

Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени*

Европейская ассоциация по изучению болезней печени (European Association for the Study of the Liver; EASL)**, Европейская ассоциация по изучению диабета (European Association for the Study of Diabetes; EASD) и Европейская ассоциация по изучению ожирения (European Association for the Study of Obesity; EASO)

Введение

Клинические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) разработаны совместными усилиями Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL), Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) и Европейской

ассоциации по изучению ожирения (EASO). Эти рекомендации являются обновленной версией положений специальной конференции EASL 2009 г. [1].

Сведения, приведенные в данных клинических рекомендациях, отражают результаты поиска в базе данных PubMed на апрель 2015 г. Окончательные выводы, ранжированные по степени доказательности и силе рекомендаций, подлежат модификации с учетом требований местного законодательства и/или возможностей специалистов конкретного лечебного учреждения (табл. 1) [2]. В частности, скрининг для выявления НАЖБП в группах риска следует проводить в соответствии с имеющимися ресурсами с учетом возможностей национальной системы здравоохранения и недостаточной эффективности существующих методов лечения. Клинические рекомендации предназначены для практического использования и служат вектором для развития научных исследований с целью получения знаний о НАЖБП у взрослых; кроме того, здесь дополнительно обсуждается НАЖБП у детей. Конечная цель рекомендаций заключается в том, чтобы помочь осознать значимость НАЖБП, способствовать улучшению качества медицинской помощи и оптимизации процесса выбора метода лечения. Доказательные данные представлены с учетом экономической эффективности клинических подходов для системы здравоохранения.

Определение

НАЖБП характеризуется избыточным накоплением жира в печени, ассоциируется с инсулинорезистентностью (ИР) и определяется при наличии стеатоза в более чем 5% гепатоцитов по результатам гистологического исследования или при протонной плотности жировой фракции >5,6% по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии (ПМРС) или количественной оценки соотношения жира и воды МРТ (магнитно-резонансной томографии). Понятие НАЖБП включает две морфологические формы заболевания с различным прогнозом: неалкогольный жировой гепатоз (НАЖГ) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). Тяжесть заболевания при НАСГ весьма вариабельна, включая фиброз, цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) (табл. 2).

Диагноз НАЖБП ставят при исключении вторичных причин и значительного употребления алкоголя (более 30 г в день

Получена 4 ноября 2015 г.; принята 4 ноября 2015 г.

*Участники: координатор EASL: Giulio Marchesini; члены группы: Christopher P. Day, Jean-François Dufour, Ali Canbay, Valerio Nobili, Vlad Ratziu, Herbert Tilg; координатор EASD: Michael Roden; члены группы: Amalia Gastaldelli, Hannele Yki-Järvinen, Fritz Schick; координатор EASO: Roberto Vettor, члены группы: Gema Frühbeck, Lisbeth Mathus-Vliegen.

**Адрес для корреспонденции: EASL Office, 7 Rue Daubin, CH 1203 Geneva, Switzerland. Тел.: +41 22 807 0360; факс: +41 22 328 0724.

E-mail: easloffice@easloffice.eu.

Эти рекомендации были разработаны с участием EASL, EASD и EASO и одновременно опубликованы в изданиях Journal of Hepatology, Diabetologia и Obesity Facts.

Аббревиатуры: САР – контролируемый параметр затухания; CCR – хемоклинов рецептор; СК-18 – фрагменты цитокератина-18; EASD (European Association for the Study of Diabetes) – Европейская ассоциация по изучению диабета; EASL (European Association for the Study of the Liver) – Европейская ассоциация по изучению печени; EASO (European Association for the Study of Obesity) – Европейская ассоциация по изучению ожирения; ELF (enhanced liver fibrosis) – расширенная шкала фиброза печени; F – стадия фиброза; FIB-4 – индекс фиброза-4; FLI (fatty liver index) – индекс ожирения печени; HbA1c – гликированный гемоглобин; HOMA-IR (homeostasis model assessment of insulin-resistance) – модель оценки гомеостаза для выявления инсулинорезистентности, индекс инсулинорезистентности; NFS (NAFLD fibrosis score) – шкала фиброза при НАЖБП; NAS (NAFLD Activity Score) – шкала активности НАЖБП; PNHS (paediatric NAFLD histological score) – гистологическая шкала НАЖБП у детей; PNPLA3 – белок-3, содержащий домен папатино-подобной фосфолипазы; PPAR – рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом; SAF (steatosis, activity and fibrosis) – шкала стеатоза, активности и фиброза; TM6SF2 – трансмембранный 6-член надсемейства 2; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; ИМТ – индекс массы тела; ИР – инсулинорезистентность; КТ – компьютерная томография; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; МС – метаболический синдром; МРТ – магнитно-резонансная томография; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; НАЖГ – неалкогольный жировой гепатоз; НАСГ – неалкогольный стеатогепатит; НГН – нарушенная гликемия натощак; ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест; ПМРС – протонная магнитно-резонансная спектроскопия; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; УДХК – урсодезоксихолевая кислота; УЗИ – ультразвуковое исследование; ХБП – хроническая болезнь почек; ХС – холестерин.



Клинические рекомендации

Таблица 1. Система оценки качества доказательств, использованная в клинических рекомендациях EASL–EASD–EASO по НАЖБП (классификация GRADE представлена в адаптированном виде [8])

Качество доказательств	Комментарий	Степень
Высокое	Дальнейшие исследования вряд ли изменят существующее мнение в отношении оценки эффекта	A
Умеренное	Дальнейшие исследования могут значимо повлиять на существующее мнение в отношении оценки эффекта и даже изменить его	B
Низкое или очень низкое	Дальнейшие исследования скорее всего существенно повлияют на существующее мнение в отношении оценки эффекта и, вероятно, смогут изменить его. Оценка эффекта недостоверна	C

Сила рекомендаций	Комментарий	Степень
Сильные	Факторы, определяющие силу рекомендаций, включают качество доказательств, предполагаемые исходы, важные для пациента, и стоимость лечения	1
Слабые	Вариабельность предпочтений и значений или более выраженная неопределенность: слабая рекомендация наиболее вероятна Рекомендация дана с высокой степенью неопределенности; вероятны более высокая стоимость лечения и потребление излишних ресурсов	2

Таблица 2. Спектр НАЖБП и сопутствующие заболевания

Заболевание	Подклассы	Наиболее распространенные сопутствующие заболевания
НАЖБП*	<p>НАЖГ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Стеатоз • Стеатоз и незначительное лобулярное воспаление <p>НАСГ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ранняя стадия НАСГ: фиброз отсутствует или незначительный (F0–F1) фиброз • Фиброзная стадия НАСГ: значительный (≥F2) или выраженный (≥F3, мостовидный) фиброз • Цирроз на фоне НАСГ (F4) <p>Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК)^Δ</p>	<ul style="list-style-type: none"> ◦ АБП – алкогольная болезнь печени ◦ Лекарственная жировая болезнь печени ◦ Жировой гепатоз на фоне HCV-инфекции (генотип 3) ◦ Другие • Гемохроматоз • Аутоиммунный гепатит • Целиакия • Болезнь Вильсона–Коновалова • А-/гипобеталипопротеинемия, липоатрофия • Гипопитуитаризм, гипотиреоз • Голодание, парентеральное питание • Врожденные нарушения метаболизма (болезнь Вольмана [дефицит лизосомной кислой липазы])

* Первичная НАЖБП, ассоциируется с метаболическими факторами риска/компонентами метаболического синдрома:

1. Окружность талии ≥94/≥80 см у мужчин/женщин европеоидной расы.
2. Артериальное давление ≥130/85 мм рт.ст. или принимает гипотензивное лечение.
3. Уровень глюкозы натощак ≥100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или принимает лечение по поводу СД2.
4. Уровень триацилглицерола в сыворотке >150 мг/дл (>1,7 ммоль/л).
5. Уровень ХС ЛПВП <40/50 мг/дл у мужчин/женщин (<1,0/1,3 ммоль/л).

◦ Вторичная НАЖБП. Следует отметить, что первичная и вторичная НАЖБП могут присутствовать у одного и того же пациента одновременно. Также НАЖБП и АБП могут одновременно присутствовать у лиц с метаболическими факторами риска и избыточным употреблением алкоголя.

^Δ ГЦК может развиваться в отсутствие цирроза и гистологических признаков НАСГ, но при наличии метаболических факторов риска, которые позволяют предположить НАСГ с регрессом активного воспаления («затухающий» НАСГ).

для мужчин и 20 г в день для женщин) [1]. Употребление алкоголя в дозах, превышающих отмеченные, указывает уже на алкогольную болезнь печени. Связь между алкоголем и поражением печени зависит от нескольких кофакторов (вид алкогольного напитка, тип потребления алкоголя и время его воздействия, индивидуальная и генетическая предрасположенность), что делает определение простого порогового значения частично произвольным. В частности, умеренное количество алкоголя может спровоцировать развитие НАЖБП у пациентов с метаболическими факторами риска. Следует отметить, что общее влияние метаболических факторов риска на развитие стеатоза превышает влияние алкоголя у этих больных [3]. Для установления окончательного диагноза НАСГ следует выполнить биопсию печени.

Рекомендации

- Пациентов с ИР и/или метаболическими факторами риска (ожирение или метаболический синдром, МС) необходимо обследовать на НАЖБП, которую диагностируют на основе выявления избыточного жира в печени (A1)
- Пациентам со стеатозом необходим скрининг на предмет вторичных причин НАЖБП, в том числе тщательная оценка потребления алкоголя. Нужно всегда учитывать взаимодействие между умеренным потреблением алкоголя и метаболическими факторами в развитии болезни (A1)
- Рекомендуется идентифицировать другие хронические заболевания печени, сопутствующие НАЖБП, поскольку они создают основу для более серьезных повреждений печени (B1)

Распространенность и заболеваемость

НАЖБП – наиболее распространенное заболевание печени в западных странах. В зависимости от метода диагностики, возраста, пола и этнической принадлежности [4] его частота среди взрослого населения составляет от 17 до 46%. Это соответствует распространенности МС и его компонентов, которые также увеличивают риск развития тяжелой формы заболевания у взрослых и детей. НАЖБП встречается и у 7% лиц с нормальной массой тела [5], в основном у женщин молодого возраста с нормальным уровнем печеночных ферментов, у которых тем не менее болезнь печени может прогрессировать [6].

Заболеваемость НАЖБП оценивали редко. Она составляет 20–86 случаев на 1000 человеко-лет по уровню печеночных ферментов и/или данным ультразвукового исследования (УЗИ) и 34 на 1000 случаев в год по данным ПМРС [7].

Эффективность скрининга НАЖБП – вопрос спорный, поскольку прямые и косвенные затраты на скрининг достаточно высоки, а прогностическая значимость неинвазивных методов диагностики низкая, кроме того, следует учитывать осложнения биопсии печени при отсутствии эффективного лечения [8]. Тем не менее необходимо обследовать пациентов высокого риска (возраст >50 лет, сахарный диабет 2 типа, СД2, или МС) для выявления прогрессирующей формы НАЖБП (то есть НАСГ), особенно в сочетании с выраженным фиброзом. Дальнейший анализ эффективности затрат необходим для оценки широкого внедрения скрининговых программ. При этом, несмотря на возможность отягощенного семейного анамнеза, семейный

скрининг обычно не рекомендуется за исключением случаев на фоне наследственных заболеваний (например, дефицит лизосомной кислой липазы).

Рекомендации

- Всех пациентов со стеатозом необходимо обследовать на наличие проявлений МС независимо от уровня ферментов печени. Больным с постоянным повышенным уровнем ферментов следует проводить скрининг для выявления НАЖБП, поскольку она является основной причиной неожиданного повышения уровня печеночных ферментов (A1)
- В стандартный план обследования пациентов с ожирением или МС необходимо включать анализ ферментов печени и/или УЗИ для выявления НАЖБП. У пациентов высокого риска (возраст >50 лет, СД2, МС) целесообразно интенсивное выявление тяжелой формы заболевания – НАСГ, отягощенного фиброзом (A2)

Патогенез: образ жизни и гены

Высококалорийное питание, избыточное потребление (насыщенных) жиров, рафинированных углеводов, подслащенных сахаром напитков, высокое потребление фруктозы и западная диета [9] коррелируют с увеличением массы тела и ожирением, а в последнее время выявлена их связь с НАЖБП. Активное потребление фруктозы повышает риск развития НАСГ и выраженного фиброза, эта связь может быть не очевидной при избыточной калорийности пищи или при нездоровом и малоподвижном образе жизни [10], типичных для больных НАЖБП [11].

Рекомендации

- Нездоровый образ жизни – главная причина развития и прогрессирования НАЖБП, поэтому оценка режима питания и физической активности является важной частью комплексного скрининга заболевания (A1)

Удалось идентифицировать несколько генетических факторов развития и прогрессирования НАЖБП [12], но связь с заболеванием подтверждена только в меньшинстве случаев (дополнительная табл. 1). Наиболее характерная для НАЖБП ассоциация с геном *PNPLA3* первоначально выявлена в ходе полногеномных анализов ассоциаций и подтверждена у разных когорт и этнических групп как модификатор тяжести заболевания по всему гистологическому спектру [13,14]. Недавно сообщалось, что ген *TM6SF2* также является модификатором заболевания [15,16] и может найти клиническое применение в стратификации риска заболеваемости печени по сравнению с сердечно-сосудистой заболеваемостью.

Аллель rs738409 гена *PNPLA3* связан с восприимчивостью к НАЖБП и влияет на гистологическую картину и развитие фиброза у детей и подростков с ожирением [17]. Шкала оценки риска НАСГ с учетом четырех полиморфизмов была валидирована для применения у детей с ожирением и повышенным уровнем печеночных ферментов [18].

Рекомендации

- Носители аллеля I148M гена *PNPLA3* и аллеля E167K гена *TM6SF2* имеют более высокое содержание жира в печени и повышенный риск развития НАСГ. Эти генетические aberrации при НАЖБП не всегда ассоциируются с ИР. У некоторых пациентов, а также в рамках клинических исследований, возможно проведение генотипирования, но его регулярное проведение не рекомендовано (B2)

Биопсия печени

Биопсия печени имеет решающее значение в диагностике НАСГ, это единственный надежный способ отличить НАЖГ от НАСГ, несмотря на ограничения, связанные с погрешностью забора материала [19].

НАЖГ включает: а) стеатоз печени, б) стеатоз с лобулярным или портальным воспалением без баллонной дистрофии, в) стеатоз с баллонной дистрофией, но без воспаления [20]. Для установления диагноза НАСГ необходимо наличие стеатоза, баллонной дистрофии и лобулярного воспаления одновременно [20–22]. Возможны и другие гистологические изменения, но они не считаются необходимыми для постановки диагноза: портальное воспаление, полиморфноядерные инфильтраты, тельца Мэллори–Денка, апоптотические тельца, прозрачные вакуолизованные ядра, микровезикулярный стеатоз и мегамитохондрии. Перисинусоидальный фиброз также часто встречается, но не является частью диагностических критериев; что же касается термина «пограничный» НАСГ, то он не вполне ясен и его лучше не применять. Перспективный алгоритм FLIP улучшает согласованность наблюдений и четко определяет степень баллонной дистрофии [22]. Понятие «затухающий» (burned-out) НАСГ описывает регрессию тяжелой формы заболевания (стеатоз, воспаление или баллонная дистрофия) у пациентов с факторами риска МС.

Шкалу активности НАЖБП (NAFLD Activity Score; NAS) следует применять не для диагностики НАСГ, а для оценки тяжести заболевания, после установления диагноза на основании общей патологической картины. NAS коррелирует с уровнем аминотрансферазы и оценкой инсулинорезистентности по малой модели гомеостаза (НОМА-IR) [23], однако эти показатели имеют низкую прогностическую значимость [24]. Альтернативой с хорошей воспроизводимостью результатов является шкала стеатоза, активности и фиброза (steatosis, activity and fibrosis; SAF) [22], обеспечивающая более точное и полное описание. Стадии фиброза ранжируют согласно классификации Клейнера [21] (используется в упрощенном виде в шкале активности НАЖБП) [22].

Течение НАСГ у детей во многом схоже с таковым у взрослых, хотя распределение поражений может различаться. Портальное воспаление встречается часто, но оно может присутствовать и у взрослых с более тяжелой формой заболевания [25]. Баллонная дистрофия гепатоцитов и тельца Мэллори–Денка при НАСГ у детей встречаются спорадически, преобладает хроническое портальное воспаление [21]. На основании характерной гистологической картины была разработана специальная гистологическая шкала НАЖБП у детей – Paediatric NAFLD Histological Score, PNHS – для уточнения классификации детей с/без НАСГ [26].

Клинические рекомендации

Неинвазивные исследования

Неинвазивные маркеры способствуют тому, чтобы: 1) на уровне первичной медицинской помощи определить риск развития НАЖБП у лиц с высоким метаболическим риском; 2) на вторичном и третичном уровне медицинской помощи идентифицировать пациентов с более плохим прогнозом (например, тяжелый НАСГ); 3) оценить прогрессирование заболевания; 4) спрогнозировать ответ на терапевтические вмешательства. Достижение этих целей позволит снизить потребность в биопсии печени.

Стеатоз

Обоснование. При подозрении на НАЖБП (в качестве первичного или сопутствующего заболевания) необходимо подтверждать наличие стеатоза. Он также влияет на риск развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых событий и артериальной гипертензии. В клинической практике определение количества жира представляет интерес только как показатель эффективности лечения и поэтому обычно не рекомендуется.

У конкретных пациентов, особенно в высокоспециализированных медицинских центрах, стеатоз должен быть идентифицирован с помощью лучевой диагностики, предпочтительно методом УЗИ, наиболее доступным и дешевым по сравнению с «золотым стандартом», МРТ (дополнительная табл. 2). Однако при стеатозе <20% [27,28] или индексе массы тела (ИМТ) обследуемого >40 кг/м² [29] чувствительность УЗИ ограничена. Несмотря на то что многое зависит от опыта специалиста, УЗИ (или компьютерная томография [КТ], или МРТ) позволяет достоверно диагностировать стеатоз средней и тяжелой степени тяжести и предоставляет дополнительную информацию о гепатобилиарной системе и, следовательно, рекомендуется в качестве метода первой линии диагностики. Однако для крупномасштабного скрининга используют сывороточные биомаркеры, поскольку доступность и стоимость методов лучевой диагностики существенно влияют на целесообразность их применения (дополнительная табл. 3). Наиболее проверенными шкалами для оценки стеатоза являются индекс ожирения печени (fatty liver index; FLI), SteatoTest® и шкала содержания жира при НАЖБП (NAFLD liver fat score). Их внешняя валидность подтверждена в общей популяции и у лиц с ожирением 3-й степени, они позволяют с различной степенью точности прогнозировать исход и смертность, связанные с метаболическими, печеночными и сердечно-сосудистыми проявлениями. Эти показатели связаны с ИР и позволяют надежно прогнозировать наличие стеатоза, но не его тяжесть [30]. Другим методом лучевой диагностики стеатоза является контролируемый параметр затухания (controlled at tenuation parameter; CAP), однако он не позволяет четко определить гистологическую степень и его эффективность никогда не сравнивали с результатами ПМРС. Кроме того, результаты исследований этого метода в сравнении с УЗИ неоднозначны. Таким образом, для оценки эффективности этого метода необходимы дополнительные данные.

Рекомендации

- УЗИ – предпочтительный метод первой линии диагностики НАЖБП, поскольку оно обеспечивает дополнительную диагностическую информацию (A1)

- Когда методы лучевой диагностики недоступны или неосуществимы (например, в крупных эпидемиологических исследованиях), сывороточные биомаркеры и шкалы считаются приемлемой альтернативой для диагностики стеатоза (B2)
- Количественную оценку содержания жира в печени возможно получить только с помощью ПМРС. Этот метод полезен в клинических и экспериментальных исследованиях, но поскольку он довольно дорог, то не рекомендован в клинической практике (A1)

Стеатогепатит

Обоснование. Выявление НАСГ обеспечивает достоверную прогностическую информацию, указывает на повышенный риск прогрессирования фиброза, цирроза и, возможно, сопутствующей патологии печени (ГЦК) и служит обоснованием для более частого наблюдения и, возможно, более интенсивного лечения.

Клинические, биохимические и лучевые методы диагностики не позволяют дифференцировать НАСГ и стеатоз [31,32]. Фрагменты цитокератина-18 (СК-18), которые выделяются при гибели клеток (фрагменты М65) или апоптозе (фрагменты М30), имеют небольшую диагностическую ценность при НАСГ (чувствительность – 66%, специфичность – 82%) [33,34]. Уровень этих фрагментов изменяется при улучшении гистологических показателей, но не позволяет оценить гистологический ответ лучше, чем аланинаминотрансфераза (АЛТ) [35]. В настоящее время неинвазивные методы не позволяют достоверно диагностировать НАСГ.

Рекомендации

- Для установления диагноза НАСГ необходимо наличие стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов и лобулярного воспаления в биоптате печени (A1)

Фиброз печени

Обоснование. Фиброз – наиболее важный прогностический фактор при НАЖБП и коррелирует с исходами и смертностью, вызванными нарушениями функции печени [24]. Наличие выраженного фиброза означает, что пациенту необходимы тщательное обследование печени, включая биопсию, а также интенсивная терапия. Кроме того, необходимо регулярно контролировать прогрессирование фиброза.

Многие сывороточные маркеры обеспечивают приемлемый уровень диагностической точности – это подтверждается тем, что значение площади под ROC-кривой (area under the receiver operating characteristic curve; AUROC) составляет >0,8 (дополнительная табл. 3) [32]. Внешняя валидность шкалы фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score; NFS) и индекса фиброза-4 (fibrosis 4 calculator; FIB-4) достоверно подтверждена в различных этнических популяциях НАЖБП. NFS, FIB-4, расширенная шкала фиброза печени (Enhanced Liver Fibrosis; ELF) и FibroTest® прогнозируют общую и сердечно-сосудистую смертность, а также смертность, вызванную заболеваниями печени. Шкала NFS позволяет прогнозировать развитие диабета и летальность. Эти тесты более точны при различении выраженного (≥F3)

vs. невыраженного фиброза, но не значительного ($\geq F2$) или любого ($\geq F1$) фиброза vs. его отсутствия [36]. Важно отметить, что отрицательные прогностические значения при исключении выраженного фиброза выше, чем соответствующие положительные прогностические значения [36,37], поэтому можно уверенно использовать неинвазивные тесты как методы первой линии стратификации риска для исключения тяжелой формы заболевания. Тем не менее прогностические значения зависят от показателей распространенности, большинство исследований проведено в специализированных учреждениях, где выявление выраженного фиброза до проведения специфических инструментальных тестов наиболее вероятно.

Среди методов лучевой диагностики транзиторная эластография более достоверна при циррозе (F4), чем при выраженном фиброзе (F3). При эластографии частота ложноположительных результатов выше, чем ложноотрицательных, а отрицательное прогностическое значение превышает положительное прогностическое значение [38]. Следовательно, способность метода диагностировать мостовидный фиброз или цирроз недостаточна для клинического применения. Основной недостаток транзиторной эластографии – ненадежные результаты при высоком ИМТ и/или значительной толщине грудной складки. В большой неотобранной европейской серии обследований недостоверные результаты получены в 20% случаев [39], в основном у пациентов с НАЖБП в сочетании с ожирением [38]. У этих пациентов следует использовать зонд размера XL, чтобы уменьшить частоту недостоверных результатов, которая остается достаточно высокой (35%) [40].

Не существует согласованного мнения экспертов относительно пороговых значений или клинических стратегий, которые позволяли бы избежать биопсии печени [32]. На основании некоторых данных можно предположить, что сочетание эластографии и сывороточных маркеров позволяет добиться лучших результатов, чем использование одного метода [41]. Важно отметить, что для оценки корреляции изменения гистологической тяжести болезни и результатов неинвазивных методов обследования необходимы лонгитюдные исследования.

Рекомендации

- Биомаркеры и шкалы оценки фиброза, а также транзиторная эластография – общепринятые неинвазивные методы выявления пациентов с низким риском развития выраженного фиброза/цирроза печени (A2). Сочетание биомаркеров/шкал и показателей транзиторной эластографии обеспечивает дополнительную диагностическую эффективность и позволяет в ряде случаев избежать биопсии печени (B2)
- Мониторинг прогрессирования фиброза в клинической практике можно проводить с помощью комбинации биомаркеров/шкал и транзиторной эластографии, однако эффективность этого подхода требует подтверждения (C2)
- При выраженном фиброзе или циррозе печени эффективность сывороточных биомаркеров/шкал и/или эластографии недостаточна, диагноз необходимо подтверждать с помощью биопсии печени, учитывая клиническое состояние пациента (B2)
- У некоторых пациентов с высоким риском прогрессирования болезни мониторинг должен включать повторную биопсию печени через 5 лет периода наблюдения (C2)

Неинвазивные методы диагностики НАЖБП у детей

В рекомендациях Комитета по гепатологии Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов (European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition; ESPGHAN) приведены критерии диагностики НАЖБП у детей [42]. Подозрение на это заболевание всегда должно возникать при наличии ожирения у детей; при повышенной активности аминотрансферазы и гиперэхогенности печени необходимо дальнейшее обследование и исключение других причин заболевания печени. Из-за низкой чувствительности этих тестов у детей с избыточной массой тела/ожирением неинвазивные маркеры и методы визуализации являются первой ступенью диагностики [43].

Рекомендации

- У детей инструменты оценки фиброза, в том числе эластометрия, визуализация с усиленным акустическим импульсом (acoustic radiation force impulse; ARFI) и сывороточные биомаркеры дают возможность уменьшить количество биопсий (B2)

Распространенные метаболические нарушения, связанные с НАЖБП

НАЖБП тесно связана с нарушением поглощения глюкозы не только тканями печени, но и мышечной и жировой [44] и МС. Последний определяется при наличии любых трех из следующих пяти проявлений, связанных с ИР: нарушенная гликемия натощак (НГН) или СД2, гипертриглицеридемия, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), скорректированный по полу, увеличенная окружность талии, скорректированная по этнической принадлежности, и высокое артериальное давление [45]. Поскольку все компоненты МС коррелируют с содержанием жира в печени независимо от ИМТ, при наличии МС у любого пациента необходимо оценить риск развития НАЖБП и, наоборот, при НАЖБП следует оценить наличие компонентов МС.

Накопление триацилглицеролов в печени сопровождается нарушением энергетического обмена [46] и способности инсулина подавлять продукцию глюкозы и липопротеинов очень низкой плотности в печени [47], что приводит к гипергликемии, гипертриглицеридемии и гиперинсулинемии. У лиц, не страдающих диабетом, индекс НОМА-IR (уровень глюкозы натощак (ммоль/л) × инсулин (МЕ/мл) : 22,5) может служить в качестве суррогата ИР [48] и, следовательно, считается приемлемой альтернативой более дорогого и времязатратного динамического тестирования. Прогрессирование болезни печени коррелирует с продолжительностью или ухудшением метаболических нарушений, в том числе индекса НОМА-IR [49,50]. Однако достоверность индекса НОМА-IR зависит от способности секреции инсулина адаптироваться к ИР, что ставит под сомнение его эффективность при явном сахарном диабете. Кроме того, методы определения уровня инсулина существенно различаются и нет единого мнения относительно порогового значения, определяющего ИР по индексу НОМА-IR.

Клинические рекомендации

Рекомендации

- Индекс НОМА-IR обеспечивает суррогатную оценку ИР у лиц, не страдающих диабетом, его применение рекомендовано при условии определения соответствующих референтных значений (A1)
- НОМА-IR имеет ограниченное применение в диагностике НАЖБП у пациентов с метаболическими факторами риска. Он может подтвердить измененную чувствительность к инсулину, что способствует постановке диагноза НАЖБП на фоне ИР в сомнительных случаях (например, стеатоз, выявленный с помощью УЗИ при нормальной массе тела) (B2)
- В определенных случаях в период наблюдения НОМА-IR полезен для идентификации пациентов с риском развития НАСГ или прогрессирования фиброза. Улучшение показателя НОМА-IR при снижении массы тела свидетельствует об улучшении метаболических процессов, что может быть полезным при НАЖБП (C2)

Ожирение

ИМТ и окружность талии, которая служит показателем висцерального ожирения, свидетельствуют о наличии НАЖБП [51] и позволяют прогнозировать развитие тяжелой формы заболевания, особенно у пожилых [52]. У многих пациентов с криптогенным циррозом часто присутствуют метаболические факторы риска [53], что служит свидетельством того, что большинство случаев криптогенного цирроза – это «затухающий» НАСГ. Сопутствующие патологии, связанные с ожирением, – СД2, апноэ во сне [54], синдром поликистозных яичников и другие эндокринные нарушения (гипогонадизм) – также повышают распространенность и усугубляют тяжесть НАЖБП.

Важно отметить, что у пациентов с ИМТ <30 кг/м² (или даже <25 кг/м²), но с накоплением висцерального жира или дисфункциональной жировой тканью наблюдается НАЖБП с/без нарушения активности печеночных ферментов [44,55]. Термин «метаболически здоровые лица с ожирением» следует использовать с осторожностью, учитывая, что у них экспрессия гена может соответствовать таковой у тучных пациентов с метаболическими нарушениями, и у некоторых отмечаются изменения печеночных проб и неблагоприятный исход при лонгитюдном исследовании [56,57].

Рекомендации

- При ожирении, которое считается основным фенотипом и фактором риска НАЖБП, обусловленным ИР, а также увеличивает риск развития тяжелой формы заболевания, показано наблюдение (A1)
- У большинства пациентов с НАЖБП при нормальной массе тела наблюдаются ИР и изменение распределения жира в организме, хотя в этих случаях метаболические нарушения менее выражены, чем при НАЖБП с ожирением. Тем не менее таким пациентам требуется наблюдение, поскольку заболевание может прогрессировать (B2)

Сахарный диабет

Пациенты с СД2 инсулинорезистентны, часто страдают ожирением, имеют дислипидемию и повышенную активность печеночных ферментов [58], для них характерна тенденция к накоплению жира в печени независимо от ИМТ [59,60]. Распространенность НАЖБП наиболее высока среди лиц с риском развития СД2, то есть при уровне гликированного гемоглобина [HbA1c] – 5,7–6,4% (38,8–46,4 ммоль/моль), НГН (уровень глюкозы натощак) – 100–125 мг/дл [5,55–6,94 ммоль/л] и/или нарушении толерантности к глюкозе (НТГ; глюкоза: 140–199 мг/дл [7,77–11,04 ммоль/л] через 2 ч после перорального глюкозотолерантного теста [ПГТТ] с 75 г глюкозы). СД2 и риск диабета тесно связаны с тяжестью НАЖБП и способствуют развитию НАСГ, выраженного фиброза и ГЦК [4,61] независимо от уровня печеночных ферментов [6]. С другой стороны, НАЖБП, выявленная при УЗИ, ассоциируется с 2–5-кратным риском развития СД2 (с учетом образа жизни и метаболических факторов) [62]. Поэтому у лиц с повышенным риском развития диабета следует проводить ПГТТ с 75 г глюкозы [63,64].

Инсулиноterapia обуславливает накопление жира в организме, но не способствует развитию или усугублению НАЖБП при СД [65,66]. Хотя быстрая инфузия инсулина дозозависимо увеличивает содержание жира в печени при СД2 [67], длительная инсулиноterapia улучшает ИР жировой ткани и, следовательно, снижает уровень неэстерифицированных жирных кислот и содержание жира в печени.

Рекомендации

- У лиц с НАЖБП необходимо проводить скрининг на СД по уровню глюкозы крови натощак или в случайной пробе или HbA1c и по возможности с помощью ПГТТ с 75 г глюкозы в группах высокого риска (B1)
- Пациентов с СД2 необходимо обследовать на наличие НАЖБП вне зависимости от уровня печеночных ферментов, поскольку у них высок риск прогрессирования заболевания (A2)

Диагностический алгоритм и наблюдение

У пациентов со случайно выявленным стеатозом необходимо подробно изучить семейный и личный анамнез патологии, связанной с НАЖБП, и исключить вторичные причины стеатоза. Анализ метаболических показателей должен включать тщательную оценку всех компонентов МС [63]. Также при ожирении/СД2 или случайно выявленном повышении печеночных ферментов у пациентов с метаболическими факторами риска следует проводить неинвазивный скрининг для выявления стеатоза, НАСГ и фиброза (табл. 3).

У каждого пациента с НАЖБП важно оценить суррогатные маркеры фиброза (NFS, FIB-4, ELF или FibroTest), чтобы исключить выраженный фиброз ($\geq F2$), и если такой возможности нет, следует направить пациента в специализированную клинику для выполнения транзитной эластографии. Если выраженный фиброз выявлен, то окончательно диагноз устанавливается с помощью биопсии печени (рис. 1). Всех пациентов с СД или высоким его риском следует направить в центр по лечению диабета. Пациентов с повышенным риском СД необходимо включить в структурированную программу модификации образа жизни. Пациентов с ожирением рекомендовано включить

Таблица 3. Протокол комплексной оценки пациентов с подозрением на НАЖБП

Уровень	Параметр
Начальный	1. Употребление алкоголя: <20 г в сутки (женщины), <30 г в сутки (мужчины)
	2. Личный и семейный анамнез СД, артериальной гипертензии и ССЗ
	3. ИМТ, окружность талии, изменение массы тела
	4. HBV/HCV-инфекция
	5. Применение препаратов, связанных со стеатозом, в анамнезе
	6. Печеночные ферменты (АСТ и АЛТ [гамма-глутамилтранспептидаза])
	7. Уровень гликемии натощак, HbA1c, ПГТТ, уровень инсулина натощак [НОМА-IR]
	8. Общий анализ крови
	9. Уровень общего холестерина, ЛПВП, триацилглицерола, мочевой кислоты в сыворотке
	10. УЗИ (при повышенном уровне ферментов печени)
Расширенный*	1. Ферритин и насыщение трансферрина
	2. Обследование на целиакию, заболевания щитовидной железы, синдром поликистозных яичников
	3. Обследование на редкие заболевания печени (болезнь Вильсона–Коновалова, аутоиммунный гепатит, дефицит альфа-1-антитрипсина)

в структурированную программу снижения массы тела и/или направить к специалисту соответствующего профиля. Наконец, всем пациентам необходимо проводить тщательное обследование сердечно-сосудистой системы.

Оптимальный план ведения пациентов с НАЖБП пока не определен. Необходимо учитывать не только риск прогрессирования заболевания печени и сопутствующих метаболических нарушений, но и экономические аспекты. Мониторинг должен включать рутинный биохимический анализ, оценку сопутствующих патологий и неинвазивную оценку фиброза. У пациентов с НАЖБП без ухудшения метаболических факторов риска мониторинг рекомендуется проводить каждые 2-3 года. У пациентов с НАСГ и/или фиброзом – ежегодно, а у больных с НАСГ/циррозом – каждые 6 мес. Биопсию печени можно повторить по показаниям через 5 лет.

Естественное течение заболевания и осложнения

Прогрессирование болезни

В общем, НАЖБП медленно прогрессирует как у взрослых, так и у детей, но фиброз быстро прогрессирует в 20% случаев [68]. Скорость его прогрессирования соответствует одной стадии каждые 14 лет при НАЖБП и каждые 7 лет при НАСГ и удваивается при артериальной гипертензии [68]. Стандартизованный показатель смертности у больных НАСГ превышает аналогичный показатель в общей популяции [69], и болезнь печени остается третьей из наиболее распространенных причин смерти после сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и рака. НАЖБП, выявленная при УЗИ, не ассоциируется с повышенной смертностью [70], вероятно потому, что НАСГ и фиброз редко развиваются на фоне одного стеатоза [49,50].

Клинические рекомендации

Рекомендации

- Пациентов с НАСГ и фиброзом, связанным с гипертонией, следует наблюдать более пристально в связи с повышенным риском прогрессирования заболевания (В1)

НАЖБП у детей вызывает беспокойство из-за возможности развития тяжелых осложнений со стороны печени в более старшем возрасте [8]. Цирроз на фоне НАСГ был зарегистрирован у детей в возрасте 8 лет [71].

Сердечно-сосудистое заболевание

Распространенность и заболеваемость ССЗ при НАЖБП более высокая, чем в группах контроля, что обусловлено связью между НАЖБП и компонентами МС [72,73] (дополнительная табл. 4). ССЗ является более распространенной причиной смерти, чем болезнь печени при НАЖБП [73]. В большинстве исследований показано, что биохимические маркеры атеросклероза (низкий уровень ЛПВП, высокий уровень триацилглицерола) или воспаления (уровень высокочувствительного С-реактивного белка, СРБ), а также повышенные уровни прокоагулянтных/протромботических факторов встречаются чаще у пациентов с НАЖБП, чем у лиц без стеатоза [73]. Предатерогенные повреждения – увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, кальцификации коронарных артерий, брюшной аорты и аортального клапана, дисфункция эндотелия, а также



Рисунок 1. Диагностическая блок-схема для оценки и мониторинга тяжести заболевания у пациентов с подозрением на НАЖБП и метаболическими факторами риска.

¹Биомаркеры стеатоза: индекс ожирения печени (FLI), SteatoTest, шкала содержания жира при НАЖБП (см. таблицы). ²Печеночные пробы: АЛТ, АСТ, ГГТ (гамма-глутамилтранспептидаза). ³Любое повышение активности АЛТ, АСТ или ГГТ. ⁴Сывороточные маркеры фиброза: шкала фиброза при НАЖБП (NFS), FIB-4, коммерческие тесты (FibroTest, FibroMeter, ELF). ⁵Низкий риск: нет фиброза или фиброз легкой степени тяжести. Средний/высокий риск: значительный фиброз или цирроз (см. таблицы).

Клинические рекомендации

структурные и функциональные изменения артериальной стенки – более распространены при НАЖБП и в некоторых исследованиях коррелируют с гистологической тяжестью. Были отмечены и другие нарушения: эхокардиографические изменения, изменения на ЭКГ и нарушение энергетического обмена в сердце [74]. Они в значительной степени не зависят от традиционных факторов риска, длительности СД, гликемического контроля, медикаментозного лечения и компонентов МС. В общей популяции стеатоз, выявленный при УЗИ, и его суррогатные маркеры (например, показатель FLI) ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности в долгосрочной перспективе [75], и этот риск возрастает при НАСГ и выраженном фиброзе [73].

Считается, что выявление ССЗ при НАЖБП необходимо независимо от наличия традиционных факторов риска. С другой стороны, рекомендовано проводить скрининг НАЖБП у лиц с высоким риском ССЗ. Проспективно удалось установить связь между уровнем ГГТ в сыворотке крови и сердечно-сосудистой заболеваемостью, однако этого недостаточно для разработки протоколов наблюдения. Следует отметить, что ССЗ и метаболические факторы риска также были зарегистрированы у подростков и детей с НАЖБП [76].

Рекомендации

- Сердечно-сосудистые осложнения часто определяют исход НАЖБП, всем пациентам необходимо проводить скрининг сердечно-сосудистых патологий или по крайней мере подробную оценку факторов риска (A1)

Гепатоцеллюлярная карцинома

Крупномасштабные эпидемиологические исследования неоднократно показывали связь ожирения и СД2 с риском развития ГЦК, зарегистрированным в том числе при НАЖБП/криптогенном циррозе. Общая заболеваемость ГЦК, связанной с НАЖБП (>10 раз выше при СД2 и ожирении), варьирует в зависимости от исследуемой популяции (популяционные исследования естественного течения vs. когортных исследований на базе клиники у пациентов с/без фиброза или цирроза) от 7,6% в течение 5 лет у лиц с выраженным фиброзом или циррозом до 0,25% в большой популяции со сроком наблюдения 5,6 года [77].

На момент постановки диагноза возраст пациентов с ГЦК на фоне НАЖБП выше, чем у пациентов с ГЦК без НАЖБП, они имеют более высокую частоту внепеченочных патологий, но более низкую распространенность цирроза (только 2/3 случаев) (дополнительная табл. 5). Однако ГЦК на фоне НАЖБП диагностируют на более поздних стадиях из-за менее эффективного систематического наблюдения, и в этих случаях проводится менее интенсивное лечение. Данные о выживаемости противоречивы. В настоящее время НАЖБП является вторым ведущим показателем к трансплантации печени при ГЦК в США [78].

Систематическое наблюдение в основном неосуществимо из-за большого количества случаев НАЖБП с риском развития ГЦК. Полиморфизм C>G аллеля rs738409 гена *PNPLA3* связан с повышенным риском развития ГЦК и может обеспечить стратификацию риска для индивидуального наблюдения пациентов с ГЦК при НАЖБП, но это экономически не эффективно (дополнительная табл. 1).

Рекомендации

- НАЖБП является фактором риска развития ГЦК, которую регистрируют и на предциррозной стадии, наличие полиморфизма *PNPLA3* rs738409 C>G создает дополнительный риск, однако в настоящее время невозможно дать рекомендации по плану наблюдения и его экономической эффективности (B1)

Сопутствующие заболевания других органов

Хроническая болезнь почек (ХБП) встречается у 20–50% пациентов с НАЖБП, особенно при НАСГ, подтвержденном биопсией [79]. НАЖБП, выявленная при УЗИ, несет 1,5–2-кратный скорректированный риск развития ХБП при СД 1 типа [80].

Установлена связь НАЖБП с колоректальным раком [81], метаболическими заболеваниями костей (дефицит витамина D, остеопороз) [62,82] и редкими метаболическими заболеваниями (липодистрофии, болезни накопления гликогена).

Лечение

Обоснование. Успешное лечение НАСГ должно улучшить клинический исход, то есть снизить смертность, связанную с НАЖБП, и развитие цирроза или ГЦК. Гистологическое улучшение при НАСГ принято в качестве суррогатной конечной точки, особенно в клинических исследованиях. Доступно всего лишь несколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) надлежащего дизайна, где основным исходом было улучшение/регресс некровоспалительного процесса и/или фиброза печени [83–105] (табл. 4).

Изменение питания и образа жизни

Обоснование. Эпидемиологические данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между нездоровым образом жизни и НАЖБП [106], поэтому коррекция образа жизни необходима всем пациентам (табл. 5). Следует отметить, что ежедневного употребления до 30 г (мужчины) или 20 г (женщины) алкоголя недостаточно, чтобы вызвать алкогольный стеатоз, в таких дозах алкоголь даже обладает протективным воздействием в отношении фиброза в сравнении с полным отказом от него.

Относительно небольшое снижение массы тела способствует снижению содержания жира в печени и помогает преодолеть ИР [119]. В ходе одного экспериментального РКИ по применению когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) установлено более выраженное снижение массы тела и снижение оценки по шкале NAS ($p = 0,05$), а также более частый регресс НАСГ вследствие изменения образа жизни [93]. В апостериорном анализе снижение массы тела на $\geq 7\%$ ассоциировано с гистологическим улучшением. По данным неконтролируемого 12-месячного исследования с 261 парной биопсией, умеренное снижение массы тела на фоне изменения образа жизни коррелирует с уменьшением выраженности НАСГ (25% общего числа случаев) без прогрессирования фиброза [120].

Необходимо применять индивидуальный подход, сочетающий диету и постепенное увеличение аэробной/силовой нагрузки [121]. Данные о долгосрочном влиянии этого подхода на естественное течение НАЖБП отсутствуют.

Таблица 4. Рандомизированные контролируемые исследования с гистологическими результатами при НАЖБП

Автор, год [ссылка]	Лечение	Длительность	Значимые результаты	Комментарий
Lindor, 2004 [83]	УДХК 13–15 мг/кг, 70; плацебо, 74	2 года	Изменения стеатоза, воспаления и фиброза не отличаются между группами	Биопсии за период наблюдения: УДХК, 50; плацебо, 57. Межгрупповых отличий в отношении нежелательных явлений не отмечено
Bugianesi, 2005 [84]	MET 2 г, 55; вит. Е, 28; диета, 27	12 месяцев	В ходе наблюдения зарегистрировано снижение содержания жира, фиброза и некротического процесса в группе MET	Контрольную группу составили пациенты, получавшие вит. Е и находившиеся на диете. Биопсия проведена только при неэффективности метформина
Belfort, 2006 [85]	PIO 45 мг, 29; консультирование, 25	6 месяцев	Улучшение биохимических и гистологических показателей (включая фиброз)	4 пациента в группе PIO и 3 в группе консультирования потеряны для наблюдения
Zelber-Sagi, 2006 [86]	ORL 120 мг x 3, 21; плацебо, 23 (биопсия, 40)	6 месяцев	Более выраженные снижение веса и регресс стеатоза в группе ORL. Воздействие на фиброз отсутствует	Только у 11 пациентов в каждой группе проведена биопсия за период наблюдения
Dufour, 2006 [87]	УДХК 12–15 мг + вит. Е 400 МЕ, 15; УДХК + плацебо, 18; плацебо + плацебо, 15	2 года	Улучшение композитного гистологического индекса при комбинированной терапии. Воздействие на фиброз отсутствует	32 пациентам в конце лечения потребовалась биопсия
Ratziu, 2008 [88] исследование FLIRT	RSG 8 мг, 32; плацебо, 31	12 месяцев	Улучшение стеатоза, различия по фиброзу и некротическому процессу отсутствуют	10 пациентов потеряны для наблюдения (RSG, 7; плацебо, 3); увеличение массы тела в качестве побочного эффекта лечения
Aithal, 2008 [89]	PIO 30 мг, 37; плацебо, 37	12 месяцев	Улучшение гистологических показателей (поражение печени и фиброз)	13 пациентов преждевременно завершили исследование; различия увеличения массы тела, 3 кг при PIO
Haukeland, 2009 [90]	MET 2,5–3 г, 24; контроль, 24	6 месяцев	Не отмечалось различий по стеатозу, выявленному при КТ, биохимическим и гистологическим показателям	Анализ в популяции пациентов без нарушений протокола; 4 пациента в группе MET выбыли из исследования
Harrison, 2009 [91]	Вит. Е 800 МЕ + ORL 120 мг x 3, 25; вит. Е, 25	36 недель	Аналогичное улучшение стеатоза, воспаления и оценки по шкалам активности	Только 41 пациенту в период наблюдения потребовалась биопсия. Снижение массы тела на ≥9% связано с улучшением гистологических показателей независимо от лечения
Shields, 2009 [92]	MET 0,5–1 г, 9; консультирование, 10	12 месяцев	Не отмечалось различий по биохимическим и гистологическим показателям	Анализ в популяции пациентов без нарушений протокола, 3 пациента в группе консультирования выбыли из исследования
Promrat, 2010 [93]	КПТ, 21; контроль, 10	48 недель	Снижение содержания жира и показателя шкалы NAS	КПТ применяли с целью снижения массы тела на 7–10%. Результаты обусловлены снижением массы тела
Ratziu, 2010 [94] исследование FLIRT 2	RSG, 53 (RSG–RSG, 25; плацебо–RSG, 28)	24 месяца	Улучшение гистологических показателей после 1 года не зафиксировано	2-й этап исследования [88]. Только 40 пациентов остались под наблюдением (RSG–RSG, 18; плацебо–RSG, 22)
Sanyal, 2010 [95] исследование PIVENS	НАСГ (нет СД2). PIO 30 мг, 87; вит. Е, 84; плацебо, 83	96 недель	Вит. Е лучше, чем плацебо, но не лучше, чем PIO. Оба препарата лучше, чем плацебо, при стеатозе и лобулярном воспалении, но не при фиброзе	В группе PIO основная цель не достигнута, но вит. Е был более эффективным в сравнении с плацебо по шкале НАСГ. Увеличение массы тела – побочный эффект PIO
Leuschner, 2010 [96]	УДХК 23–28 мг/кг, 95; плацебо, 91	18 месяцев	УДХК лучше, чем плацебо, только при лобулярном воспалении	Оценка по шкале NAS доступна в 69 (УДХК) и 68 (плацебо) случаях
Zein, 2011 [97]	PTX 400 мг x 3, 26; плацебо, 29	12 месяцев	PTX эффективнее плацебо в отношении показателя NAS. Уменьшение выраженности фиброза (незначительное) в группе PTX	3 случая выбывания в обеих группах; не отмечалось различий по вторичным исходам (печеночные ферменты, апоптоз, цитокины)
Lavine, 2011 [98] исследование TONIC	Исследование у детей, вит. Е 800 МЕ, 57; MET 1 г, 57; плацебо, 58	96 недель	Улучшение показателя шкалы NAS во всех группах. В сравнении с плацебо уровень аминотрансфераз не улучшался на фоне вит. Е или MET	Улучшение гистологических показателей было всего лишь вторичным исходом
Neuschwander-Tetri, 2015 [99] исследование FLINT	OK 25 мг, 141; плацебо, 142 Исследование прекращено в связи с преимуществом препарата: OK, 102; PL, 98	72 недель	Прекращено досрочно в связи с высокой эффективностью: улучшение гистологических показателей (стеатоз, лобулярное воспаление, баллонная дистрофия, фиброз) у 45% OK vs. 21% плацебо	Повышение уровня ЛПНП и более частое развитие зуда у 23% пациентов группы OK (иногда интенсивный, широко распространенный и/или ограничивающий повседневную активность)
Valenti, 2014 [100]	НАСГ с высоким уровнем ферритина или железа. Флеботомия + изменение образа жизни, 21; изменение образа жизни, 17	2 года	Значительное улучшение показателя шкалы NAS (первичный исход). В качестве вторичного исхода оценивали гистологические показатели	Только 19 пациентам в период наблюдения потребовалась биопсия
Takeshita, 2014 [101]	EZE 10 мг/сут, 17; плацебо, 15	6 месяцев	Прекращено досрочно в связи с нежелательными явлениями на фоне EZE (повышение HbA1c). Незначительное улучшение стадии НАЖБП и баллонной дистрофии	Только 16 пациентов в группе EZE и 12 в группе плацебо проходили гистологическое наблюдение (вторичный исход). Липидный профиль и экспрессия генов указывают на нарушение окисления длинноцепочечных жирных кислот
Sanyal, 2014 [102]	EPA–E 1,8 г, 82; EPA–E 2,7 г, 86; плацебо, 75	12 месяцев	В 3 группах 40%, 37% и 35,9% пациентов достигли основной конечной точки (≤3 балла по шкале NAS, без ухудшения фиброза)	Отсутствие значительного влияния на печеночные ферменты, инсулинорезистентность, адипонектин, цитокератин-18, высокочувствительный С-реактивный белок, гиалуроновую кислоту
Loomba, 2015 [103] исследование MOZART	EZE 10 мг, 25; плацебо, 25	24 недели	EZE не продемонстрировал лучшей эффективности в сравнении с плацебо в отношении жира в печени	Не отмечалось различий по гистологическим показателям или жесткости печени на MPT (вторичный исход)
Argo, 2015 [104]	n-3 PUFA 3 г, 17; плацебо, 17	1 год	ПНЖК оказались не эффективнее плацебо в отношении снижения показателя NAS на ≥2 балла без прогрессирования фиброза	Прием ПНЖК обусловил снижение содержания жира в печени (определено несколькими методами), независимо от снижения массы тела
Armstrong, 2015 [105] программа LEAN	LIRA 1,8 мг, 26; плацебо, 26	48 недель (с продлением до 72)	LIRA привел к значительному улучшению показателя НАСГ (39% vs. 9% в группе плацебо)	Отмечался регресс НАСГ без ухудшения фиброза (первичный исход, биопсия выполнена у 23+22 пациента в период наблюдения)

Вит. Е – витамин Е; MPT – магнитно-резонансная томография; КПТ – когнитивно-поведенческая терапия; ЭПК – эйкозапентаеновая кислота; EZE – эзетимиб; HbA1c – гликированный гемоглобин; LIRA – лираглутид; MET – метформин; NAS (NAFLD activity score) – шкала активности НАЖБП; OK – обетихоловая кислота; ORL – орлистат; PIO – пиоглинтан; PTX – пентоксифиллин; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; RSG – росиглинтан; УДХК – урсодезоксихолевая кислота.

Клинические рекомендации

Клинические рекомендации

Таблица 5. Образ жизни и его элементы как комплексный подход к лечению НАЖБП

Область	Предлагаемое вмешательство	Соответствующая литература
Ограничение энергетической ценности рациона	<ul style="list-style-type: none"> Создать энергетический дефицит на 500–1000 ккал, чтобы вызвать снижение массы тела на 500–1000 г в неделю Целевое снижение массы тела на 7–10% Длительное соблюдение режима, сочетающего физическую активность в соответствии с принципами когнитивно-поведенческой терапии 	<p>Ограничение калорий приводит к снижению массы тела и содержания жира в печени независимо от состава макроэлементов рациона [107]</p> <p>12-месячная интенсивная программа изменения образа жизни со снижением массы тела на 8% в среднем приводит к значительному уменьшению стеатоза печени [108]</p> <p>Содержание жира в печени повышается вместе с повторным повышением общего жира в организме, но большинство положительных метаболических эффектов сохраняется, и прогрессирование СД2 замедляется [109]</p>
Состав макроэлементов	<ul style="list-style-type: none"> Соблюдение диеты с низким/умеренным содержанием жиров и умеренным/высоким содержанием углеводов Низкоуглеводные кетогенные диеты или высокобелковые диеты 	<p>Соблюдение средиземноморской диеты снизило содержание жира в печени по данным ПМРС по сравнению с низкожировой/высокоуглеводной диетой в перекрестном сравнении [110, 111]</p>
Потребление фруктозы	<ul style="list-style-type: none"> Избегать употребления напитков и продуктов питания, содержащих фруктозу 	<p>В общей популяции выявлена ассоциация между высоким потреблением фруктозы и НАЖБП [9]</p>
Потребление алкоголя	<ul style="list-style-type: none"> Потребление алкоголя в объеме, превышающем порог риска, запрещено (30 г у мужчин; 20 г у женщин) 	<p>В эпидемиологических исследованиях умеренное употребление алкоголя (а именно вина) ниже порога риска связано с более низкой распространенностью НАЖБП, НАСГ и фиброза по данным гистологии [112–114]. При циррозе, обусловленном НАСГ, для снижения риска развития ГЦК необходим полный отказ от алкоголя [115]</p>
Потребление кофе	<ul style="list-style-type: none"> Ограничения, связанные с печенью, отсутствуют 	<p>Обладает защитным эффектом при НАЖБП, как и при заболеваниях печени другой этиологии, снижая тяжесть гистологических поражений и улучшая исход, связанный с патологией печени [116]</p>
Упражнения/физическая активность	<ul style="list-style-type: none"> Предпочтительный режим – 150–200 мин аэробных упражнений в неделю за 3–5 сеансов (быстрая ходьба, тренировка на стационарном велосипеде) Силовые тренировки также эффективны и способствуют выносливости костно-мышечной системы, воздействуют на метаболические факторы риска Частая усталость, способствующая гиподинамии, и дневная сонливость обуславливают нарушения спортивного режима 	<p>При физической активности полностью соблюдается принцип доза–эффект. Особенно полезны энергичные упражнения (бег предпочтительнее быстрой ходьбы), в том числе при НАСГ и фиброзе [110,117,118].</p> <p>Однако физическая активность любого уровня (или увеличение активности в сравнении с предыдущим уровнем) лучше, чем гиподинамия</p>

Клинические
рекомендации

Рекомендации

- При НАЖБП целесообразно использовать структурированные программы, направленные на изменение образа жизни в плане здорового питания и привычной физической активности (С2)
- Пациентам без НАСГ или фиброза рекомендованы только здоровое питание и физическая активность без фармакотерапии (В2)
- У пациентов с НАЖБП и избыточной массой тела/ожирением ее снижение на 7–10% – цель большинства программ по изменению образа жизни, что приводит к нормализации уровня печеночных ферментов и гистологических показателей (В1)
- Диетические рекомендации должны включать ограничение энергетической ценности рациона и исключение консервированных пищевых продуктов, а также продуктов и напитков с высоким содержанием фруктозы.
- Состав макроэлементов следует скорректировать в соответствии со средиземноморской диетой (В1)
- Аэробные упражнения и силовые тренировки эффективно снижают содержание жира в печени. Упражнения подбирают индивидуально с учетом предпочтений пациента, чтобы повысить его приверженность (В2)

Фармакотерапия

Обоснование. Лекарственную терапию обычно назначают при прогрессирующем НАСГ (мостовидный фиброз и цирроз), а также на ранней стадии НАСГ с повышенным риском прогрессирования фиброза (возраст >50 лет; СД, МС, повышение АЛТ [122]) или при НАСГ с выраженной некровоспалительной активностью [123]. В настоящее время ни один препарат не был оценен в исследовании III фазы или одобрен регулирующими органами для лечения НАСГ. Таким образом, невозможно рекомендовать определенное лечение, а все препараты применяются по незапатентованным показаниям (см. обзоры [124–126], табл. 4). Безопасность и переносимость лекарственной терапии – необходимые условия при сопутствующих патологиях, связанных с НАСГ, и полипрагмазии, которая считается потенциальным источником лекарственных взаимодействий.

Препараты, повышающие чувствительность к инсулину

Данных о гистологической эффективности метформина при НАСГ [84,90,92] на сегодняшний день недостаточно. Метформин слабо воздействует на содержание жира в печени, поскольку не способен восстанавливать уровень сыровоточного адипонектина в краткосрочном периоде [127]. Некоторые доклинические данные подтверждают противоопухолевую активность метформина при раке печени [128], однако снижение частоты ГЦК выявлено лишь в ретроспективных исследованиях [129] и не может служить основой для разработки достоверных рекомендаций.

Тиазолидиндионы – это агонисты гамма-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR-γ), которые имеют свойства инсулиносенситайзера. В исследовании PIVENS сравнивали низкую дозу пиоглитазона vs. витамина Е vs. плацебо в течение 2 лет у пациентов без явного сахарного диабета. Пиоглитазон улучшил все гистологические показатели (за исключением фиброза) и в сравнении с плацебо чаще приводил к регрессу НАСГ [95]. Гистологический эффект наблюдался вместе с улучшением уровня АЛТ и частичной коррекцией ИР. Аналогичные результаты были получены в двух меньших и более коротких РКИ [85,89]. Длительная терапия (до 2 лет) росиглитазоном не привела к дальнейшему улучшению гистологических показателей [88,94], хотя длительное применение пиоглитазона официально не оценивали. Побочные эффекты глитазонов вызывают беспокойство: увеличение массы тела, переломы костей у женщин и, реже, хроническая сердечная недостаточность. Несмотря на профиль безопасности и переносимости, пиоглитазон можно использовать у некоторых пациентов с НАСГ, особенно при СД2, – применение препарата при этом заболевании одобрено.

Инкретиномиметики, которые влияют на взаимодействие глюкозы-инсулина, показали положительные результаты в до-регистрационных исследованиях по оценке печеночных ферментов [130]. В ходе небольшого экспериментального исследования по применению ежедневных инъекций лираглутида достигнута гистологическая ремиссия НАСГ без ухудшения фиброза [105].

Антиоксиданты, цитопротекторные и гиполипидемические препараты

В исследовании PIVENS применение витамина Е (800 МЕ в сутки) позволило снизить выраженность стеатоза, воспаления и баллонной дистрофии и стимулировать регресс НАСГ у 36% пациентов (21% в группе плацебо) [95]. Снижение активности АЛТ коррелирует с гистологическим улучшением, а при отсутствии гистологического ответа снижения АЛТ не отмечается [131]. В исследовании TONIC у детей [98] на фоне применения витамина Е не отмечено снижения уровня аминотрансфераз, активности стеатоза и воспаления, но наблюдается уменьшение выраженности баллонной дистрофии и удвоение скорости разрешения НАСГ по сравнению с плацебо. Эти результаты расходятся с результатами предыдущих исследований, в основном отрицательными как у взрослых, так и у детей. Вызывает сомнения долгосрочная безопасность витамина Е, поскольку отмечается увеличение общей смертности [132], частоты геморрагического инсульта [133] и рака простаты у мужчин старше 50 лет [134]. Витамин Е возможно использовать у пациентов с НАСГ при отсутствии цирроза и СД, однако дать определенные рекомендации пока не представляется возможным: необходимы дальнейшие исследования.

Урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) изучали в нескольких РКИ в различных дозах и при наблюдении до 2 лет, однако отмечалось улучшение всего лишь некоторых биохимических показателей без гистологического улучшения [83,87,96].

Обетихоловая кислота (ОК) – синтетический агонист фарнезид-х-рецепторов, способствующий преодолению ИР при СД2 [135]. В исследовании IIb фазы FLINT 72-недельный курс лечения ОК у пациентов с НАСГ и без цирроза снизил выраженность НАСГ и фиброз [99]. Основными проблемами, связанными с безопасностью и переносимостью, были повышение уровня ЛПНП и зуд.

Предварительные данные небольших или неконтролируемых исследований позволяют предположить, что омега-3 поли-

ненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) могут уменьшить содержание жира в печени [136], но результаты двух исследований по оценке влияния ПНЖК на гистологический исход были отрицательными [102,104]. Имеющиеся данные об эффективности пентоксифиллина и орлистата ограничены или неокончательны [86,91,97]. Кроме того, данных о гиполипидемических препаратах недостаточно; результаты недавних исследований по оценке эзетимиба были отрицательными [101,103], а статины недостаточно изучены. Их применение при НАЖБП безопасно, не сопровождается повышенным риском гепатотоксичности и даже может значительно снизить уровень аминотрансфераз [137].

Новые перспективные препараты с противовоспалительными, антифиброзными и инсулин-сенситизирующими свойствами (двойные агонисты PPAR-α/γ, двойные антагонисты хемокиновых рецепторов [CCR]2/CCR5 и конъюгаты жирных кислот/желчных кислот) и антифиброзные препараты (антилизилоксидазаподобные [анти-LOXL2] моноклональные антитела) также проходят РКИ поздних фаз по лечению НАСГ.

Рекомендации

- Пациентам с НАСГ, особенно при выраженном фиброзе (стадия F2 и выше), требуется медикаментозное лечение. Пациентам с менее тяжелым течением заболевания, но с высоким риском его прогрессирования (при СД, МС, устойчивым повышении уровня АЛТ, выраженном некровоспалительном процессе) также показана профилактическая терапия (B1)
- В лечении НАСГ можно использовать пиоглитазон (данные свидетельствуют о наибольшей эффективности препарата, однако за исключением применения при СД2 во всех остальных случаях он используется вне зарегистрированных показаний), или витамин Е (наиболее безопасный и хорошо переносимый препарат в краткосрочной перспективе), или комбинацию этих препаратов, однако достоверные рекомендации на этот счет отсутствуют (B2)
- Оптимальная длительность терапии не определена; у пациентов с исходно повышенным уровнем АЛТ лечение нужно прекратить, если после 6 месяцев терапии уровень аминотрансферазы не снижается; в отношении пациентов с нормальным уровнем АЛТ рекомендации отсутствуют (C2)
- Статины можно уверенно рекомендовать для снижения уровня ЛПНП и предотвращения сердечно-сосудистого риска, положительное или отрицательное воздействие на печеночную патологию не установлено. ПНЖК способствуют снижению уровня жира в плазме и печени, но нет никаких данных в поддержку их использования именно при НАСГ (B1)

Истощение запасов железа

Избыточное накопление железа в печени ассоциируется с ИР, а истощение запасов железа способствует преодолению ИР [138]. При НАЖБП часто отмечается высокий уровень ферритина с различным коэффициентом насыщения трансферрина, независимо от генетических полиморфизмов при наследственном гемохроматозе. У таких пациентов проведение флеботомии

Клинические рекомендации

с целью уменьшения запасов железа почти до уровня железодефицита улучшило статус по шкале NAS без прогрессирования фиброза [100], однако необходимы дополнительные данные.

НАЖБП у детей

Соблюдение диеты и физические упражнения уменьшают стеатоз у детей, однако не влияют на баллонную дистрофию, воспаление и фиброз [139]. Несмотря на то что несколько лекарственных средств (таких как витамин E и метформин) и пищевых биологически активных добавок (в том числе пробиотики и докозагексаеновая кислота) продемонстрировали положительный эффект в отношении баллонной дистрофии, стеатоза и воспаления, очаги фиброза не поддаются лечению [140], и долгосрочный прогноз НАСГ у детей остается отрицательным [141].

Рекомендации

- Соблюдение диеты и физическая активность уменьшают выраженность стеатоза и воспаление печени у детей с НАЖБП, однако положительное воздействие на фиброз пока не зарегистрировано. На данный момент лекарственная терапия фиброза у детей с НАЖБП неэффективна (B1)

Бариатрическая (метаболическая) хирургия

У пациентов, не реагирующих на изменение образа жизни и медикаментозное лечение, бариатрическая хирургия позволяет снизить массу тела и частоту метаболических осложнений со стабильными результатами в долгосрочной перспективе [142]. Суррогатные маркеры показывают, что бариатрическая хирургия эффективна в лечении поражений печени при НАЖБП; новые данные подтверждают ее эффективность в лечении некровоспалительного процесса и фиброза [143]. По данным нового когортного исследования с 1-летним периодом наблюдения, снижение массы тела на фоне бариатрической хирургии способствовало устранению НАСГ у 85 % пациентов и уменьшило выраженность фиброза у 34 % [144], хотя этот эффект следует сбалансировать с учетом периоперационных и послеоперационных осложнений. Достоверные данные по сравнению влияния различных бариатрических процедур на содержание жира в печени отсутствуют.

Рекомендации

- За счет контроля ожирения и сахарного диабета бариатрическая (метаболическая) хирургия снижает содержание жира в печени и уменьшает прогрессирование НАСГ; проспективные данные показали улучшение гистологической картины при НАСГ, в том числе фиброза (B1)

Трансплантация печени

Цирроз печени на фоне НАЖБП входит в число первых трех показаний к трансплантации печени. 3- и 5-летняя выживаемость

при наличии и отсутствии НАЖБП не различаются; НАЖБП обуславливает более высокий риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений и сепсиса, риск отторжения трансплантата ниже [145,146]. Общая смертность связана с ИМТ и сахарным диабетом, 50 % пациентов с ИМТ >35 кг/м² умирают в течение 1-го года после трансплантации [147]. Отторжение трансплантата (10 и 45 % после 10 и 20 лет соответственно [148]) у пациентов с ожирением редко ассоциируется с рецидивирующим циррозом при НАСГ (≈2 %) [146].

Рекомендации

- Трансплантация печени – общепринятый метод лечения НАСГ у пациентов с терминальной стадией болезни печени; общая выживаемость сопоставима с другими показаниями, несмотря на более высокую сердечно-сосудистую смертность. Пациентов с НАСГ в сочетании с печеночной недостаточностью и/или ГЦК нужно рассматривать как кандидатов на трансплантацию печени (A1)

Конфликт интересов

Giulio Marchesini заявил об отсутствии конфликта интересов относительно данной рукописи.

Christopher P. Day заявил, что был консультантом/советником компаний Abbott Laboratories и Genfit и выступал с лекциями при поддержке компании Abbott Laboratories.

Jean-François Dufour заявил, что был консультантом/советником компаний Intercept и Genfit.

Ali Canbay заявил об отсутствии конфликта интересов относительно данной рукописи.

Valerio Nobili заявил об отсутствии конфликта интересов относительно данной рукописи.

Vlad Ratziu заявил, что был консультантом/советником компании Genfit, а также членом консультативных советов компаний Gilead, Genfit, Roche и Galmed Pharmaceuticals.

Herbert Tilg заявил об отсутствии финансирования или конфликта интересов относительно этой рукописи.

Michael Roden получал финансирование и принимал участие в клинических исследованиях компаний Boehringer Ingelheim, Novartis Pharma и Sanofi-Aventis Germany, был консультантом/советником компаний GI Dynamics, Sanofi-Aventis Germany и Merck & Co. Inc. и выступал с лекциями при финансовой поддержке компаний EliLilly и NovoNordisk.

Amalia Gastaldelli получала финансирование научных исследований от компаний Amylin-BMS-AstraZeneca и была консультантом/советником компаний Roche, EliLilly и Sanofi-Aventis.

Hannele Yki-Järvinen заявил об отсутствии конфликта интересов относительно данной рукописи.

Fritz Schick заявил об отсутствии конфликта интересов относительно данной рукописи.

Roberto Vettor заявил, что был консультантом/советником, получал гранты/финансирование исследований от компании Sanofi-Aventis и выступал с лекциями при финансовой поддержке компаний NovoNordisk, Sanofi-Aventis и AstraZeneca.

Gema Frühbeck является членом глобального научно-консультативного совета по ожирению компании NovoNordisk.

Lisbeth Mathus-Vliegen заявила об отсутствии конфликта интересов относительно данной рукописи.

Благодарность

Авторы благодарят рецензентов данного клинического руководства за потраченное время и обоснованную критику: профессора Elisabetta Bugianesi (Department of Medical Sciences, University of Turin, Турин, Италия), профессора Helena Cortez-Pinto (Unidade de Nutrição e Metabolismo, Faculdade de Medicina de Lisboa, Лиссабон, Португалия) и доктора Stephen Harrison (Brooke Army Medical Center, Сан-Антонио, Техас, США).

Дополнительные данные

Дополнительные данные к этой статье доступны онлайн по адресу: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>.

Список литературы

[1] Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372–384.

[2] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.

[3] 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. *Ann Intern Med* 2000;132:112–117.

[4] Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. 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.

[5] Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine* 2012;91:319–327.

[6] Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in NAFLD with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008;48:792–798.

[7] Marchesini G, Mazzotti A. NAFLD incidence and remission: only a matter of weight gain and weight loss? *J Hepatol* 2015;62:15–17.

[8] Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005–2023.

[9] Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis* 2014;18:91–112.

[10] Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Mirrahimi A, Carleton AJ, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:416–423.

[11] Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, Escheik C, Bircerdinc A, Stepanova M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:772–781.

[12] Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:330–344.

[13] Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Galmozzi E, Rametta R, Dongiovanni P, et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:1209–1217.

[14] Liu YL, Patman GL, Leathart JB, Piguat AC, Burt AD, Dufour JF, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014;61:75–81.

[15] Liu YL, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JB, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in pa-

tients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 2014;5:4309.

[16] Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015;61:506–514.

[17] Valenti L, Alisi A, Galmozzi E, Bartuli A, Del Menico B, Alterio A, et al. I148M patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene variant and severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:1274–1280.

[18] Nobili V, Donati B, Panera N, Vongsakulyanon A, Alisi A, Dallapiccola B, et al. A 4-polymorphism risk score predicts steatohepatitis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:632–636.

[19] Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898–1906.

[20] Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis* 2012;32:3–13.

[21] Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313–1321.

[22] Bedossa PFLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;60:565–575.

[23] Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, Network NCR. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011;53:810–820.

[24] Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology* 2015;61:1547–1554.

[25] Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Unalp A, Behling CE, Lavine JE, et al. Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a histologic marker of advanced NAFLD-Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology* 2009;49:809–820.

[26] Alkhoufi N, De Vito R, Alisi A, Yerian L, Lopez R, Feldstein AE, et al. Development and validation of a new histological score for pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2012;57:1312–1318.

[27] Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745–750.

[28] Fishbein M, Castro F, Cheruku S, Jain S, Webb B, Gleason T, et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:619–625.

[29] Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:1114–1122.

[30] Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratziu V, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1209–1222.

[31] Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 2013;58:1007–1019.

[32] European Association for the Study of the Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–264.

[33] Cusi K, Chang Z, Harrison S, Lomonaco R, Bril F, Orsak B, et al. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014;60:167–174.

[34] Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:254–269.

[35] Vuppalanchi R, Jain AK, Deppe R, Yates K, Comerford M, Masuoka HC, et al. Relationship between changes in serum levels of keratin 18

Клинические
рекомендации

and changes in liver histology in children and adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin GastroenterolHepatol* 2014;12:e2121–e2122.

- [36] Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008;47:455–460.
- [37] McPherson S, Anstee QM, Henderson E, Day CP, Burt AD. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *Eur J GastroenterolHepatol* 2013;25:652–658.
- [38] Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454–462.
- [39] Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010;51:828–835.
- [40] Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan AW, Chermak F, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1862–1871.
- [41] Petta S, Vanni E, Bugianesi E, Di Marco V, Camma C, Cabibi D, et al. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2015;35:1566–1573.
- [42] Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr GastroenterolNutr* 2012;54:700–713.
- [43] Nobili V, Svegliati-Baroni G, Alisi A, Miele L, Valenti L, Vajro P. A 360-degree overview of paediatric NAFLD: recent insights. *J Hepatol* 2013;58:1218–1229.
- [44] Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013;5:1544–1560.
- [45] Alberti A, Vario A, Ferrari A, Pistis R. Review article: chronic hepatitis C—natural history and cofactors. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:74–78.
- [46] Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K, Jelenik T, Nowotny P, Jankowiak F, et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with nonalcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metab* 2015;21:739–746.
- [47] Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:901–910.
- [48] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–419.
- [49] McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62:1148–1155.
- [50] Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2013;59:550–556.
- [51] Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005;42:44–52.
- [52] Frith J, Day CP, Robinson L, Elliott C, Jones DE, Newton JL. Potential strategies to improve uptake of exercise interventions in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2010;52:112–116.
- [53] Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004;40:578–584.
- [54] Aron-Wisniewsky J, Minville C, Tordjman J, Levy P, Bouillot JL, Basdevant A, et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. *J Hepatol* 2012;56:225–233.
- [55] Gomez-Ambrosi J, Silva C, Galofre JC, Escalada J, Santos S, Millan D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:286–294.
- [56] Chang Y, Ryu S, Suh BS, Yun KE, Kim CW, Cho SI. Impact of BMI on the incidence of metabolic abnormalities in metabolically healthy men. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:1187–1194.
- [57] Gomez-Ambrosi J, Catalan V, Rodriguez A, Andrada P, Ramirez B, Ibanez P, et al. Increased cardiometabolic risk factors and inflammation in adipose tissue in obese subjects classified as metabolically healthy. *Diabetes Care* 2014;37:2813–2821.
- [58] Ghouri N, Preiss D, Sattar N. Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data. *Hepatology* 2010;52:1156–1161.
- [59] Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, Hardies J, Miyazaki Y, Berria R, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology* 2007;133:496–506.
- [60] Kotronen A, Juurinen L, Hakkarainen A, Westerbacka J, Corner A, Bergholm R, et al. Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2008;31:165–169.
- [61] Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology* 2012;56:943–951.
- [62] Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;59:1174–1197.
- [63] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care* 2014;37:S14–S80.
- [64] Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kochunov VG, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes Care* 2012;35:873–878.
- [65] Juurinen L, Tiikkainen M, Hakkinen AM, Hakkarainen A, Yki-Jarvinen H. Effects of insulin therapy on liver fat content and hepatic insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Am J PhysiolEndocrinol-Metab* 2007;292:E829–E835.
- [66] Llauro G, Sevastianova K, Sadevirta S, Hakkarainen A, Lundbom N, Orho-Melander M, et al. Liver fat content and hepatic insulin sensitivity in overweight patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol-Metab* 2015;100:607–616.
- [67] Anderwald C, Bernroider E, Krssak M, Stingl H, Brehm A, Bischof MG, et al. Effects of insulin treatment in type 2 diabetic patients on intracellular lipid content in liver and skeletal muscle. *Diabetes* 2002;51:3025–3032.
- [68] Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin GastroenterolHepatol* 2015;13:643–654, e641–e649; quiz e639–e640.
- [69] Haflidadottir S, Jonasson JG, Norland H, Einarsdottir SO, Kleiner DE, Lund SH, et al. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2014;14:166.
- [70] Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013;57:1357–1365.
- [71] Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:641–649.
- [72] Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Sposito A, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis* 2013;230:258–267.
- [73] Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;363:1341–1350.
- [74] Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2012;33:1190–1200.
- [75] Calori G, Lattuada G, Ragona F, Garancini MP, Crosignani P, Villa M, et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology* 2011;54:145–152.
- [76] Pacifico L, Chiesa C, Anania C, De Merulis A, Osborn JF, Romaggioli S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart in children and adolescents. *World J Gastroenterol* 2014;20:9055–9071.

- [77] Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014;60:110–117.
- [78] Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S.. *Hepatology* 2014;59:2188–2195.
- [79] Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hama-guchi M, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014;11:e1001680.
- [80] Targher G, Bertolini L, Chonchol M, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2010;53:1341–1348.
- [81] Kim NH, Park J, Kim SH, Kim YH, Kim DH, Cho GY, et al. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population. *Heart* 2014;100:938–943.
- [82] Hazlehurst JM, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease in common endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* 2013;169:R27–R37.
- [83] Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770–778.
- [84] Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082–1090.
- [85] Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297–2307.
- [86] Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin GastroenterolHepa-tol* 2006;4:639–644.
- [87] Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin GastroenterolHepa-tol* 2006;4:1537–1543.
- [88] Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, 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.
- [89] Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in non-diabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176–1184.
- [90] Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB, von Volkman HL, Rasch-pichler G, Bjoro K, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:853–860.
- [91] Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009;49:80–86.
- [92] Shields WW, Thompson KE, Grice GA, Harrison SA, Coyle WJ. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot trial. *TherapAdvGastroenterol* 2009;2:157–163.
- [93] Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121–129.
- [94] Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C, Giral P, Halbron M, Lenaour G, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. *Hepatology* 2010;51:445–453.
- [95] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675–1685.
- [96] Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rossle M, Cordes HJ, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010;52:472–479.
- [97] Zein CO, Yerian LM, Gogate P, Lopez R, Kirwan JP, Feldstein AE, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2011;54:1610–1619.
- [98] Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1659–1668.
- [99] Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956–965.
- [100] Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Rovida S, Rametta R, Fatta E, et al. A randomized trial of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia. *World J Gastroenterol* 2014;20:3002–3010.
- [101] Takeshita Y, Takamura T, Honda M, Kita Y, Zen Y, Kato K, et al. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2014;57:878–890.
- [102] Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier MEPE-A Study Group. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology* 2014;147:e371.
- [103] Loomba R, Sirlin CB, Ang B, Bettencourt R, Jain R, Salotti J, et al. Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial). *Hepatology* 2015;61:1239–1250.
- [104] Argo CK, Patrie JT, Lackner C, Henry TD, de Lange EE, Weltman AL, et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2015;62:190–197.
- [105] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2015, [ePub Nov 19].
- [106] Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol* 2011;17:3377–3389.
- [107] Boden G. High- or low-carbohydrate diets: which is better for weight loss, insulin resistance, and fatty livers? *Gastroenterology* 2009;136:1490–1492.
- [108] Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2156–2163.
- [109] Perreault L, Pan Q, Mather KJ, Watson KE, Hamman RF, Kahn SE. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2012;379:2243–2251.
- [110] Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:255–266.
- [111] Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013;59:138–143.
- [112] Liangpunsakul S, Chalasani N. What should we recommend to our patients with NAFLD regarding alcohol use? *Am J Gastroenterol* 2012;107:976–978.
- [113] Kwon HK, Greenon JK, Conjeevaram HS. Effect of lifetime alcohol consumption on the histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2014;34:129–135.
- [114] Dunn W, Sanyal AJ, Brunt EM, Unalp-Arida A, Donohue M, McCullough AJ, et al. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol* 2012;57:384–391.
- [115] Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972–1978.

Клинические рекомендации

- [116] Saab S, Mallam D, Cox 2nd GA, Tong MJ. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int* 2014;34:495–504.
- [117] Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012;57:157–166.
- [118] Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G, et al. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). *Hepatology* 2013;58:1287–1295.
- [119] Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:603–608.
- [120] Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss via lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367–378, e5; quiz e14–e15.
- [121] Rodriguez B, Torres DM, Harrison SA. Physical activity: an essential component of lifestyle modification in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:726–731.
- [122] Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42:132–138.
- [123] Sanyal AJ, Friedman SL, McCullough AJ, Dimick-Santos L American Association for the Study of Liver Diseases United States Food and Drug Administration. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology* 2015;61:1392–1405.
- [124] Younossi ZM, Reyes MJ, Mishra A, Mehta R, Henry L. Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic steatohepatitis – A case for personalised treatment based on pathogenic targets. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:3–14.
- [125] Mazzella N, Ricciardi LM, Mazzotti A, Marchesini G. The role of medications for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis* 2014;18:73–89.
- [126] Ratziu V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *J Hepatol* 2015;62:S65–S75.
- [127] Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korsheinnikova E, Nyman T, Maki-mattila S, Yki-Jarvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:2169–2176.
- [128] Bhalla K, Hwang BJ, Dewi RE, Twaddel W, Goloubeva OG, Wong KK, et al. Metformin prevents liver tumorigenesis by inhibiting pathways driving hepatic lipogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5:544–552.
- [129] Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2347–2353.
- [130] Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagonlike peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771.
- [131] Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, Clark JM, Kowdley KV, Loomba R, et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:134–143.
- [132] Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842–857.
- [133] 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.
- [134] Klein EA, Thompson Jr IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011;306:1549–1556.
- [135] Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, Morrow L, Marschall HU, Kipnes M, et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013;145:e571.
- [136] Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012;56:944–951.
- [137] Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, et al. Statin use and nonalcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015;63:705–712.
- [138] Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P, et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1251–1258.
- [139] Nobili V, Alisi A, Raponi M. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: preventive and therapeutic value of lifestyle intervention. *World J Gastroenterol* 2009;15:6017–6022.
- [140] Mitchel EB, Lavine JE. Review article: the management of paediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1155–1170.
- [141] Feldstein AE, Charatcharoenwithaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009;58:1538–1544.
- [142] Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—3-year outcomes. *N Engl J Med* 2014;370:2002–2013.
- [143] Caiazzo R, Lassailly G, Letteurtre E, Baud G, Verkindt H, Raverdy V, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. *Ann Surg* 2014;260:893–898, Discussion 898–899.
- [144] Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015;149:377–388.
- [145] Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dickheising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141:1249–1253.
- [146] Wang X, Li J, Riaz DR, Shi G, Liu C, Dai Y. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:e391.
- [147] Heuer M, Kaiser GM, Kahraman A, Banysch M, Saner FH, Mathe Z, et al. Liver transplantation in nonalcoholic steatohepatitis is associated with high mortality and post-transplant complications: a single-center experience. *Digestion* 2012;86:107–113.
- [148] Sebagh M, Samuel D, Antonini TM, Coilly A, DegliEsposti D, Roche B, et al. Twenty-year protocol liver biopsies: invasive but useful for the management of liver recipients. *J Hepatol* 2012;56:840–847.