормализации липидного обмена связан с адсорбцией в кишечнике жиров, желчных кислот и холестерина. При приеме Мукофалька

в тонкой кишке гель-формирующая фракция псиллиума связывает желчные кислоты. В результате снижается их реабсорбция и увеличивается их экскреция с калом, что в свою очередь приводит к снижению уровня холестерина в крови.

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

Таблица 7.

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

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

**Фармакотерапия**

Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO, фармакотерапия должна назначаться пациентам с НАСГ, особенно лицам с выраженным фиброзом печени (≥F2). В рекомендациях AASLD эта подгруппа пациентов также относится к приоритетной для назначения фармакотерапии. Пациентам с менее выраженной формой НАЖБП, однако наличием маркеров, способствующих прогрессии заболевания (сахарный диабет, метаболический синдром, устойчивым повышением АЛТ), также может потребоваться назначение фармакотерапии. Фармакотерапия НАЖБП должна быть направлена на коррекцию инсулинорезистентности, улучшение функции печени и снижение риска ассоциированных сердечно-сосудистых осложнений (табл. 8).

Таблица 8.

**Фармакотерапия пациентов с НАЖБП: сводные данные**

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

С учетом того, что на сегодняшний день отсутствует медикаментозный стандарт лечения пациентов с НАЖБП, выбор препарата должен осуществляться с учетом имеющихся данных по эффективности

(противовоспалительное/цитопротективное и антифибротическое действия) и безопасности использования. При этом, учитывая частое сочетание НАСГ с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа, у препарата должно быть нейтральное, а лучше положительное влияние на углеводный или липидный обмена.

### **Инсулиносенситайзеры**

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

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

Применение пиоглитазона ассоциировано с целым спектром метаболических изменений у пациентов с НАЖБП, включая повышение чувствительности жировой, мышечной и печеночной тканей к инсулину, уменьшение уровня триглицеридов, повышение экспрессии транспортеров глюкозы. По данным нескольких РКИ, проведенных к настоящему времени, терапия пиоглитазоном у пациентов с НАЖБП в дозе 30-45 мг/сут приводила к регрессу синдрома цитолиза, стеатоза и инсулинорезистентности, а также приводила к нормализации гистологической картины по сравнению с плацебо. Недавно завершено РКИ с периодом проспективного наблюдения 18 месяцев подтвердило стабильные отдаленные результаты терапии пиоглитазоном в дозе 45 мг/сут у пациентов с НАСГ, выражающиеся в нормализации гистологических маркеров заболевания. Тем не менее, стоит отметить, что при длительном применении данный препарат обладает субоптимальным профилем без-

опасности. Так, согласно метаанализу Alam F. et al. (2019 г.) прием пиоглитазона достоверно связан с увеличением массы тела (взвешенная разность средних (BPC) 2,06 кг, 95% ДИ: 1,11-3,01) и риском развития отеков (ОР 2,21, 95% ДИ: 1,48-3,31).

### **Витамин Е**

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

### **Урсодезоксихолевая кислота**

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

леваний желудка, кишечника и печени. На сегодняшний день расшифрованы различные эффекты УДХК, являющиеся базисом для применения данного препарата у пациентов с различными формами НАЖБП. УДХК обладает цитопротективным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим, и антифибротическим эффектами.

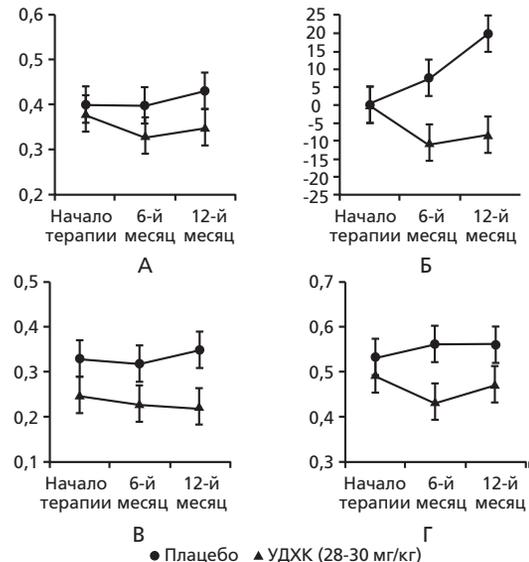
Цитопротективный эффект определяется способностью УДХК встраиваться в фосфолипидный слой плазмолеммы, делая ее устойчивей по отношению к повреждающим факторам (гидрофобные желчные кислоты, токсические продукты метаболизма этанола). Антиапоптотический эффект УДХК связан с угнетением митохондриального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

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

чение гепатопротективной терапии с применением УДХК у пациентов с НАЖБП целесообразно в рамках нормализации печеночных ферментов и в целях регресса фиброза.

Рисунок 12.

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



Изменения значений FibroTest во время терапии:

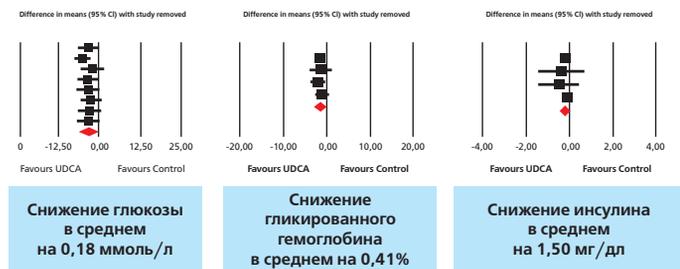
А – абсолютное среднее изменение; Б – относительное среднее изменение;  
 В – абсолютное среднее изменение у пациентов с фиброзом на этапе отбора;  
 Г – абсолютное среднее изменение у пациентов без фиброза на этапе отбора.

Помимо этого, последние метаанализы Sánchez-García A. и соавт. (2018 г.), а также Simental-Mendía L.E. и соавт. (2019 г.) свидетельствуют, что использование УДХК достоверно способствует нормализации маркеров гликемического статуса (глюкоза, гликированный гемоглобин и инсулин) (рис. 13), а также снижению общего холестерина, что важно в рамках оптимальной модели лечения НАЖБП. Результаты первого из перечисленных метаанализов демонстрируют нам, насколько восстановление функции печени коррелирует с корригированием углеводно-

го обмена у пациентов. Это обусловлено непосредственной ролью органа в углеводном обмене. Так, печень отвечает за производство 90% эндогенной глюкозы и является критически важным органом системного гомеостаза глюкозы. Хотя печень поглощает только до 1/3 экзогенной глюкозы, поступившей с пищей, печень также за счет снижения выделения эндогенной глюкозы в постпрандиальный период облегчает поглощение поступившей с пищей глюкозы мышечной и жировой тканями, способствуя эффективному распределению глюкозы в организме. Вызванная накоплением липидов внутри гепатоцитов, инсулинорезистентность – один из главных патофизиологических процессов нарушения регуляции метаболизма глюкозы при сахарном диабете 2-го типа. Нарушенная толерантность к глюкозе связана с накоплением триглицеридов внутри гепатоцитов, что характеризует НАЖБП. Показано, что содержание триглицеридов внутри гепатоцитов является лучшим предиктором печеночной инсулинорезистентности, чем висцеральное ожирение и ИМТ у пациентов с ожирением, но без сахарного диабета 2-го типа. Доказано, что уменьшение содержания триглицеридов внутри гепатоцитов приводит к восстановлению чувствительности гепатоцитов к инсулину.

Рисунок 13.

**Эффективность УДХК в нормализации маркеров гликемического статуса (Sánchez-García A. et al., 2018)**



Длительность терапии УДХК должна определяться изначальной степенью воспалительно-некротиче-

ских и фиброзных изменений в печени (рис. 14). При этом в ряде клинических случаев применение УДХК оправдано и у пациентов на стадии стеатоза печени без цитолитического синдрома. В частности, такая тактика обоснована при наличии сопутствующей билиарной дисфункции, билиарном сладже, а также для профилактики ЖКБ на этапе снижения веса (когда риск камнеобразования возрастает) (табл. 9).

Рисунок 14.

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

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

К настоящему времени на фармацевтическом рынке УДХК представлена большим разнообразием коммерческих препаратов. Важно отметить, что оптимальным препаратом УДХК, представленным в России, является референтный для Евросоюза и Российской Федерации препарат Урсофальк (Германия). Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе, а также скорости достижения максимального эффекта в оптимальные сроки. По данным исследований, применение Урсофалька обеспечивает более высокую концентрацию УДХК в желчи и в печени, чем некоторые аналоги, произведенные в ЕС и Японии (рис. 15). Чем выше концентрация УДХК в печени и желчи, тем выше эффективность терапии: возможно применение меньших доз препарата, а также отмечается

Таблица 9.

**Тактика применения УДХК при НАЖБП**

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

Рисунок 15.

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

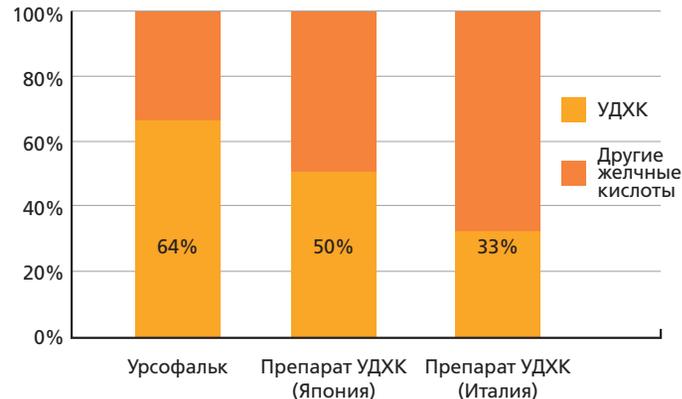
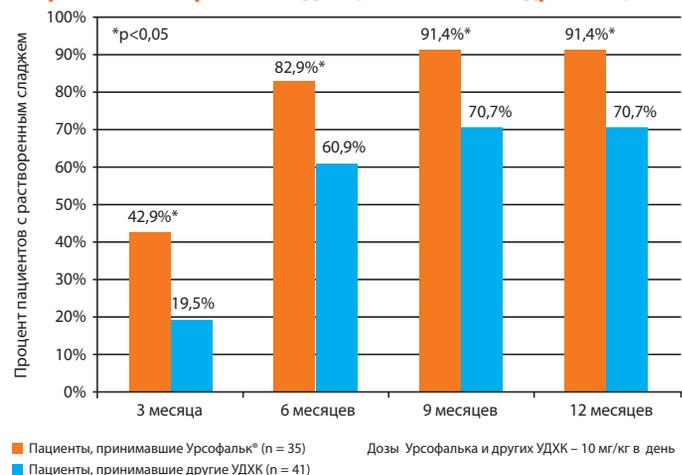


Рисунок 16.

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



более быстрое наступление клинического эффекта. Преимущество в эффективности Урсофалька перед другими препаратами УДХК, представленными в Российской Федерации, было продемонстрировано в недавнем исследовании, оценивающем дина-

мику растворения билиарного сладжа. Так, спустя 3 месяца наблюдения эффективность элиминации сладжа при применении Урсофалька составила 43%, что было в два раза выше, чем при использовании других препаратов УДХК со статистической значимостью. При этом достоверная разница в эффективности между препаратами сохранялась на протяжении всего времени наблюдения (до 12 месяцев включительно) (рис. 16).

### **Гиполипидемические препараты**

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

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

### **Масляная кислота**

Число данных об ассоциации НАЖБП и дисбиотических нарушений кишечника неуклонно растет, что подтверждается зафиксированным более высоким уровнем плазменного бактериального липополисахарида у этих пациентов. Один из предполагаемых механизмов связан с повышенной проницаемостью кишечной стенки вследствие нарушения межклеточных плотных контактов и альтерации муцинового

слоя преэпителиальной защиты, что ведет к нарушению проницаемости кишечного барьера, служа морфологическим субстратом для транслокации бактерий и эндотоксинов, инициируя эндотоксемию. Повышенная циркуляция эндотоксинов (липополисахаридов и других компонентов бактериальной клетки) в портальном кровотоке активирует клетки Купфера путем индукции внутриклеточного нуклеарного фактора (NF- $\kappa$ B), что приводит к синтезу провоспалительных цитокинов и хемокинов (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , ИЛ-6, TGF $\beta$ ), которые являются субстратом воспалительного компонента трансформации стеатоза в НАСГ и индукции фиброгенеза (активации клеток Ито) (рис. 17). В метагеномном исследовании на популяции пациентов с сахарным диабетом 2-го типа было показано, что одним из путей, увеличивающих кишечную проницаемость, является снижение метаболической активности бутират-продуцирующих бактерий. Так, изменения кишечной микрофлоры, имеющие неблагоприятный прогноз и/или связанные с развитием инсулинорезистентности / сахарного диабета 2-го типа продемонстрированы в таблице 10. К сожалению, тактика применения бифидо- и лактосодержащих пробиотических препаратов не обладает потенциалом к восстановлению бутират-продуцирующей микрофлоры. Таким образом, для достижения вышеописанной цели имеет смысл применение у данной категории пациентов препаратов масляной кислоты и инулина (Закофальк). К настоящему времени было показано, что масляная кислота играет важную роль в поддержании барьерной функции слизистой кишечника. В экспериментальных исследованиях было показано, что бутират стимулирует продукцию защитного муцина (MUC2) и увеличивает экспрессию TFF3, обладающего способностью стабилизировать слизистый барьер и повышать репаративный потенциал слизистой. Помимо этого, было показано, что масляная кислота способствует восстановлению плотных контактов клеток и снижает бактериальную транслокацию в подслизистый слой на животных моделях.

Рисунок 17.

**Нарушение оси «кишечник – печень»: роль кишечной микрофлоры в патогенезе заболеваний печени**



Таблица 10.

**Изменения кишечной микрофлоры, имеющие неблагоприятный прогноз и/или связанные с развитием инсулинорезистентности сахарного диабета 2-го типа (Hartstra AV, et al., 2015)**

Кишечная микробиота	Увеличение доли в общем пуле	Снижение доли в общем пуле
Тип кишечных бактерий		
<i>Firmicutes</i>	X	
<i>Bacteroidetes</i>		X
Классы кишечных бактерий		
<i>Roseburia</i>		X
<i>Eubacterium halii</i>		X
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>		X
<i>Lactobacillus gasseri</i>	X	
<i>Streptococcus mutans</i>	X	
<i>E. Coli</i>	X	

Бутират-продукенты

**Другие препараты**

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

**Бариатрическая хирургия**

При неэффективности консервативных методов лечения ожирения (диетотерапия и физические нагрузки) следует рассмотреть актуальность применения бариатрических хирургических вмешательств (резекция желудка с формированием анастомоза по Ру, бандажирование желудка, рукавная гастропластика, желудочное шунтирование (Sleeve), билиопанкреатическое шунтирование). В современной клинической практике данные методы уже достаточно изучены и продемонстрировали свою эффективность, однако остаются альтернативными и главным образом используются у лиц с морбидным ожирением (ИМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>). В рамках лечения НАЖБП применение бариатрических хирургических вмешательств положительно влияет на морфоструктурные компоненты заболеваний, приводя к регрессу гистологических признаков НАСГ у 85% пациентов и фиброза печени у 34%. Последний метаанализ Fakhry T.K. и соавт. (2019 г.) в этом направлении, обобщивший результаты 21 исследования, продемонстрировал, что выполнение бариатрических операций у лиц с НАЖБП приводит к регрессу стеатоза у 88% пациентов (95% ДИ: 80-94), стеатогепатита – у 59% (95% ДИ: 38-78), а фиброза – у 30% (95% ДИ: 21-41).

Важно отметить, что после бариатрического вмешательства многократно возрастает риск камнеобразования в желчном пузыре, что требует применения УДХК в качестве метода профилактики. Согласно рекомендациям EASL (2016 г.), в ситуациях, которые связаны с быстрой потерей веса (например, при очень низкокалорийной диете, бариатрической хирургии), временный прием УДХК (по крайней мере, 500 мг/сут) может быть рекомендован до стабилизации массы тела. Достаточно иллюстративным являются результаты недавнего метаанализа Magouliotis D.E. и соавт. (2017 г.), в котором было показано, что использование УДХК у лиц, перенесших бариатрические операции, значительно профилактировало процесс камнеобразования (ОШ: 0,25; 95% ДИ: 0,17-0,38; p < 0,00001).

## Литература

1. Андреев Д., Маевская Е., Дичева Д., Кузнецова Е. Диетотерапия как приоритетная тактика лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Врач.* 2017; 7: 2-6.
2. Андреев Д.Н. Новые подходы к лечению неалкогольного стеатогепатита. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011; 8: 102-104.
3. Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение с позиций доказательной медицины. *Лечащий врач.* 2017; 2: 12-18.
4. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор европейских рекомендаций 2016 года. *Consilium Medicum.* 2017; 8: 8-13.
5. Ардатская М.Д. Клиническое применение пищевых волокон: Методические пособия. М.: 4 ТЕ Арт, 2010.
6. Бакулин И.Г., Абациева М.П. Неинвазивные методы в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация.* 2017; 20(2): 107-112.
7. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В. и др. Сахарный диабет и НАЖБП: грани сопряженности. *Терапевтический архив.* 2017; 89(2): 59-65.
8. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *КПГГ.* 2010; 1: 3-10.
9. Белялов Ф.И. Проблема коморбидности при заболеваниях внутренних органов. *Вестник современной клинической медицины.* 2010; 3(2): 44-47.
10. Бокова Т.А. Факторы риска формирования метаболического синдрома у детей с ожирением. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018; 63(3): 64-69.
11. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). Санкт-Петербург, 2017.
12. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *РЖГГК.* 2015; 6: 31-41.
13. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016; 2: 24-42.
14. Калашникова М.Ф. Метаболический синдром: современный взгляд на концепцию, методы профилактики и лечения // Эффективная фармакотерапия. *Эндокринология.* 2013; 6: 52-63.
15. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение (2010 г.).
16. Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени в современной клинической практике. *Справочник поликлинического врача.* 2016; 3: 29-32.
17. Лоранская И.Д. Функциональные расстройства билиарного тракта. М., 2013.
18. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Пенкина Т.В. Урсодезоксихолевая кислота в терапии алкогольной болезни печени. *Врач.* 2012; 10: 52-55.
19. Маев И.В., Дичева Д.Т., Лебедева Е., Андреев Д.Н. Возможности терапии неалкогольного стеатогепатита. *Врач.* 2012; 5: 53-56.
20. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* 2012; 2: 36-39.
21. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гречко А.В., Пенкина Т.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы. *Медицинский вестник МВД.* 2012; 6: 35-40.
22. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени. М., 2017.
23. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. Москва, 2020.
24. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А. Клиническая гепатология: алгоритмы диагностики и лечения. М., 2019.
25. Маев И.В., Гегель Н.В., Дичева Д.Т. и др. Расстройства пищевого поведения в свете клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium medicum.* 2016; 8: 59-63.
26. Маев И.В., Кузнецова Е.И., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum.* 2015; 8: 20-27.
27. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Ожирение и коморбидность: пособие для врачей. М., 2016.
28. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом. *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2013; 1: 37-51.
29. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. и др. Эффективность и переносимость урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой у больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатологии.* 2012; 2: 3-12.
30. Маевская Е.А., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом. *Лечащий врач.* 2016; 4: 117-123.
31. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования. *Пособие для врачей.* М.: 4ТЕ Арт, 2011.
32. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Краснякова Е.А. Непрямая ультразвуковая эластография печени: от диагностики фиброза печени – к контролю над лечением. *Доказательная гастроэнтерология* 2013; 2: 31-37.
33. Ожирение / Всемирная гастроэнтерологическая организация (WGO). Глобальные практические рекомендации. 2009.
34. Полевая Е.В., Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Энтеросорбционные свойства псилиума (Мукофалька) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях. *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* 2011; 2: 35-39.

35. Руководство по внутренней медицине. Под ред. Г.П. Арутюнова, А.И. Мартынова, А.А. Спасского. М., 2015.
36. Хлынов И.Б., Акименко Р.И., Гурикова И.А., Лосева М.Э., Марченко О.Г. Билиарный сладж: опыт терапии в реальной клинической практике. *Лечащий врач*. 2019; 4: 80-83.
37. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М., 2016.
38. Ширинский В.С., Ширинский И.В. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины. *Сибирский медицинский журнал*. 2014; 29(1): 7-12.
39. Шулпан Д. (Schurpan D). Фиброз печени. *Росс журн гастроэнтерол., гепатол., колопроктол*. 2001; 4: 72-74.
40. Acosta A, Camilleri M. Gastrointestinal morbidity in obesity. *Ann N Y Acad Sci*. 2014; 1311: 42-56.
41. Ahmed M. Non-alcoholic fatty liver disease in 2015. *World J Hepatol*. 2015; 7(11): 1450-9.
42. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV et al. Randomized, placebo controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2008; 135: 1176-1184.
43. Alam F, Islam MA, Mohamed M et al. Efficacy and Safety of Pioglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 5389.
44. Amaral JD, Viana RJ, Ramalho RM et al. Bile acids: regulation of apoptosis by ursodeoxycholic acid. *Journal of Lipid Research*. 2009; 50 (9): 1721-34.
45. Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007; 45(4): 846-54.
46. Armstrong MJ, Houlihan DD, Bentham L et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J Hepatol* 2012; 56: 234-40.
47. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 1972-8.
48. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology* 2012; 56: 1751-9.
49. Belfort R, Harrison SA, Brown K et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2297-2307.
50. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Annals of internal medicine*. 2000; 132(2): 112-7.
51. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M et al. The burden of liver disease in Europe. A Review of available epidemiological data. European Association for the Study of the Liver 2013. *J Hepatol*. 2013; 58: 593-608.
52. Bonder A, Afdhal N. Utilization of FibroScan in clinical practice. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014; 16(2): 372.
53. Cai H. Cholelithiasis and the risk of intrahepatic cholangiocarcinoma: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer*. 2015; 15: 831.
54. Carey E, Carey WD. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? *Cleve Clin J Med*. 2010; 77(8): 519-27.
55. Castera L, Foucher J, Bernard PH et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010; 51: 828-35.
56. Castro AV, Kolka CM, Kim SP, Bergman RN. Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58(6): 600-9.
57. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67(1): 328-357.
58. Choudhury J, Sanyal AJ. Clinical aspects of fatty liver disease. *Semin Liver Dis*. 2004; 24: 349-362.
59. Clemente MG, Mandato C, Poeta M, Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(36): 8078-93.
60. Cusi K, Orsak B, Bril F et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016; 165(5): 305-15.
61. Dahl JJ, Pinton GF, Palmeri ML et al. A parallel tracking method for acoustic radiation force impulse imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2007; 54: 301-12.
62. Dajani A, AbuHammour A. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Where do we stand? an overview. *Saudi J Gastroenterol*. 2016; 22(2): 91-105.
63. Dam-Larsen S, Franzmann M, Andersen IB et al. Long term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004; 53: 750-5.
64. Dutkowski P, Schlegel A, Slankamenac K et al. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk (BAR) score. 2012; 256(5): 861-8.
65. Dvorak K, Stritesky J, Pettrly J et al. Use of non-invasive parameters of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in daily practice an exploratory case-control study. *PLoS One*. 2014; 9(10): e111551.
66. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. *Frontline Gastroenterol*. 2014; 5(3): 211-218.
67. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016; 65(1): 146-181.
68. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64(6): 1388-402.
69. Ebinuma H., Saito H., Komuta M., Ojiri K., Wakabayashi K., Usui S. et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with FibroScan((R)). *J Gastroenterol*. 2011; 46: 1238-1248.
70. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015; 61(5): 1547-54.
71. Fakhry TK, Mhaskar R, Schwitalla T et al. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2019; 15(3): 502-511.
72. Fan JG, Peng YD. Metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: Asian definitions and Asian studies. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007; 6: 572-578.
73. Fierbinteanu-Braticevici C, Dina I, Petrisor A et al. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 4784-4791.

74. Fischer MH, YuN, Gray GR et al. The gel-forming polysaccharide of psyllium husk (*Plantago ovata* Forsk). *Carbohydr. Res.* 2004; 339 (11): 2009-2017.
75. Giacosa A, Rondanelli M. The right fiber for the right disease: an update on the psyllium seed husk and the metabolic syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.* 2010; 44 (Suppl 1): S58-60.
76. Gong Y, Li S, Tang Y et al. Cholelithiasis and risk of pancreatic cancer: systematic review and meta-analysis of 21 observational studies. *Cancer Causes Control.* 2014; 25(11): 1543-51.
77. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(10): E1-E25.
78. Hallsworth K, Fattakova G, Hollingsworth KG et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in nonalcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut.* 2011; 60: 1278-1283.
79. Hannah WN Jr, Harrison SA. Lifestyle and Dietary Interventions in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci.* 2016; 61(5): 1365-74.
80. Harrison SA, Torgenson S, Hayashi P et al. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 2485-2490.
81. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL et al. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut.* 2008; 57: 1441-1447.
82. Hartstra AV, Bouter KE, Bäckhed F, Nieuwdorp M. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2015; 38(1): 159-65.
83. Houghton D, Thoma C, Hallsworth K et al. Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15(1): 96-102.
84. Ismail I, Keating SE, Baker MK, Johnson NA. A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. resistance exercise training on visceral fat. *Obes Rev.* 2012; 13(1): 68-91.
85. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2016; 61(8): 2389-2396.
86. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology.* 2009; 50: 1105-1112.
87. Kapuria D, Takyar VK, Etzion O et al. Association of Hepatic Steatosis With Subclinical Atherosclerosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatol Commun.* 2018; 2(8): 873-883.
88. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D et al. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology.* 2015; 149: 377-388.
89. Li L, Liu DW, Yan HY et al. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. *Obes Rev.* 2016; 17(6): 510-9.
90. Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009; 301: 39-51.
91. Loaeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E et al. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol.* 2008; 7(4): 350-7.
92. Lonardo A, Lugari S, Ballestri S et al. A round trip from nonalcoholic fatty liver disease to diabetes: molecular targets to the rescue? *Acta Diabetol.* 2019; 56(4): 385-396.
93. Lu FB, Hu ED, Xu LM et al. The relationship between obesity and the severity of non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 12(5): 491-502.
94. Lukivskaya O, Zavadnik L, Knas M, Buko V. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis. *Advances in Medical Sciences.* 2006; 51: 54-59.
95. Macarini L, Stoppino LP. Radiologic Assessment of Liver Fibrosis – Present and Future. In.: *Practical Management of Chronic Viral Hepatitis*, ed. by Gaetano Serviddio. InTech, 2013.
96. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J. Hepatology.* 2013; 58: 1007-1019.
97. Magouliotis DE, Tasiopoulou VS, Svokos AA et al. Ursodeoxycholic Acid in the Prevention of Gallstone Formation After Bariatric Surgery: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg.* 2017; 27(11): 3021-3030.
98. Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A, Alla VM. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2017; 11 Suppl 1: S209-S216.
99. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37: 917-23.
100. Marlett J.A., Fischer M.H. The active fraction of psyllium seed husk. *Proc. Nutr. Soc.* 2003; 62 (1): 207-209.
101. Mas N, Tasci I, Comert B et al. Ursodeoxycholic acid treatment improves hepatocyte ultrastructure in rat liver fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2008 21; 14(7): 1108-11.
102. McPherson S, Anstee QM, Henderson E et al. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 652-8.
103. McPherson S, Stewart SF, Henderson E et al. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2010; 59: 1265-9.
104. Miller ER 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D et al. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142: 37-46.
105. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012; 55: 199-208.
106. Nakade Y, Murotani K, Inoue T et al. Ezetimibe for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatol Res.* 2017; 47(13): 1417-1428.
107. Nolan PB, Carrick-Ranson G, Stinear JW et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis. *Prev Med Rep.* 2017; 7: 211-215.
108. Oh H, Jun DW, Saeed WK, Nguyen MH. Non-alcoholic fatty liver diseases: update on the challenge of diagnosis and treatment. *Clin Mol Hepatol.* 2016; 22(3): 327-335.
109. O'Neill S., O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes. Rev.* 2015; 16(1): 1-12.
110. Palmeri ML, Wang MH, Rouze NC et al. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using acoustic radiation force-based shear stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011; 55: 666-72.

111. Parker HM, Johnson NA, Burdon CA et al. Omega-3 supplementation and nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2012; 56: 944-951.
112. Parnell JA, Raman M, Rioux K, Reimer RA. The potential role of prebiotic fibre for treatment and management of non-alcoholic fatty liver disease and associated obesity and insulin resistance. *Liver Int.* 2012; 32: 701-711.
113. Permutt Z, Le TA, Peterson MR, Seki E et al. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease – MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36: 22-29.
114. Petersen MC, Vatner DF, Shulman GI. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2017; 13(10): 572-587.
115. Petta S, Eslam M, Valenti L. Metabolic syndrome and severity of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: An age-dependent risk profiling study. *Liver Int.* 2017; 37(9): 1389-1396.
116. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism.* 2019; 92: 82-97.
117. Pu K, Wang Y, Bai S et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2019; 19(1):51.
118. Qin J, Li Y, Cai Z et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012; 490(7418): 55-60.
119. Ratzl V, de Ledinghen V, Oberti F et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2011; 54(5): 1011-9.
120. Ratzl V, Giral P, Jacqueminet S et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology.* 2008; 135: 100-110.
121. Ratzl V, Massard J, Charlotte F et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 6.
122. Reynolds K, He J. Epidemiology of the metabolic syndrome. *Am J Med Sci.* 2005; 330(6): 273-9.
123. Rustogi R, Horowitz J, Harmath C et al. Accuracy of MR elastography and anatomic MR imaging features in the diagnosis of severe hepatic fibrosis and cirrhosis. *J Magn Reson Imaging.* 2012; 35: 1356-1364.
124. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002; 123: 745-750.
125. Said A, Akhter A. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Pharmacologic Agents in Non-alcoholic Steatohepatitis. *Ann Hepatol.* 2017; 16(4): 538-547.
126. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2018; 20(2): 12.
127. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendía M, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res.* 2018; 135: 144-149.
128. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003; 29: 1705-13.
129. Schurks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T: Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010; 341: c5702.
130. Scuteri A, Laurent S, Cucca F et al. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol.* 2015; 22(4): 486-91.
131. Setiawan VW, Stram DO, Porcel J et al. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. *Hepatology.* 2016; 64(6): 1969-1977.
132. Shah AG, Lydecker A, Murray K et al. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009; 7(10): 1104-12.
133. Shen J, Goyal A, Sperling L. The emerging epidemic of obesity, diabetes, and the metabolic syndrome in china. *Cardiol Res Pract.* 2012; 2012: 178675.
134. Shi Y, Wang Q, Sun Y et al. The Prevalence of Lean/Nonobese Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2019 Oct 22.
135. Simental-Mendía LE, Simental-Mendía M, Sánchez-García A et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2019; 18(1): 88.
136. Singh S, Allen AM, Wang Z et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(4): 643-654.e9.
137. Solga S.F., Diehl A. Non-alcoholic fatty liver disease: lumen-liver interactions and possible role for probiotics. *J. Hepatol.* 2003; 38: 681-687.
138. Solhi H, Ghahremani R, Kazemifar AM, Hoseini Yazdi Z. Silymarin in treatment of non-alcoholic steatohepatitis: A randomized clinical trial. *Caspian J Intern Med.* 2014; 5: 9-12.
139. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 48(7): 696-703.
140. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver.* 2012; 6(2): 172-87.
141. Sumida Y, Yoneda M. Current and future pharmacological therapies for NAFLD/NASH. *J Gastroenterol.* 2018; 53(3): 362-376.
142. Torres D.M., Harrison S.A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / edited by Mark Feldman, Lawrence S Friedman, Laurence J Brandt. – 10th ed. 2015.
143. van den Bussche H, Koller D, Kolonko T et al. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health.* 2011; 11: 101.
144. Vega GL, Grundy SM. Metabolic risk susceptibility in men is partially related to adiponectin/leptin ratio. *J Obes.* 2013; 2013: 409679.
145. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34: 274-285.
146. Wongjarupong N, Assavapongpaiboon B, Susantitaphong P et al. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017; 17(1): 149.

147. Xiang Z, Chen YP, Ma KF et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13: 140.
148. Yayla Ç, Yayla KG, Karanfil M et al. The Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Diseases. *Angiology.* 2020; 71(1): 87.
149. Yin M, Talwalkar JA, Glaser KJ et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(10): 1207-1213.e2.
150. Yoneda M, Suzuki K, Kato S et al. Nonalcoholic fatty liver disease: US-based acoustic radiation force impulse elastography. *Radiology* 2010; 256: 640-7.
151. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis* 2008; 40: 371-8.
152. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018; 15(1): 11-20.
153. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019; 71(4): 793-801.
154. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016; 64(1): 73-84.
155. Younossi ZM. Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective. *J Hepatol.* 2019; 70(3): 531-544.
156. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R et al. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(7): 2347-53.

