

Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор Европейских рекомендаций 2016 года

Д.Н.Андреев[✉], И.В.Маев, Д.Т.Дичева, Е.И.Кузнецова

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

[✉]dna-mit8@mail.ru

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одно из наиболее распространенных хронических заболеваний печени в мире. В обзорной статье представлены подходы к диагностике и лечению пациентов с НАЖБП с позиций доказательной медицины и рекомендаций Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета и Европейской ассоциации по изучению ожирения 2016 г.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени, лечение.

Для цитирования: 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; 19 (8): 8–13. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.8-13

Clinical Guidelines Synopsis

Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a review of European guidelines in 2016

D.N.Andreev[✉], I.V.Maev, D.T.Dicheva, E.I.Kuznetsova

A.I.Evdokimov Moscow University State of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

[✉]dna-mit8@mail.ru

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common chronic liver diseases in the world. The review article deals with the approaches to diagnosis and treatment of patients with NAFLD from the perspective of evidence-based medicine and 2016 guidelines by the European Association for the Study of the Liver, the European Association for the Study of Diabetes and the European Association for the Study of Obesity.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, liver fibrosis, treatment.

For citation: Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a review of European guidelines in 2016. Consilium Medicum. 2017; 19 (8): 8–13. DOI: 10.26442/2075-1753_19.8.8-13

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой широко распространенную нозологическую группу, объединяющую в себя спектр патологических состояний, включая жировой стеатоз печени, который в большинстве случаев имеет доброкачественное течение, а также неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), характеризующийся потенциалом к прогрессированию в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [1, 2]. Согласно крупному исследованию, опубликованному в 2016 г., НАЖБП занимает первую позицию в структуре хронических заболеваний печени среди европеоидной расы и вторую позицию среди этиологических причин цирроза печени во всем мире (рис. 1) [3].

Распространенность НАЖБП уже носит характер пандемии, коррелируя с уровнем ожирения среди населения. Согласно последнему метаанализу, мировая распространенность НАЖБП составляет 25,24% (95% доверительный интервал – ДИ 22,10–28,65) [4]. В Российской Федерации этот показатель достигает 37,1% [5]. Распространенность НАЖБП среди детей и подростков также неуклонно растет в силу увеличения числа детей, страдающих ожирением [6]. В настоящий момент частота НАЖБП у детей достигла 10%, включая 17% у подростков и 40–70% у детей с ожирением [7].

В связи с высокой распространенностью НАЖБП, а также потенциалом к прогрессирующему течению чрезвычайно актуальным представляется вопрос о ранней диаг-

ностике этой патологии и эффективном лечении. 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. Целью данной обзорной статьи является освещение современных подходов к диагностике и лечению НАЖБП с позиций доказательной медицины и рекомендаций Европейской ассоциации по изучению заболеваний печени, Европейской ассоциации по изучению диабета, Европейской ассоциации по изучению ожирения (EASL–EASD–EASO) 2016 г. [8].

Диагностика

НАЖБП должна быть заподозрена у пациентов с ожирением, сахарным диабетом типа 2 (СД 2) и признаками метаболического синдрома [9, 10]. При этом в рутинной клинической практике в подавляющем большинстве случаев диагноз НАЖБП устанавливают случайно на основании совокупности клинических, лабораторных и инструментальных данных [1, 10, 11]. Важно отметить, что НАЖБП является диагнозом исключения, поэтому при впервые заподозренном диагнозе необходимо исключение нарушения обмена меди (болезнь Вильсона–Коновалова), железа (гемохроматоз), маркеров хронических вирусных гепатитов В и С [1].

У 48–100% пациентов заболевание протекает асимптоматично [12, 13]. Лишь единичные пациенты предъявляют жалобы на слабость, чувство дискомфорта или невыраженные боли в правом подреберье [1, 10, 13]. При физикальном обследовании имеет место невыраженная гепатомегалия, выявление которой с помощью пальпации и перкуссии может быть затруднено в случае наличия ожирения у пациента [11].

Лабораторная диагностика позволяет дифференцировать форму НАЖБП. Так, в случае отсутствия цитолитического синдрома диагностируется стеатоз печени, наличие же цитолиза свидетельствует о процессе воспаления и соответствует НАСГ, активность которого определяется в зависимости от степени повышения печеночных трансаминаз (обычно не превышающих 2–4 нормы) [2, 10]. При оценке соотношения уровня аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз чаще отмечается преобладание АЛТ, в отличие от алкогольного гепатита, где в большем количестве случаев, напротив, уровень АСТ превышает уровень АЛТ [14].

В рамках лабораторной диагностики НАЖБП целесообразно определение инсулинорезистентности для подтверждения генеза поражения печени в рамках метаболического синдрома. В рекомендациях EASL–EASD–EASO (A1) для этих целей предлагается использование HOMA-индекса, позволяющего выявить феномен инсулинорезистентности у пациентов без признаков СД [8].

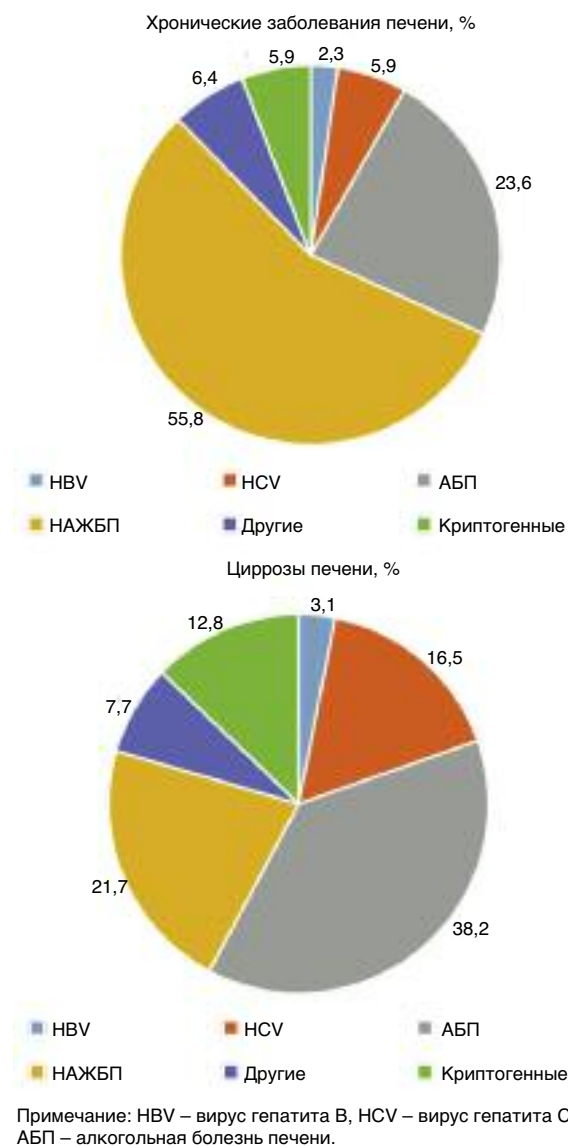
Расчет показателя HOMA-IR производится по следующей формуле:

$$\text{инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} / 22,5.$$

Значение HOMA-IR > 2,27 указывает на наличие инсулинорезистентности у пациента.

Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO (A1), ультразвуковое исследование (УЗИ) является методом выбора при скрининге НАЖБП (рис. 2) [8]. УЗИ обладает достаточной степенью точности при диагностике стеатоза печени у пациентов с НАЖБП, его чувствительность составляет 60–94%, а специфичность – 66–97% [15]. Ультразвуковыми критериями, позволяющими заподозрить НАЖБП, являются: умеренное увеличение размеров печени, снижение эхогенности паренхимы (так называемый эффект «яркой» печени), обеднение или отсутствие визуализации сосудистого рисунка, признак «затухания» ультразвукового луча [11]. Помимо УЗИ в рамках диагностики НАЖБП среди визуализационных методов исследования используются компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ); табл. 1. По данным разных авторов, чувствительность КТ варьирует от 33 до 93% с позитивной предсказательной ценностью 62–76% [16, 17]. Проведение КТ с болюсным усилением повышает информативность исследования. МРТ обладает большей чувствительностью, чем УЗИ органов брюшной полости, особенно при диагностике средневывраженного стеатоза печени [18]. МРТ имеет чувствительность 80% и специфичность 95% для выявления стеатоза печени умеренной и тяжелой степени и чувствительность 85% и специфич-

Рис. 1. НАЖБП в структуре гепатологических заболеваний у европеоидной расы [3].



ность 100% при определении легкого стеатоза [19]. Единственным методом, позволяющим неинвазивно оценить количество триглицеридов в печени, является метод протонной МР-спектроскопии [15, 18]. Эта неинвазивная методика обладает большими преимуществами перед другими визуализационными методами исследования в диагностике стеатоза печени, однако малодоступна в клинической практике [11].

По рекомендациям EASL–EASD–EASO (B2), в случае если методы визуализационной диагностики недоступны, то возможно использовать индексы предиктивной диагностики стеатоза, основанные на лабораторных показате-

Таблица 1. Неинвазивные методы визуализационной диагностики стеатоза печени

Метод	Чувствительность, %	Специфичность, %	Комментарии
УЗИ органов брюшной полости	60–94	66–97	Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO (2016 г.) – метод выбора при скрининге НАЖБП
КТ	33–93	<60	Малоинформативная методика
МРТ	80–85	95–100	Высокоинформативная методика
МР-спектроскопия	>85	>95	Высокоинформативная и малодоступная методика. Единственный метод, позволяющий неинвазивно оценить количество триглицеридов в печени

Рис. 2. Диагностический алгоритм при подозрении на НАЖБП (рекомендации EASL–EASD–EASO, 2016).

лях [8]. Для диагностики стеатоза был предложен тест NLFS (NAFLD liver fat score), который рассчитывается по формуле:

$$\text{NLFS} = -2,89 + 1,18 \times \text{метаболический синдром} \\ (\text{да} = 1, \text{нет} = 0) + 0,45 \times \text{СД 2} (\text{да} = 2, \text{нет} = 0) + 0,15 \times \text{инсулин} \\ (\text{мЕд/л}) + 0,04 \times \text{АСТ} (\text{Ед/л}) - 0,94 \times \text{АСТ/АЛТ}.$$

В крупной когорте пациентов (470 человек) было показано, что значение $\text{NLFS} > -0,640$ свидетельствует в пользу НАЖБП с чувствительностью 86% и специфичностью 71% с точностью AUROC 0,86 [20]. Другой моделью оценки стеатоза является индекс HSI (Hepatic steatosis index), рассчитываемый по формуле:

$$\text{HSI} = 8 \times (\text{АЛТ/АСТ отношение}) + \text{индекс массы тела} \\ (\text{ИМТ}) + 2 (\text{если женщина}) + 2 (\text{если имеется СД}).$$

Пороговое значение $\text{HSI} > 36,0$ свидетельствует в пользу наличия стеатоза печени у пациента с чувствительностью 93,1% и специфичностью 92,4% с точностью AUROC 0,812 [21].

Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO (A1), диагностика НАСГ может базироваться на данных биопсии печени, демонстрирующих наличие стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов с лобулярным воспалением. Однако вопрос о необходимости проведения биопсии печени всем пациентам с НАЖБП продолжает обсуждаться. Препятствием к широкому внедрению биопсии печени в клиническую практику является ее инвазивность, ассоциированная как с дискомфортом пациента, так и с потенциальной угрозой кровотечения (в силу особенностей кровоснабжения органа кровотечения могут быть достаточно обильными). Исходя из сказанного, биопсию печени следует рассматривать в трудных дифференциально-диагностических случаях как метод, дополняющий комплекс неинвазивных методов исследования [1, 2, 11].

В связи с тем, что НАЖБП на стадии НАСГ является прогрессирующим заболеванием, ассоциированным с формированием фиброза и цирроза печени, важной клинической задачей является определение выраженности фибротических изменений печени у пациентов с рассматриваемой патологией [11]. По рекомендациям EASL–EASD–EASO (A2) приемлемыми неинвазивными методами оценки фиброза/цирроза печени являются индексы предиктивной диа-

гностики фиброза, основанные на лабораторных биомаркерах, и транзиентная эластография [8]. Комбинированная оценка результатов индексов предиктивной диагностики фиброза и данных транзиентной эластографии повышает диагностическую точность при определении выраженности фиброза печени и позволяет снизить частоту биопсий печени (B2) [8].

Транзиентная эластография (Фиброскан) является достаточно точным методом определения степени фиброза печени со средними показателями чувствительности и специфичности, равными 70 и 84% соответственно [22]. Чувствительность методики повышается при определении умеренного и выраженного фиброза, а также цирроза печени (F2–F4), превышая 90% [11]. Альтернативными неинвазивными инструментальными методиками определения фиброза печени можно считать акустическую импульсно-волновую и магнитно-резонансную эластографию, однако эти методики менее доступны в клинической практике [23].

Среди индексов предиктивной диагностики фиброза печени, позволяющих произвести дискриминацию пациентов с выраженным фиброзом и циррозом (F3–F4), используются индексы APRI, BARD, NFS и FIB-4 [11]. Все они были валидированы на популяциях пациентов с НАЖБП, при этом наибольшая диагностическая точность при определении фиброза F3–F4 ($\text{AUROC} \geq 0,80$) была продемонстрирована последними тремя тестами (табл. 2) [11, 24–27].

Лечение

Согласно современным рекомендациям, диетотерапия и коррекция образа жизни являются базисной лечебной тактикой для пациентов с НАЖБП вне зависимости от клинической формы заболевания [28, 19]. При этом, согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO (B2), у пациентов с изолированным стеатозом диетотерапия и увеличение физической активности являются основной терапевтической тактикой, не требующей назначения фармакотерапии [8].

Многочисленные исследования продемонстрировали, что снижение массы тела оказывает положительное влияние на течение НАЖБП [30–34]. Метаанализ, объединивший результаты 8 рандомизированных исследований, продемонстрировал, что потеря массы тела на 5% и более приводит к регрессу стеатоза печени, а снижение массы тела на 7% и более необходимо для понижения индекса гисто-

Таблица 2. Индексы для оценки фиброза печени у пациентов с НАЖБП

Шкала	Показатели	Расчет	Интерпретация
BARD	• ИМТ • АСТ/АЛТ • СД 2	Сумма переменных: 1) ИМТ ≥ 28 = 1 балл; 2) АСТ/АЛТ $\geq 0,8$ = 2 балла; 3) СД 2 = 1 балл	• Значение ≥ 2 свидетельствует в пользу фиброза F3 и F4 с точностью AUROC 0,81; • значение 0–1 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4
NFS	• Возраст • Гипергликемия • ИМТ • Количество тромбоцитов • Альбумин • АСТ/АЛТ	• $1,675 + 0,037 \times \text{возраст (лет)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} + 1,13 \times \text{гипергликемия или СД (да = 1, нет = 0)} + 0,99 \times \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 \times \text{тромбоциты (} \times 10^9/\text{л)} - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}$	• 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	Возраст $\times$ АСТ (Ед/л) / тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$) $\times \sqrt{\text{АЛТ (Ед/л)}}$	• 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

логической активности NAS [33]. Недавно завершённое проспективное исследование у популяции пациентов с гистологически верифицированным НАСГ продемонстрировало, что среди пациентов, которые потеряли 10% массы тела и более, была отмечена значительно более высокая скорость регресса фиброза печени (63,2% против 9,1%, $p=0,001$), которая не зависела от метода потери массы тела [34]. Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO (B2), 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 [8].

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 массы тела в 0,5–1 кг/нед [8, 35]. Использование очень низкокалорийной диеты (<500 ккал/сут) не рекомендуется у пациентов с НАЖБП, так как активируются воспаление и фиброгенез в печени, несмотря на редукцию стеатоза [36, 37]. 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 [8, 29].

Помимо диетотерапии пациентам с НАЖБП необходимо увеличение регулярной физической активности. По рекомендациям EASL–EASD–EASO (B2) физические нагрузки, как аэробные, так и анаэробные, способствуют регрессу стеатоза печени. Выбор типа физической нагрузки должен основываться на личных предпочтениях больного [8]. Больным НАЖБП показаны умеренные аэробные нагрузки длительностью 150–200 мин 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 [38, 39].

Согласно рекомендациям EASL–EASD–EASO (B1), фармакотерапия должна назначаться пациентам с НАСГ, особенно лицам с выраженным фиброзом печени ($\geq F2$). Пациентам с менее выраженной формой НАЖБП, однако наличием маркеров, способствующих прогрессии заболевания (СД, метаболический синдром, устойчивое повышение АЛТ), также может потребоваться назначение фармакотерапии [8]. Пиоглитазон, или витамин Е, или их комбинация могут быть использованы в рамках лечения НАСГ (B2) [8]. Оптимальная длительность терапии неизвестна. У пациентов с повышенным уровнем АЛТ терапия должна быть прервана, если не наступило редукции аминотрансфераз после 6 мес лечения (C2) [8].

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 [28]. По данным нескольких рандомизированных клинических исследований (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 к нормализации гистологической картины по сравнению с плацебо [40–43]. Недавно завершённое РКИ с периодом проспективного наблюдения 18 мес подтвердило стабильные отдаленные результаты терапии пиоглитазоном в дозе 45 мг/сут у пациентов с НАСГ, выражающиеся в нормализации гистологических маркеров заболевания [44].

Терапия витамином Е (800–1000 мг/сут) приводит к положительной динамике печеночных трансаминаз, но совершенно не влияет на гистологическую картину [45]. В небольших пилотных исследованиях была показана эффективность комбинированной терапии витамином Е и витамином С в регрессе фиброза печени. Однако крупное РКИ не продемонстрировало регресса фиброза печени, несмотря на достигнутое улучшение гистологической картины: снижение стеатоза, регрессии баллонной дегенерации гепатоцитов и признаков воспаления по сравнению с группой плацебо [40]. Но следует отметить, что длительное применение витамина Е в высоких терапевтических дозах сопряжено с повышением риска развития геморрагического инсульта, рака простаты и общей летальности в популяции [46–48].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) может применяться у пациентов с НАЖБП в качестве гепатопротектора, улучшающего функцию печени [28]. 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 2. В свою очередь, все 5 исследований, в которых оценивалась эффективность комбинации УДХК с другими препаратами, продемонстрировали существенное улучшение функциональных печеночных показателей, при этом в 2 из них констатируется уменьшение стеатоза и некроевспаления по данным гистологии [49].

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, статины могут быть использованы в рамках терапии НАЖБП для коррекции ассоциирован-

Таблица 3. Лечение пациентов с НАЖБП: сводные данные		
Метод лечения	Эффект	Комментарий
Снижение массы тела, снижение калоража пищи на 500–1000 ккал	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	Точная степень регресса фиброза печени не установлена
Повышение физической активности	Снижение степени висцерального ожирения; регресс стеатоза печени; снижение уровня триглицеридов и концентрации свободных жирных кислот в плазме крови, уменьшение инсулинорезистентности	Наилучший эффект достигается при совмещении с гипокалорийной диетой
Пиоглитазон (30–45 мг/сут)	Положительная гистологическая динамика при применении от 6 мес до 2 лет; уменьшение инсулинорезистентности	Неблагоприятный профиль безопасности при длительном приеме
Витамин Е (800–1000 мг/сут)	Положительная гистологическая динамика при приеме препарата в течение 2 лет	Необходимы дальнейшие исследования. Неблагоприятный профиль безопасности при длительном приеме
УДХК (15 мг/кг/сут)	Улучшение функции печени; положительная гистологическая динамика	Наибольшая эффективность достигается при комбинированной терапии
Статины	Снижают риск сердечно-сосудистых осложнений и ассоциированной с ними смертности	Безопасны у пациентов с НАЖБП

ной дислипидемии и снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При этом статины не оказывают положительного или отрицательного влияния на состояние печени (B1) [8]. Помимо этого, для редукции риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с НАЖБП возможно применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот [50].

Сводные данные о лечении пациентов с НАЖБП представлены в табл. 3.

Литература/References

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2017. / Maev I.V., Andreev D.N., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: posobie dlia vrachei. M.: Prima Print, 2017. [in Russian]
2. Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Edited by M Feldman, LS Friedman, LJ Brandt. 10th ed. 2015.
3. 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): 1969–77.
4. 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.
5. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в РФ: результаты исследования DIREG 2. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 6: 31–41. / Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni u patients ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki v RF: rezul'taty issledovaniia DIREG 2. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2015; 6: 31–41. [in Russian]
6. Welsh JA, Karpen S, Vos MB. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents 1998–1994 to 2007–2001. J Pediatr 2013; 162: 496–500.
7. 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.
8. European Association for the Study of the Liver (EASL). European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016; 64 (6): 1388–402.
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н. Ожирение и коморбидность: пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2016. / Maev I.V., Kucheriavii Yu.A., Andreev D.N. Ozhirenie i komorbidnost': posobie dlia vrachei. M.: Prima Print, 2016. [in Russian]
10. Маев И.В., Андреев Д.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция. Гастроэнтерология (прил. к журн. Consilium Medicum). 2012; 2: 36–9. / Maev I.V., Andreev D.N. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: mekhanizmy razvitiia, klinicheskie formy i medikamentoznaia korrektsiia. Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum). 2012; 2: 36–9. [in Russian]
11. 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; 17 (8): 20–7. / Maev I.V., Kuznetsova E.I., Andreev D.N., Dicheva D.T. Current and future approaches to the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. Consilium Medicum. 2015; 17 (8): 20–27. [in Russian]
12. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: A global perspective. Semin Liver Dis 2008; 28: 339–50.
13. Choudhury J, Sanyal AJ. Clinical aspects of fatty liver disease. Semin Liver Dis 2004; 24: 349–62.
14. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени. М.: Форте Принт, 2014. / Maev I.V., Abdurakhmanov D.T., Andreev D.N., Dicheva D.T. Alkogol'naia bolezni' pecheni. M.: Forte Print, 2014. [in Russian]
15. Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. J Hepatology 2013; 58: 1007–19.
16. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002; 123: 745–50.
17. Mayo Clinic gastroenterology and hepatology board review. Editor-in-chief SC Hauser; associate editors AS Oxentenko, W Sanchez. 5th edition. 2015.
18. Fierbinteanu-Braticovici C, Dina I, Petrisor A et al. Noninvasive investigations for non alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis. World J Gastroenterol 2010; 16: 4784–91.
19. Mazhar SM, Shieh-morteza M, Sirlin CB. Noninvasive assessment of hepatic steatosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7: 135–40.
20. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. Gastroenterology 2009; 137: 865–72.
21. Lee JH, Kim D, Kim HJ et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis 2010; 42 (7): 503–8.
22. 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.
23. Dyson JK, Anstee QM, McPherson S. Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to diagnosis and staging. Front Gastroenterol 2014; 5 (3): 211–8.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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: 12–8. / Andreev D.N., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I., Maev I.V. Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pecheni: lechenie s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. Lechashchii vrach. 2017; 2: 12–8. [in Russian]
29. 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. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 2: 24–42. / Ivash-

- kin V.T., Maevskaia M.V., Pavlov Ch.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni Rossiiskogo obshchestva po izucheniiu pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2016; 2: 24–42. [in Russian]
30. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009; 49: 80–6.
 31. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010; 51: 121–9.
 32. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L et al. Weight loss via lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015; 149: 367–78.
 33. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia* 2012; 55: 885–904.
 34. Glass LM, Dickson RC, Anderson JC et al. Total body weight loss of 10% is associated with improved hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1024–30.
 35. Professional Practice Committee for the Standards of Medical Care in Diabetes-2016. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39: S47–S51.
 36. Fan JG, Cao HX. Role of diet and nutritional management in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 81–7.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.e3.
 40. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362 (18): 1675–85.
 41. 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: 2297–307.
 42. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008; 135: 100–10.
 43. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 1176–84.
 44. 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.
 45. 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: 2485–490.
 46. 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.
 47. 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.
 48. Schurks M, Glynn RJ, Rist PM et al. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010; 341: c5702.
 49. 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.
 50. Marik PE, Varon J. Omega-3 supplements and the risk of cardiovascular events: A systematic review. *Clin Card* 2009; 32: 365–72.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Андреев Дмитрий Николаевич – канд. мед. наук, ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: dna-mit8@mail.ru

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова», засл. врач РФ, засл. деятель науки РФ

Дичева Диана Тодоровна – канд. мед. наук, доц. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Кузнецова Елена Ивановна – клин. ординатор каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»