УДК:616.36-003.826-07/-08

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

АЛЯВИ Б.А.[1], КАРИМОВ М М.[1], ИСМАИЛОВА Ж.А.[1], ФОЗИЛОВ Х.Г.[2], ХАМИДУЛЛАЕВА Г.А.[2], АБДУЛЛАЕВА Г.Ж.[2], ХАЛИМОВА З.Ю.[3], АЛИМОВ А.В.[3], СОБИРОВА Г.Н.[4], АБДУЛЛАЕВА У.К.[5], НУРУЛЛАЕВА Д.Ф.[5]

[1]ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации»,
[2]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии,
[3]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. академика Ё.Х. Туракулова,
[4]Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент,
[5]Бухарский областной многопрофилный медицинский центр, Бухара, Узбекистан

ХУЛОСА

АЛКОГОЛСИЗ ЖИГАР ЙОҒЛИ КАСАЛЛИГИНИ ТАШХИС ҚИЛИШ ВА ДАВОЛАШ БЎЙИЧА МИЛЛИЙ КЛИНИК ТАВСИЯЛАР

Аляви Б.А.[1], Каримов М.М.[1], Исмаилова Ж.А.[1], Фозилов Х.Г.[2], Хамидуллаева Г.А.[2], Абдуллае - ва Г.Ж.[2], Халимова З.Ю.[3], Алимов А.В.[3], Собирова Г.Н.[4], Абдуллаева У.К.[5], Нуруллаева Д.Ф.[5]

[1]«Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази» ДМ, [2]Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази, [3]Академик Ё.Х. Тўракулова номидаги эндокринология республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт маркази, [4]Тошкент давлат тиббиёт университети, Тошкент, [5]Бухоро минтақавий кўп тармоқли тиббиёт маркази, Бухоро, Ўзбекистон

Алкоголсиз ёғли жигар касаллиги муаммоси бўйича тақдим этилган клиник тавсияда гастроэнтерологлар, умумий амалиёт шифокорлари ва интернистлар томонидан ушбу патологияни ташхислаш, даволаш ва олдини олишнинг асосий тамойиллари, сўнгги клиник маълумотлар ва далилларга асосланган тиббиёт тамойилларини ҳисобга олган ҳолда келтирилган. Клиник кўрсатмаларда алкоголсиз ёғли жигар касаллигининг этиологияси, хавф омиллари ва патогенези, шунингдек, унинг клиник кечишининг хусусиятлари тўғрисида маълумотлар мавжуд. Ушбу тавсиянинг асосий нуқталари алкоголсиз ёғли жигар касаллиги муаммоси гастроэнтерологлар, кардиологлар ва эндокринологлар иштирокида ягона платформада бирлаштирилганлигидир. Тавсияда бемор учун маълумотлар ва тиббий ёрдам сифатини баҳолаш мезонлари ҳам мавжуд.

Калит сўзлар: дислипидемия, ёғли жигар касаллиги, insulin қаршилиги, кардиометаболик хавф омиллари, алкоголсиз стеатогепатит, жигар стеатози, стеатогепатит, урсодеоксихол кислотаси.

SUMMARY

NATIONAL CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Alyavi B.A.[1], Karimov M.M.[1], Ismailova Zh.A.[1], Fozilov Kh.G.[2], Khamidullaeva G.A.[2], Abdullaeva G.Zh.[2], Khalimova Z.Yu.[3], Alimov A.V.[3], Sobirova G.N.[4], Abdullaeva U.K.[5], Nurullaeva D.F.[5]

[1]SI «Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation», [2]Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology, [3]Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology, named after Academician E.Kh. Turakulova, [4]Tashkent State Medical University, Tashkent, [5]Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center, Bukhara, Uzbekistan

The presented clinical recommendation on the problem of non-alcoholic fatty liver disease presents the basic principles of diagnosis, treatment and prevention of this pathology by gastroenterologists, general practitioners and internists, taking into account the latest clinical data and principles of evidence-

based medicine. The clinical guidelines contain information on current understanding of the etiology, risk factors, and pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease, as well as the features of its clinical course. The key points of this recommendation are the fact that the problem of non-alcoholic fatty liver disease is combined in a single platform with the participation of gastroenterologists, cardiologists and endocrinologists. The recommendation also contains information for the patient and criteria for assessing the quality of medical care.

Keywords: dyslipidemia, fatty liver disease, insulin resistance, cardiometabolic risk factors, non-alcoholic steatohepatitis, liver steatosis, steatohepatitis, ursodeoxycholic acid.

РЕЗЮМЕ

НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Аляви Б.А.[1], Каримов М.М.[1],Исмаилова Ж.А.[1], Фозилов Х.Г.[2], Хамидуллаева Г.А.[2], Абдуллаева Г.Ж.[2], Халимова З.Ю.[3], Алимов А.В.[3], Собирова Г.Н.[4], Абдуллаева У.К.[5], Нуруллаева Д.Ф.[5]

[1]ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации», [2]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии, [3]Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии им. академика Ё.Х. Туракулова, [4]Ташкентский государственный медицинский университет, Ташкент, [5]Бухарский областной многопрофильный медицинский центр, Бухара, Узбекистан

В представленной клинической рекомендации по проблеме неалкогольной жировой болезни печени представлены основные принципы диагностики, лечения и профилактики данной патологии гастроэнтерологами, врачами общей практики и терапевтами с учетом новейших клинических данных и принципов доказательной медицины. Клинические рекомендации содержат информацию о современных представлениях об этиологии, факторах риска и патогенезе неалкогольной жировой болезни печени, особенностях ее клинического течения. Ключевыми моментами данной рекомендации является то обстоятельство, что проблема неалкогольной жировой болезни печени объединены в единой платформе с участием гастроэнтерологов, кардиологов и эндокринологов. Также в представленной рекомендации присутствует информация для пациента и критерии оценки качества оказания медицинской помощи.

Ключевые слова: дислипидемии, жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, кардиометаболические факторы риска, неалкогольный стеатогепатит, стеатоз печени, стеатогепатит, урсодезоксихолиевая кислота.

Цели и задачи. Целью настоящего документа является обзор наилучших имеющихся доказательств, внедрение и организация системы и единого подхода по ведению больных с неалкоголной жировой болезнью печени в Республике Узбекистан

Предназначение клинического протокола. Использовавшиеся методологические подходы основаны на принципах доказательной медицины, в их основе лежат клинические рекомендации EASL, APASL, UEG, Российской гастроэнтерологической ассоциации,

В настоящем протоколе, предназначенного для специалистов, оказывающих помощь больным с хроническими гастритами, приведены доступные к настоящему дню клинические доказательства, моменты надлежащей практики, а также мнения экспертов.

Данный протокол предоставляет методическую помощь врачам, осуществляющим диагностику и лечение неалкоголной жировой болезни печени.

Категория пациентов. Больные с подозрением и установленным диагнозом неалкогольная жировая болезнь печени. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: К76.0, К75.8

Целевая группа протокола

1. Врачи-гастроэнтерологи.
2. Врачи общей практики (семейные врачи).
3. Врачи-терапевты.
4. Эндокринологи.
5. Кардиологи.
6. Врачи скорой и неотложной помощи.
7. Преподаватели медицинских ВУЗов и колледжей.
8. Студенты, магистры, клинические ординаторы медицинских ВУЗов.

Таблица 1

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

УДД	Расшифровка
1.	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа.
2.	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа.
3.	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования.
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая.
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов.

Таблица 2

Уровни достоверности доказательств с указанием использованной классификации уровней достоверности доказательств (УДД)

УДД	Расшифровка
1.	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа.
2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа.
3.	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль».
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение эксперта.

Таблица 3

Уровни убедительности рекомендаций (УУР) с указанием использованной классификации уровней убедительности рекомендаций

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными).
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГГТ – гаммаглутаминтранспептидаза
ГЦР – гепатоцеллюлярный рак
ИМТ – индекс массы тела
ИР – инсулинорезистентность
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности
МетС – метаболический синдром
МРТ – магниторезонансная томография
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
НГЛТ-2 – натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа
ПОЛ – перекисное окисление липидов
СД – сахарный диабет
СЖК – свободные жирные кислоты
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТГ – триглицериды
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХБП – хроническая болезнь почек
ЦП – цирроз печени
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия

1. Краткая информация

1.1. 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 протон ной 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 для мужчин и 20 г в день для женщин). 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. Для установления окончательного диагноза НАСГ следует выполнить биопсию печени.

Выделяют несколько типов НАЖБП: 1) простой стеатоз – доброкачественное состояние, при котором отсутствует воспаление, нет прогрессирования патологического процесса в печени, но, согласно последним данным, стеатоз – самостоятельный фактор риска развития ССЗ и их осложнений; 2) неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который, помимо стеатоза, характеризуется лобулярным воспалением, баллонной дегенерацией и фиброзом с риском прогрессирования в ЦП и развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР).

Как известно, сочетание метаболических факторов риска и хронических неинфекционных заболеваний в рамках кардио-рено-гепато-метаболического синдрома (КРГМС) тесно связано с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Одним из компонентов синдрома является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время представляющая собой самое частое хроническое заболевание печени, глобальная распространенность которого достигает до 33 % взрослых жителей развитых стран. Спектр тяжести заболевания варьирует от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и цирроза печени (ЦП). Данное заболевание повышает смертность населения как за счет печеночных причин (таких как цирроз и гепатоцеллюлярный рак – ГЦР), так и внепеченочных проявлений и осложнений (таких как метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет 2-го типа – СД 2 и др.). Совсем недавно в литературе появился новый термин метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП), который является более современным и адекватным имею-

щимся представлениям о заболевании. При этом глобальная распространенность МАЖБП выше, чем НАЖБП (39 % против 33 %). Важно заметить, что у пациентов с МАЖБП больше метаболических сопутствующих заболеваний по сравнению с пациентами с НАЖБП. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие, что смертность от всех причин и ССЗ может быть выше при МАЖБП по сравнению с НАЖБП.

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Высококалорийное питание, избыточное потребление (насыщенных) жиров, рафинированных углеводов, подслащенных сахаром напитков, высокое потребление фруктозы и западная диета коррелируют с увеличением массы тела и ожирением, а в по следнее 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, типичных для больных НАЖБП.

1A	Нездоровый образ жизни – главная причина развития и прогрессирования НАЖБП, поэтому оценка режима питания и физической активности является важной частью комплексного скрининга заболевания.

Удалось идентифицировать несколько генетических факторов развития и прогрессирования НАЖБП, но связь с заболеванием подтверждена только в меньшинстве случаев. 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. Недавно сообщалось, что ген TM6SF2 также является модификатором заболевания 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. Шкала оценки риска НАСГ с учетом четырех полиморфизмов была валидирована для применения у детей с ожирением и повышен ным уровнем печеночных ферментов.

2B	Носители аллеля I148M гена PNPLA3 и аллеля E167K гена TM6SF2 имеют более высокое содержание жира в печени и повышенный риск развития НАСГ. Эти генетические аберрации при НАЖБП не всегда ассоциируется с ИР. У некоторых пациентов, а также в рамках клинических исследований, возможно про ведение генотипирования, но его регулярное проведе ние не рекомендовано.

1.3. Эпидемиология заболевания

НАЖБП – наиболее распространенное заболевание печени в различных странах. В зависимости от метода диагностики, возраста, пола и этнической принадлежности 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, в основном у женщин молодого возраста с нормальным уровнем печеночных ферментов, у которых тем не менее болезнь печени может прогрессировать. Заболеваемость НАЖБП оценивали редко. Она составляет 20–86 случаев на 1000 человеколет по уровню печеночных ферментов и/или данным ультразвукового исследования (УЗИ) и 34 на 1000 случаев в год по данным ПМРС. 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. 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.

1A	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.

2А	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.

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

К00-К93 Класс XI. Болезни органов пищеварения.
К70-К77 Болезни печени.
К75.8 – другие уточненные воспалительные болезни печени.
К76.0 Жировая дегенерация печени неуточненная в других рубриках.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Выделяют три клинические формы неалкоголной жировой болезни печени: стеатоз, гепатит, цирроз печени. Выделяют три основные клинико-морфологические формы НАЖБП: а) стеатоз печени, б) стеатоз с лобулярным или портальным воспалением без баллонной дистрофии, с) стеатоз с баллонной дистрофией, но без воспаления. Для установления диагноза НАСГ необходимо наличие стеатоза, баллонной дистрофии и лобулярного воспаления одновременно. Возможны и другие гистологические изменения, но они не считаются необходимыми для постановки диагноза: портальное воспаление, полиморфноядерные инфильтраты, тельца Мэллори– Денка, апоптотические тельца, прозрачные вакуолизированные 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. Понятие «затухающий» (burned-out) НАСГ описывает регрессию тяжелой формы заболевания (стеатоз, воспаление или баллонная дистрофия) у пациентов с факторами риска метаболического синдрома.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина НАЖБП неспецифична. У пациентов со стеатозом печени, как правило, нет никаких симптомов и диагноз устанавливается случайно при выполнении УЗИ органов брюшной полости и/или исследовании биохимических показателей крови, где обнаруживается небольшое повышение АЛТ и/или ГГТП. Если НАСГ протекает с высокой биохимической активностью, то пациенты могут испытывать слабость и/или неприятные ощущения/боль в области правого подреберья. Клиническая картина ЦП, как правило, определяется его осложнениями, такими как асцит, печеночная энцефалопатия и т. д.

Прогрессирование болезни: В общем, НАЖБП медленно прогрессирует как у взрослых, так и у детей, но фиброз быстро прогрессирует в 20 % случаев. Скорость его прогрессирования соответствует одной стадии каждые 14 лет при НАЖГ и каждые 7 лет при НАСГ и удваивается при артериальной гипертензии. Стандартизованный по казатель смертности у больных НАСГ превышает аналогичный показатель в общей популяции, 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, вероятно потому, что НАСГ и фиброз редко развиваются на фоне одного стеатоза.

Сердечно-сосудистые заболевания

Распространенность и заболеваемость ССЗ при НАЖБП более высокая, чем в группах контроля, что обусловлено связью между НАЖБП и компонентами МС. ССЗ является более распространенной причиной смерти, чем болезнь печени при НАЖБП. В большинстве исследований показано, что биохимические маркеры атеросклероза (низкий уровень ЛПВП, высокий уровень триацилглицеридов) или воспаления (уровень высокочувствительного С-реактивного белка), а также повышенные уровни прокоагулянтных/протромботических факторов встречаются чаще у пациентов с НАЖБП, чем у лиц без стеа-

тоза. Предатерогенные повреждения – увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий, кальцификации коронарных артерий, брюшной аорты и аортального клапана, дисфункция эндотелия, а также структурные и функциональные изменения артериальной стенки – более распространены при НАЖБП и в некоторых иссле дованиях коррелируют с гистологической тяжестью. Были от мечены и другие нарушения: эхокардиографические изменения, изменения на ЭКГ и нарушение энергетического обмена в сердце. Они в значительной степени не зависят от традиционных факторов риска, длительности СД, гликемического контроля, медикаментозного лечения и компонентов МС. В общей по пуляции стеатоз, выявленный при УЗИ, и его суррогатные маркеры (например, показатель FLI) ассоциируются с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности в долгосрочной перспективе, и этот риск возрастает при НАСГ и выраженном фиброзе. Считается, что выявление ССЗ при НАЖБП необходимо не зависимо 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. Клинические рекомендации.

1A	Сердечно-сосудистые осложнения часто определяют исход НАЖБП, всем пациентам необходимо проводить скрининг сердечно-сосудистых патологий или по крайней мере подробную оценку факторов риска.

1B	Пациентов с НАСГ и фиброзом, связанным с гипертонией, следует наблюдать более пристально в связи с повышенным риском прогрессирования заболевания.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Критерии установления диагноза: диагноз НАЖБП устанавливается при 1) подтверждении стеатоза печени с наличием воспаления или без него и 2) исключении других причин развития стеатоза печени, таких, как приема алкоголя в гепатотоксических дозах, генетические заболевания, прием лекарств и др. (табл. 1).

Таблица 1

Причины стеатоза печени

Макровезикулярный стеатоз	Макровезикулярный стеатоз
Употребление алкоголя в гепатотоксических дозах.	Синдром Рэя.
Синдром Рэя.	ЛС (вальпроевая кислота, антиретровирусная терапия).
Вирусный гепатит С (3 генотип).	Стеатоз беременных.
Абеталипопротеинемия.	HELLP-синдром.
ЛС (амиодарон, метотрексат, тамоксифен, кортикостероиды).	Врожденные заболевания (дефицит лизосомальной кислой липазы).

2.1. Жалобы и анамнез

Сбор жалоб и анамнеза должен быть направлен на уточнение ассоциированных с НАЖБП кардио-метаболических заболеваний и осложнений (избыточный вес/ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, СД, атеросклероз).

2.2. Физикальное обследование

При объективном осмотре, как правило, выявляют признаки ожирения. Необходимо оценить такие показатели, как индекс массы тела (ИМТ), обхват талии и бедер. При пальпации и перкуссии живота у пациентов с НАЖБП без признаков выраженного фиброза обнаруживают умеренное увеличение печени, край ее закруглен, консистенция «тестоватая». При выраженном фиброзе печень становится плотной, на стадии цирроза могут отмечаться «печеночные знаки», спленомегалия, асцит.

2.3. Лабораторные диагностические исследования

4C	Рекомендовано проведение общего (клинического) анализа крови пациентам с НАЖБП для оценки уровня гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов.

Комментарии: На стадии цирроза печени чаще всего отмечается цитопения (в большей степени – тромбоцитопения различной степени тяжести). Возможно наличие 15 двухростковой цитопении (лейко- и тромбоцитопении), что отражает синдром гиперспленизма (секвестрационной и/или иммунной цитопении).

2B	Рекомендовано проведение анализа крови биохимического общетерапевтического, включая такие показатели как аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, гаммаглутаминтранспептидаза, глюкоза, общий белок, альбумин, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевая кислота пациентам с НАЖБП для оценки некровоспалительной активности, холестаза, функции печени, почек, а также ассоциированных метаболических нарушений.

Комментарии: В биохимическом анализе крови может отмечаться повышение активности сывороточных трансаминаз (АЛТ и АСТ), ГГТ (повышение активности этого фермента может быть изолированным), щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня билирубина. В ряде крупных клинических исследований показано, что связь между повышением активности АЛТ и выраженностью воспалительной реакции и фиброза печени не всегда прослеживается [105]. При НАЖБП активность трансаминаз в сыворотке крови обычно не превышает верхнюю границу нормальных значений более чем в 4–5 раз. У большинства больных преобладает активность АЛТ. В случае преобладания активности АСТ соотношение АСТ/АЛТ, как правило, не превышает 1,3, но возрастает при выраженном фиброзе. Учет этого соотношения может быть полезным при проведении дифференциального диагноза с алкогольной болезнью печени (соотношение АСТ/АЛТ часто выше 2). Активность ГГТ у большинства пациентов, как правило, повышена не более чем в 2 раза, а у некоторых из них это может быть единственным отклонением в биохимическом анализе. Активность ЩФ повышена у трети больных и также обычно не превышает нормальные значения более чем в 2 раза. Примерно у 20 % больных выявляют умеренное (в 1,5–2 раза) увеличение содержания общего билирубина за счет прямой фракции. При развитии ЦП и снижении синтетической функции печени отмечается снижение уровня альбумина при нормальном/пограничном уровне общего белка. Для диагностики гиперурикемии всем пациентам с ожирением рекомендуется исследование уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. В качестве маркера гиперурикемии рекомендуется рассматривать уровень мочевой кислоты выше 360 мкмоль/л.

2A	Рекомендовано определение показателей углеводного обмена (глюкоза крови натощак, инсулин крови натощак, глюкозотолерантный тест по показаниям, индекс инсулинорезистентности) пациентам с НАЖБП с целью оценки риска сочетанных метаболических нарушений.

Комментарии: Рекомендуется скринировать пациентов с НАЖБП на наличие СД2 и других нарушений углеводного обмена путем определения глюкозы плазмы натощак или гликированного гемоглобина. Пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы также может быть использован для скрининга. Диагностика ИР проводится для подтверждения того, что имеющиеся отклонения обмена веществ наблюдаются в рамках метаболического синдрома. Для оценки ИР используется индекс HOMA-IR (HOmeostasis Model Assesment- InsulinoResistance) по формуле: HOMA-IR = инсулин плазмы натощак (мкед/мл) х глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)/ 22,5. Значение HOMA-IR>2,5 указывает на наличие ИР. Следует помнить, что диагностическая ценность индекса у пациентов с явным сахарным диабетом снижена.

2A	Рекомендовано определение показателей липидного обмена (общий холестерин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, триглицериды) пациентам с НАЖБП с целью оценки риска ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний.

Комментарии: Диагностически значимые отклонения, характерные для НАЖБП в рамках метаболического синдрома, – увеличение содержания триглицеридов (1,7 ммоль/л и более) и снижение уровня холестерина ЛПВП (ниже 0,9 ммоль/л у мужчин и ниже 1,0 ммоль/л у женщин).

4C	Рекомендовано выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза), включая определение таких показателей как МНО, фибриноген, протромбин, протромбиновое (тромбопластиновое) время пациентам с НАЖБП при подозрении на стадию ЦП для оценки коагуляционного статуса, функции печени.

Комментарии: НАЖБП – протромботическое состояние, пусковым фактором которого служит хроническое субклиническое воспаление [115]. Нарушения системы гемостаза прогрессируют по мере развития печеночного процесса и затрагивают все три стадии гемостаза. Нарушения первичного гемостаза при НАЖБП связывают с аберрациями образования и функциями тромбоцитов в условиях хронического воспаления. НАЖБП приводит к многочисленным аномалиям вторичного гемостаза, которые включают повышение активности факторов свертывания крови VII, VIII, IX, XI и XII вне связи с возрастом, полом и ИМТ. Исследования с измерением эндогенного тромбинового потенциала подтверждают, что НАЖБП относится к протромботическим состояниям, что ассоциировано с ее стадией.

5C	Рекомендовано исследование маркеров вирусных гепатитов (антигена (HbsAg) вируса гепатита B (Hepatitis B virus) в крови, определение суммарных антител классов M и G (anti-HCV IgG и anti-HCV IgM) к вирусу гепатита C (Hepatitis C virus) в крови; исследование электрофореза белков, иммуноглобулинов крови, ферритина, процента насыщения трансферрина железом, церулоплазмина в качестве скрининговых показателей пациентам с подозрением на НАЖБП для исключения других этиологических факторов заболевания печени.

2.4. Инструментальные диагностические исследования

2A	Рекомендовано проведение ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное) пациентам с НАЖБП с целью определения размеров и ультразвуковых характеристик печени, диагностики портальной гипертензии (обнаружение асцита, измерение диаметра воротной и селезеночной вен, размеров селезенки), исключения очаговых образований печени.

Комментарии: Ультразвуковыми признаками НАЖБП можно считать:
- диффузную гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры;
- нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка;
- дистальное затухание эхосигнала.

УЗИ имеет преимущества при диагностике НАЖБП на стадии ЦП, особенно у пациентов, у которых отсутствуют клинические симптомы поражения печени.

4C	Рекомендовано проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) пациентам с НАЖБП на стадии ЦП с целью оценки признаков портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода и желудка, признаки портальной гастропатии).

Комментарии: Для уточнения наличия и степени выраженности признаков портальной гипертензии верхних отделов ЖКТ рекомендуется регулярное проведение ЭГДС.

2.5 Иные диагностические исследования

1A	Рекомендовано проведение пункционной биопсии печени пациентам с подозрением на НАЖБП с последующим гистологическим исследованием препарата с целью определения количественного содержания жира, воспаления и фиброза в случаях, когда другие методы диагностики не дают исчерпывающего ответа.

Комментарии: Помимо определения таких характеристик НАЖБП, как наличие стеатоза, стадия фиброза, выраженность лобулярного воспаления, биопсия печени в ряде случаев позволяет выявить/исключить другие причины поражения печени.

Диагностика стеатоза печени

Для диагностики стеатоза печени возможно применение биопсии печени, при выполнении которой он будет описан и количественно выражен в процентах в комплексе с другими характеристиками гистологического препарата, такими как воспаление и фиброз. В настоящее время предпочтение отдается методам неинвазивной диагностики повреждения печени при НАЖБП, что актуально для скрининга заболевания, корректного определения всех его составляющих, прогноза и оценки эффективности лечения.

1A	Рекомендовано проведение УЗИ органов брюшной полости (комплексное) пациентам с подозрением на НАЖБП как инструмента первой линии для выявления стеатоза в клинической практике.

Комментарии: Чаще всего в диагностике стеатоза печени используется обычное УЗИ, поскольку оно широко доступно, безвредно, дешево и хорошо себя зарекомендовало.

Основные ограничения УЗИ заключаются в том, что оно может обнаруживать стеатоз только выше 12,5–20 %, подвержено влиянию опыта оператора, его точность снижается у пациентов с ожирением. Тем не менее, УЗИ остается наиболее широко используемым и приемлемым.

2A	Не рекомендовано проведение неинвазивных методов диагностики, основанных на сывороточных маркерах/биометрических показателях, для широкого использования в клинической практике пациентам с подозрением на НАЖБП с целью диагностики стеатоза.

Комментарии: Для диагностики стеатоза печени предлагаются следующие как некоммерческие, так и коммерческие неинвазивные тесты. Некоммерческие тесты: FLI (Fatty Liver Index – Индекс жировой дистрофии печени, рассчитывается на основании объема талии, ИМТ, уровня триглицеридов, ГГТП); HSI (Hepatic Steatosis Index – Индекс стеатоза печени, формула: 8 x(ALT/AST)+ИМТ (+2 для женщин; +2, если есть СД2)); LAP (Lipid accumulation product – продукт накопления липидов, порог определения (точка отсечения) 34.2 см.ммоль/л); NAFLD-LFS (NAFLD – liver fat score – НАЖБП – индекс стеатоза, при его расчёте учитывается наличие метаболического синдрома, СД2, уровней АЛТ и АСТ).

2A	Не рекомендовано проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) в качестве инструмента первой линии для диагностики стеатоза печени пациентам с подозрением на НАЖБП.

Комментарии: Метод количественной МРТ позволяет рассчитать количество жира (FF – fat fraction) в печени. Наиболее точный результат получают по значению протонной плотности фракции жира (Proton Density Fat Fraction – PDFF). Суммарная чувствительность и специфичность составили 93 % и 94 %, 74 % и 90 %, 74 % и 87 % соответственно. Несмотря на высокую точность МРТPDFF в количественном определении стеатоза, высокая стоимость и ограниченная доступность метода лимитируют его использование в широкой клинической практике.

2A	Не рекомендована оценка контролируемого параметра затухания ультразвука в качестве инструмента первой линии для диагностики стеатоза печени пациентам с подозрением на НАЖБП.

Комментарии: Возможность количественной оценки стеатоза путем измерения затухания ультразвуковой эховолны была реализована на устройстве FibroScan (Фиброскан) и называется CAP (Controlled attenuation parameter). Последний мета-анализ 16 исследований с индивидуальными данными 2346 пациентов был опубликован в марте 2021 г., в нем результаты количественной оценки стеатоза методом CAP сравнивались с гистологическими данными. Зонд M или XL выбирался согласно разработанным правилам.

Зонд XL был рекомендован 1050 пациентам, 930 (89 %) из которых страдали НАЖБП; результат оказался хорошим для определения стеатоза любой степени в сравнении с отсутствием стеатоза (AUROC 0,819; 95 % ДИ 0,769–0,869), но неоптимальным для разграничения стеатоза легкой и более высокой степени выраженности. (S0 – S1 к S2 – S3; AUROC 0,754; 95 % ДИ 0,720–0,787). CAP является многообещающим методом для быстрого и стандартизированного выявления стеатоза при использовании зонда XL. Однако для его количественной оценки уступает МРТ-PDFF.

Диагностика воспаления (неалкогольный стеатогепатит).

Диагноз НАСГ имеет принципиальное клиническое значение из-за связи данной формы НАБЖП с формированием и прогрессированием фиброза печени.

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. НАЖГ включает: а) стеатоз печени, б) стеатоз с лобулярным или портальным воспа-

лением без баллонной дистрофии, с) стеатоз с баллонной дистрофией, но без воспаления. Для установления диагноза НАСГ необходимо наличие стеатоза, баллонной дистрофии и лобулярного воспаления одновременно. Возможны и другие гистологические изменения, но они не счи таются необходимыми для постановки диагноза: портальное воспаление, полиморфноядерные инфильтраты, тельца Мэллори Денка, апоптотические тельца, прозрачные вакуолизированные ядра, микровезикулярный стеатоз и мегамитохондрии. Пери синусоидальный фиброз также часто встречается, но не явля ется частью диагностических критериев; что же касается тер мина «пограничный» НАСГ, то он не вполне ясен и его лучше не применять. Перспективный алгоритм FLIP улучшает согласованность наблюдений и четко определяет степень баллонной дистрофии. Понятие «затухающий» (burned-out) НАСГ описывает регрессию тяжелой формы заболевания (стеатоз, вос паление или баллонная дистрофия) у пациентов с факторами риска МС.

1А	Рекомендовано проведение пункционной биопсии печени пациентам с НАЖБП с последующим гистологическим исследованием препарата с целью определения воспаления.

Комментарии: Основным методом диагностики НАСГ остается биопсия печени, она служит эталонным стандартом. Гистологические критерии НАСГ: стеатоз, баллонная дистрофия, преимущественно лобулярное воспаление. В с инвазивностью процедуры биопсии она в настоящее время имеет ограниченной применение. Биопсия печени показано при МС: мотивированный пациент; трудный дифференциальный диагноз, андроидное ожирение; выраженная инсулинорезистентность (I HOMA > 3). При ЦП: тромбоцитопения менее 140 тысяч, АлСТ выше АлАТ > 3, любые косвенные признаки цирроза.

Диагностика фиброза печени Фиброз печени – основной фактор прогноза течения НАЖБП, при этом тяжелый фиброз – независимый фактор риска развития как печеночных, так и внепеченочных осложнений данного заболевания и, соответственно, как общей летальности, так и летальности от заболевания печени. Именно поэтому тяжелый фиброз использовался в качестве основного критерия оценки при разработке и валидизации неивазивных диагностических тестов для его определения. Неинвазивные диагностические тесты для определения фиброза и степени его выраженности построены по принципу использования сывороточных маркеров, биометрических параметров и специального оборудования. Часть их находится в свободном доступе для применения, часть – запатентована и находится в ограниченном доступе. К незапатентованным тестам относятся следующие:

а) Шкала NFS (NAFLD fibrosis score – шкала оценки фиброза при НАЖБП) основана на комбинации 6 параметров, таких как возраст, ИМТ, отношение АСТ/АЛТ, количество тромбоцитов, наличие гипергликемии и альбумин).

б) Шкала FIB-4 (index for liver fibrosis – индекс для оценки фиброза печени) включает 4 параметра, такие как возраст, АСТ, АЛТ и количество тромбоцитов).

в) BARD включает в себя три параметра: АСТ/АЛТ ≥0,8 – 2 балла; ИМТ ≥28 – 1 балл; наличие СД – 1 балл, г) APRI (отношение АСТ к тромбоцитам).

д) AAR (отношение АСТ к АЛТ), е) eLIFT (easy liver fibrosis test) включает в себя такие параметры, как возраст, пол, ГГТП, АСТ, количество тромбоцитов и протромбиновое время.

1А	Рекомендовано применение таких неинвазивных незапатентованных тестов как NFS и FIB-4 пациентам с НАЖБП с целью исключения тяжелого фиброза в широкой клинической практике.

Наиболее проверенными и надежными среди незапатентованных тестов (находятся в свободном доступе) являются NFS и FIB-4. В клинической практике используют следующие пороговые значения (точки отсечения) для решения вопроса о том есть у пациента с НАЖБП тяжелый фиброз или его нет: 1,3 для FIB-4 и –1,455 для NFS (высокая чувствительность) и 3,25 для FIB-4 и 0,676 для NFS (высокая специфичность). NFS и FIB-4 имеют следующие преимущества:

1) оба теста основаны на простых переменных, широко доступных в клинической практике; 2) их результаты можно легко получить у постели больного с помощью бесплатных онлайн-калькуляторов;

3) у них хорошая общая диагностическая точность для тяжелого фиброза, о чем свидетельствует недавний мета-анализ (36 исследований с участием 9 074 пациента) – AUROC 0,80 для FIB-4 и 0,78 для NFS соответственно, NPV составляет > 90 % [133].

К недостаткам NFS и FIB-4 относят:

1) риск получения ложноположительных результатов для тяжелого фиброза – PPV < 70 %;

2) в трети случаев – неопределенный результат (между верхним и нижним пороговыми значениями);

3) предположительно – влияние пожилого возраста на диагностическую точность. Эта проблема была решена принятием более высокого порогового значения для лиц старше 65 лет: 2,0 для FIB-4 и 0,12 для NFS; 4) влияние ожирения и СД на результат NFS, решение проблемы – выполнять таким пациентам FIB-4, а не NFS.

ЛЕЧЕНИЕ

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 не сколько рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) надлежащего дизайна, где основным исходом было улучшение/регресс некровоспалительного процесса и/или фиброза печени.

1. Немедикаментозное лечение

3.1.2. Изменение питания и образа жизни.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между нездоровым образом жизни и НАЖБП, поэтому коррекция образа жизни необходима всем пациентам. Следует отметить, что ежедневного употребления до 30 г (мужчины) или 20 г (женщины) алкоголя недо статочно, 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. В апостериорном анализе снижение массы тела на ≥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. Необходимо применять индивидуальный подход, сочетающий диету и постепенное увеличение аэробной/силовой нагрузки. Данные о долгосрочном влиянии этого подхода на естественное течение НАЖБП отсутствуют. Одна из эффективных стратегий лечения НАЖБП, тесно связанная с такими кардиометаболическими факторами риска, как ожирение и ИР – снижение массы тела. Снижение веса, каким бы путем оно не было достигнуто, ассоциировано с уменьшением АЛТ, АСТ, ГГТП, степени воспаления, стеатоза и фиброза печени. Среди мероприятий по снижению веса ключевым для всех пациентов с НАЖБП служит модификация образа жизни – физические упражнения и диета. Эти мероприятия по показаниям могут дополняться фармакотерапией и бариатрической хирургией.

3.1.3. Физические упражнения

1A	Рекомендованы любые аэробные упражнения, выполняемые несколько раз в неделю на протяжении длительного периода времени с интенсивностью 45–85 % от максимального потребления кислорода, пациентам с НАЖБП с целью уменьшения содержания жира в печени.

Комментарии: Пациентам с НАЖБП может быть рекомендована скандинавская ходьба 2–3 раза в неделю по 30–60 мин. на протяжении 6 мес. и более, которая приводит к уменьшению содержания жира в печени на 24,4 %. Также показана эффективность высокоинтенсивных интервальных тренировок на велоэргометре 3 раза в неделю в течение 12 недель: содержание жира в печени уменьшается на 27 %. В систематических обзорах и мета-анализах установлено, что физические упражнения уменьшают содержание жира в печени даже в отсутствие значительного снижения веса.

3.1.4. Диета

Диетические изменения остаются наиболее эффективным физиологическим средством похудания.

2B	Пациентам с НАЖБП с целью снижения содержания жира в печени рекомендована средиземноморская диета, характеризующаяся высоким содержанием 26 оливкового масла, овощей, фруктов и орехов, бобовых, цельнозерновых, рыбы и морепродуктов, и низким содержанием красного мяса, обработанных пищевых продуктов, содержанием сахара и рафинированных углеводов.

Комментарии: Средиземноморская диета уменьшает стеатоз печени у лиц с ожирением даже без снижения массы тела [147]. Соблюдение такой диеты пациентами с НАЖБП уменьшает тяжесть повреждения печени, опосредованное повышением чувствительности тканей к инсулину [148]. Эти результаты подтверждены в систематических обзорах.

2A	Пациентам с НАЖБП с целью снижения веса и уменьшения стеатоза печени рекомендована гипокалорийная диета.

Комментарии: К гипокалорийным относятся диеты, в которых ежедневная калорийность питания снижена на ≥500 ккал/день от физиологической потребности. Гипокалорийная диета, применяемая на протяжении года, улучшает печеночные функциональные тесты, гистологическую картину НАСГ и уменьшает выраженность фиброза. Влияние снижения веса у пациентов с ожирением на улучшение биохимических и гистологических параметров печени зависит от степени похудания. Потеря веса >5 % необходима для уменьшения содержания жира в печени, 7–10 % для снижения воспаления и >10 % для влияния на фиброз, хотя даже менее значительное похудание ассоциировано с положительным эффектом.

2B	Пациентам с НАЖБП без ожирения рекомендована умеренная потеря веса (3 5 %) для достижения ремиссии заболевания.

Комментарии: Снижение калорийности питания может достигаться как за счет уменьшения содержания жиров, так и углеводов, выраженность эффекта зависит только от процента снижения веса. При этом в любой диете рекомендуется уменьшить содержание алкоголя, фруктозы, насыщенных жиров, сладостей, сладких напитков, ультра-обработанных продуктов.

2C	Пациентам с НАЖБП рекомендовано увеличивать в рационе содержание нерастворимых пищевых волокон с целью уменьшения стеатоза печени и риска ассоциированных метаболических нарушений.

Комментарии: Высокое потребление нерастворимых пищевых волокон в популяции коррелирует с более низкой распространенностью НАЖБП [154], а высокое содержание клетчатки в пищевом рационе способствуют тому, что кишечная микробиота продуцирует короткоцепочечные жирные кислоты, благоприятно влияющие на течение СД2.

1B	Пациентам с НАЖБП рекомендована комбинация гипокалорийной диеты (дефицит 500ккал/день от физиологического) и физических упражнений (30-60 мин 3-5 раз в неделю) с целью максимального эффекта на снижение веса.

Комментарии: В совокупности, клинические исследования, оценивающие эффект диетических мероприятий, показывают позитивное влияние на течение НАЖБП средиземноморской диеты и ограничения калорийности питания. Для достижения положительного эффекта у пациентов без ожирения необходимо снизить вес на 3–5 %, с ожирением – на 7–10 %. Одновременно со снижением прогрессирования/регрессией НАЖБП потеря веса ассоциирована со значительным снижением кардиометаболических факторов риска, что делает немедикаментозные мероприятия ключевым фактором лечения. Соблюдение здорового образа жизни после достижения целевых значений снижения веса необходимо для обеспечения профилактики рецидива НАЖБП и протективного кардиометаболического эффекта.

2B	Пациентам с НАЖБП с целью повышения приверженности к снижению веса рекомендовано придерживаться следующих факторов: быстрое начало потери веса, персонализированная обратная связь, положительное подкрепление в условиях медицинского учреждения в сочетании с постоянной поддержкой друзей и членов семьи.

Комментарии: Данная рекомендация основана на том факте, что около 40 % пациентов не придерживается мероприятий, направленных на снижение веса, а целевые показатели потери веса для большинства пациентов служат серьезной проблемой.

Медикаментозное лечение

В настоящее время, несмотря на прогресс, который достигнут в понимании патогенеза, клинического течения и прогноза НАЖБП, не существует лекарств, способных вылечить НАЖБП. Поэтому фармакологические исследования НАЖБП чрезвычайно активны и разнообразны. Они нацелены на разные метаболические пути: резистентность к инсулину и глюконеогенез, транспорт липидов и липогенез, апоптоз, окислительный стресс и воспаление, экстрацеллюлярный матрикс и фиброз. Основные мишени в лечении НАЖБП: стеатоз, поскольку служит независимым фактором кардиометаболических рисков, воспаление и фиброз. При НАСГ важной гистологической мишенью лечения служит фиброз, так как этот фактор также ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных новообразований и смертности при НАСГ. Существенным фактором в лечении НАЖБП служит её мультисистемный характер и неразрывно связанная с ним коморбидность. Исходя из этого, можно сформулировать две основные цели терапии НАЖБП: 1) Выведение жира из гепатоцита и профилактика прогрессирования поражения печени 2) Снижение кардиометаболических рисков пациента, связанных с избытком жира в печени.

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) или при НАСГ с выраженной некровоспалительной активностью. 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 незарегистрированным показаниям. Безопасность и переносимость лекарственной терапии – необходимые условия при сопутствующих патологиях, связанных с НАСГ, и полипрагмазии, которая считается потенциальным источником лекарственных взаимодействий. Некоторые известные молекулы исследовались или продолжают исследоваться в лечении НАЖБП/НАСГ. Большинство из них активно применяется для снижения отдельных кардиометаболических факторов риска у пациентов с НАЖБП, таких как ожирение, дислипидемия или СД2. Например, орлистат – ингибитор желудочно-кишечных липаз – применяется в лечении ожирения; статины – ингибиторы 3-гидрокси-3 метилглутарил коэнзим А-редуктазы – применяются в лечении гиперхолестеринемии и дислипидемии; агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) – лираглутид, семаглутид и ингибиторы ДПП-4 (глиптины) – способны повышать уровень инкретинов и одобрены для лечения ожирения и СД2. На фоне применения этих препаратов отмечено улучшение отдельных показателей состояния печени: печеночных функциональных тестов, или уменьшение стеатоза печени; влияние на фиброз не отмечено.

Препараты, повышающие чувствительность к инсулину

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

Побочные эффекты глитазонов вызывают беспокойство: увеличение массы тела, переломы костей у женщин и, реже, хроническая сердечная недостаточность. Не смотря 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 исследований по оценке печеночных ферментов. В ходе небольшого экспериментального исследования по применению ежедневных инъекций лираглутида достигнута гистологическая ремиссия НАСГ без ухудшения фиброза.

3.2.3. Антиоксиданты, цитопротекторные и гиполипидемические препараты

В исследовании PIVENS применение витамина Е (800 МЕ в сутки) позволило снизить выраженность стеатоза, воспаления и бал лонной дистрофии и стимулировать регресс НАСГ у 36 % пациентов (21 % в группе плацебо). Снижение активности АЛТ коррелирует с гистологическим улучшением, а при отсутствии гистологического ответа снижения АЛТ не отмечается. В исследовании

TONIC у детей на фоне применения витамина Е не отмечено снижения уровня аминотрансфераз, активности стеатоза и воспаления, но наблюдается уменьшение выраженности баллонной дистрофии и удвоение скорости раз решения 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, частоты геморрагического инсульта и рака простаты у мужчин старше 50 лет. Витамин Е возможно использовать у пациентов с НАСГ при отсутствии цирроза и СД, однако дать определенные рекомендации пока не представляется возможным: необходимы дальнейшие исследования. Новые перспективные препараты с противовоспалительными, антифиброзными и инсулин-сенситизирующими свойства ми (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.

1B	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, устойчивом повышении уровня АЛТ, выраженном некровоспалительном процессе) также показана профилактическая терапия.
1B	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.

Согласно современным рекомендациям по лечению пациентов с МАЖБП помимо модификации образа жизни, включающее усиление физической акивности, рациональное питание, отказ от курения и избыточного потребления алкоголя применяется медикаментозное лечение, в частности, таргетная терапия компонентов метаболического синдрома и гепатотропная терапия [European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines, on the managmentof metabolic dysfunction- associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol. 2024; 81(3):492–542. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.031]. На основании этих же рекомендаций назначение фармакологических вариантов лечения должно проводиться с учетом таких коморбидных состояний, как СД 2 типа, дислипидемия, ожирение. В частности, при МАСГ и стадии фиброза F2/F3 рекомендуется терапия ресметиромом. При сочетании МАЖБП с СД 2 типа рекомендуются GLP1RA **–** агонисты рецепторов глюкагонподобного пептида-1 (семаглутид, лираглутид) и коантагонисты (тирзепатид), SGLT2 – натрий-глюкозный котранспортер 2 типа (эмпаглифлозин, дапаглифлозин), метформин, инсулин (при декомпенсированном циррозе печени). При сочетании МАЖБП с дислипидемией препаратами выбора являются статины, при сочетании с ожирением – GLP1RA **–** агонисты рецепторов глюкагонподобного пептида-1 (семаглутид, лираглутид) и коантагонисты (тирзепатид), бариатрические метода (особая осторожность при компенсированном циррозе).

Что касается гепатотропной терапии, урсодезоксихолиевая кислота (УДХК) – это самый широко назначаемый препарат, имеющий наибольшую доказательную базу. Ряд исследований и метаанализы продемонстрировали, что УДХК уменьшает стеатоз, воспаление, фиброз и улучшает функциональные показатели печени а также снижает уровень глюкозы, гликированного гемоглобина, инсулина, общего холестерина. Назначение УДХК рекомендуется пациентам с НАЖБП с целью уменьшения содержания липидов в гепатоцитах, уменьшения воспаления и профилактики прогрессирования фиброза.

1A	Рекомендовано назначение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК)** в дозе 15мг/кг/день пациентам с НАЖБП на стадии как стеатоза печени, так и стеатогепатита с целью нормализации печеночных функциональных тестов.

Комментарии: УДХК оказывает плейотропные эффекты: цитопротективное, антиоксидантное и антифибротическое действие, модулирует процесс апоптоза, обладает антиканцерогенным эффектом, который дополняется уменьшением агрессивного влияния токсичных желчных кислот на клетки печени и органов желудочно кишечного тракта. УДХК благоприятно влияет на стеатоз печени. В

экспериментальной модели было показано, что УДХК выводит избыток свободных жирных кислот из гепатоцитов через регуляцию аутофагии, воздействуя на AMP-активируемую протеинкиназу; ингибирует апоптоз, влияя на взаимодействие комплекса Bcl-2/Beclin-1 и Bcl-2/Bax. Все это делает ее многообещающей молекулой в лечении НАЖБП. При монотерапии УДХК в дозе 12–15 мг/кг/день на протяжении 2 лет достигается снижение активности АЛТ по сравнению с плацебо; Применение УДХК в составе комбинированной терапии с витамином Е, фосфатидилхолином и др. на протяжении 2 лет приводит к улучшению функции печени, в ряде случаев – уменьшению признаков воспаления и стеатоза по данным гистологического исследования. В то же время, по данным еще одного систематического обзора с мета-анализом прием УДХК, особенно на протяжении более 1 года, приводит к снижению уровня АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ и билирубина. Кроме того, в экспериментальных моделях и клинических исследованиях был показан антиканцерогенный эффект УДХК. Известно, что у пациентов с НАЖБП повышен риск развития как ЦП, так и гепатоцеллюлярного рака печени (ГЦР).

1А	Назначение монотерапии УДХК** в суточной дозе 15 мг на кг массы тела, рекомендовано пациентам с НАЖБП на любой стадии с целью уменьшения стеатоза, профилактики прогрессирования поражения печени и снижения кардиометаболических рисков НАЖБП.

Комментарии: Одновременное влияние на обе цели лечения НАЖБП оценены в международном несравнительном многоцентровом исследовании «УСПЕХ», проведенном в условиях реальной клинической практики (Урсодезоксихолевая кислота как Средство Профилактики атеросклероза, стеатоза и фиброза печени у пациентов на разных стадиях неалкогольной жировой болезни печени). Пациенты получали рекомендации по модификации образа жизни и диеты, в качестве медикаментозной терапии назначалась УДХК (Урсосан®) в дозе 15 мг/кг/день. Через 24 недель в общей группе пациентов достигнуто значимое снижение АЛТ, АСТ, ГГТП, уменьшение стеатоза (индекс FLI), общего ХС, ТГ, ТКИМ, а также 10-ти летнего риска сердечно-сосудистых осложнений по калькулятору ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk calculator, калькулятор для расчета риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом) в подгруппе женщин. Прогрессирования фиброза по NAFLD Fibrosis Score (индекс фиброза НАЖБП) не отмечено. В исследовании установлено, что степень снижения печеночных функциональных тестов была наиболее заметной в течение первых 12 недель лечения, при этом выраженность потери веса была одинаковой на протяжении первой и второй половин исследования. Целевого снижения веса > 5 % к концу исследования достиг только 31 % пациентов. При сравнении подгрупп, достигших и не достигших снижения веса > 5 % не получено значимых отличий по влиянию на степень снижения печеночных функциональных тестов и параметров липидограммы, что позволяет рассматривать полученные результаты как эффект УДХК. Следует отметить, что у пациентов со снижением веса > 5 % отмечалось более выраженное снижение FLI, при исходно более высоких показателях FLI в этой подгруппе. Во всех исследованиях УДХК показала хороший профиль безопасности. В 2025 году было проведено открытое пострегистрационное исследование клинической эффективности урсодезоксихолиевой кислоты у больных с артеиальной гипертензией низкого и среднего риска сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE-2 (2021 г.) с подтвержденным стеатозом печени, где за 6 месяцев терапии также был продемонстрирован положительный гиполипидемический эффект, уменьшение степени фиброза и стеатоза печени по данным фиброэластографии, значительное снижение уровня АЛТ, АСТ и ГГТ].

2В	Рекомендовано назначение витамина Е ** в дозе 800 международных единиц (МЕ) / день пациентам с НАЖБП на стадии стеатогепатита с целью уменьшения выраженности стеатоза и воспаления.

Комментарии: Витамин Е – антиоксидант – предложен для лечения НАЖБП в американских рекомендациях для пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ, без СД2 и ЦП. Они основаны на результатах исследования PIVENS, в котором Витамин Е в дозе 800 МЕ/день, применялся на протяжении 22 мес. и превышал по эффективности плацебо у пациентов с НАСГ по влиянию на стеатоз, воспаление и баллонную дистрофию, но не оказывал значимого влияния на фиброз. Европейские эксперты осторожны в отношении рекомендации применения витамина Е. Недавно проведенное исследование показало, что у пациентов с НАСГ и СД2 только комбинированная терапия витамином Е (800 МЕ/день) и пиоглитазоном (45 мг/день) применяемая на протяжении 18 мес. оказывает эффект на гистологическую активность заболевания; влияние на фиброз не отмечено.

2B	Рекомендовано назначение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в комбинации с витамином Е пациентам с НАЖБП на стадии стеатогепатита с целью снижения уровня сывороточных трансаминаз, выраженности стеатоза печени и уменьшения воспаления.

Комментарии: Преимущества совместного применения УДХК и витамина Е были продемонстрированы в мультицентровом двойном-слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании: на фоне приема УДХК в дозе 12–15 мг/кг/день и витамина Е в дозе 400 МЕ дважды в день на протяжении двух лет было достигнуто более выраженное снижение уровня АЛТ и АСТ по сравнению с группой плацебо и группой монотерапии УДХК. Также было показано улучшение гистологической картины (уменьшились признаки стеатоза печени и уровень гистологической активности). Авторы также подчеркивают хорошую переносимость проводимой терапии. В еще одном двойном-слепом плацебо контролируемом РКИ пациентов с гистологически подтвержденным стеатогепатитом в группе приема УДХК в дозе 12–15 мг/кг/день и витамина Е в дозе 400 МЕ в день наблюдалось увеличение уровня адипонектина и уменьшение гепатоцеллюлярного 32 апоптоза. Первый участвует в β-окислении жирных кислот, что приводит к уменьшению содержания триглицеридов в печени и выраженности ее инсулинорезистентности. Комбинация УДХК и витамина Е демонстрирует не только цитопротективный, но и метаболический эффект.

1A	Рекомендовано добавление УДХК в схемы гипогликемической терапии пациентам с НАЖБП и гипергликемией с целью дополнительного влияния на гомеостаз глюкозы.

Комментарии: В систематическом обзоре и мета-анализе клинических исследований, опубликованном в 2018 г, был показан эффект УДХК, применяемой в различных дозах продолжительностью от 6 недель до 2 лет, на гликемические параметры. Мета-анализ семи исследований с применением восьми групп лечения УДХК продемонстрировал значительное снижение уровня глюкозы натощак после такой терапии (–3,30 ммоль/л, 95 % ДИ: –6,36, –0,24, p = 0,034; I2 = 28,95 %). Мета анализ двух групп лечения показал значительное снижение концентрации гликозилированного гемоглобина (–0,41 %, 95 % ДИ: –0,81, –0,01, p = 0,042; I2 = 0 %). В дополнение к этому, мета-анализ четырех групп лечения также выявил значительное снижение уровня инсулина в плазме (WMD: –1,50 мг/дл, 95 % ДИ: –2,81, –0,19, p = 0,025; I2 = 67,90 %), но не показал существенного влияния на HOMA-IR (WMD: –0,20 мг/дл, 95 % ДИ: –0,42, 0,01, p = 0,057; I2 = 85,34 %). Результаты данного мета-анализа показали, что УДХК значительно снижает концентрацию глюкозы в плазме натощак, гликозилированного 36 гемоглобина и инсулина, что свидетельствует о ее положительном влиянии на гомеостаз глюкозы.

Таким образом, среди препаратов, применяемых в клинической практике одновременное действие на обе цели лечения НАЖБП имеется только у УДХК. Препарат также характеризуется хорошим профилем безопасности, гепатопротективным и гиполипидемическим эффектом, что делает его одним из препаратов выбора при лечении всех стадий НАЖБП.

1A	Не рекомендовано назначение метформина пациентам с НАЖБП и нарушениями углеводного обмена с целью уменьшения стеатоза печени.

Комментарии: Лечение метформином не уменьшает содержание жира или экспрессию воспалительных маркеров при НАЖБП. В связи с этим метформин не рекомендован для лечения НАЖБП, хотя его применение ассоциировано со снижением числа выявлений ГЦР и внепеченочных злокачественных опухолей.

Профилактика ассоциированных с НАЖБП состояний

1A	С целью профилактики остеопороза рекомендована физическая активность всем пациентам с НАЖБП.

Комментарии: в настоящее время физическая активность считается краеугольным камнем профилактики как НАЖБП, так и остеопороза. Считается, что физические упражнения укрепляют кости скелета за счет гравитационных сил и растяжения мышц, вызывающих растяжение внутри скелета. Имеются убедительные доказательства того, что аэробные упражнения и умеренные силовые упражнения позволяют свести к минимуму потерю костной массы и играют важнейшую роль в профилактике остеопороза. Исследования с участием женщин с ранним наступлением менопаузы показали, что силовые тренировки приводили к небольшим, но значимым изменениям МПК. Мета-анализ 16 исследований и

699 испытуемых показал улучшение на 2 % МПК в поясничном отделе позвоночника в группе, где осуществлялись силовые упражнения, в сравнении с группой без значимой физической активности.

1А	С целью профилактики тромботических осложнений пациентам с НАЖБП также рекомендованы физические упражнения умеренной/высокой интенсивности не менее 30 минут 3–5 раз в неделю.

Комментарии: Физические упражнения оказывают положительное влияние на систему коагуляции на всех стадиях гемостаза. Улучшение параметров первичного гемостаза реализуется через эндотелий-зависимую вазодилатацию и продукцию NO, что приводит к снижению избыточной активации и агрегации тромбоцитов. Регулярные физические упражнения умеренной интенсивности восстанавливают эффективность фибринолиза, а программы аэробных нагрузок в течение 3–8 мес. приводят к снижению PAI 1 на 23–37 %]. Имеются данные и о благоприятном эффекте силовых упражнений

1А	Рекомендовано пациентам с ожирением с целью профилактики образования камней в желчном пузыре в период снижения веса применять УДХК.

Комментарии: Общеизвестным является факт, что у пациентов с ожирением частота желчнокаменной болезни выше, чем в популяции, при этом быстрая потеря веса еще больше увеличивает риск образования камней. Показано, что применение УДХК во время диеты для похудания предотвращает риск образования камней в желчном пузыре, а лечение УДХК после бариатрической хирургии уменьшает риск симптоматической желчнокаменной болезни.

5. Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение за пациентами с НАЖБП базируется на оценке в динамике функциональных печеночных тестов, признаков портальной гипертензии (проведение УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС). Кратность обследования будет определяться стадией заболевания и общим состоянием/жалобами пациента.

1А	Пациентам с НАЖБП в отсутствие выраженного фиброза/цирроза скрининг ГЦР не рекомендуется в связи с низкой частотой данной опухоли на таком фоне (0,01 % в популяции) и экономической неэффективностью.

1А	Пациентам с НАЖБП на стадии выраженного фиброза или цирроза рекомендовано проведение УЗИ органов брюшной полости 1 раз в 6 месяцев с целью скрининга ГЦР.

6. Организация оказания медицинской помощи

Большинство пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени подлежат наблюдению и лечению в амбулаторных условиях. Показаниями к плановой госпитализации пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени служат необходимость проведения дифференциального диагноза с целью исключения других причин поражения печени (например, необходимость проведения пункционной биопсии печени), выраженная клиническая картина заболевания, выраженная активность сывороточных трансаминаз, наличие ассоциированных кардиометаболических факторов, осложняющих течение заболевания и требующих коллегиального ведения пациента.

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Проведено лабораторно-инструментальное обследование, нацеленное на определение стеатоза печени, стадии фиброза.	Да/нет
2.	Исключены другие причины хронического заболевания печени.	Да/нет
3.	Проведено наличие сочетанной кардиометаболической патологии (ожирение, дислипидемия, атеросклероз, артериальная гипертония, инсулинорезистентность, сахарный диабет).	Да/нет
4.	Рекомендована модификация образа жизни (физическая активность, диета).	Да/нет
5.	Рекомендована медикаментозная терапия при неэффективности модификации образа жизни и при наличии других показаний.	Да/нет

ЛИТЕРАТУРА

1. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. J Hepatol. 2021. Vol. 75(3). P. 659–689. Doi:10.1016/j.jhep.2021.05.025
2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016. Vol. 26(2). P. 24–42 [Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016. Vol. 26(2). P. 24–42 (in Russ)]. Doi:10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines, on the managmentof metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol. 2024. Vol. 81(3). P. 492–542. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.031.
4. Lin G.M., Tang A., Ng C.H., et al. An Observational Data Meta-analysis on the Differences in Prevalence and Risk Factors Between MAFLD vs NAFLD. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021. S1542–3565(21)01276-73. doi:10.1016/j.cgh.2021.11.038.
5. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol. 2020. Vol. 73(1). P. 202–209. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.039.
6. Eslam M., Sanyal A.J., George J. International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2020. Vol. 158(7). P. 1999–2014.e1. doi:10.1053/j.gastro.2019.11.312.
7. Eslam M., Sarin S.K., Wong V.W., et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. Hepatol Int. 2020. Vol. 14(6). P. 889–919. doi:10.1007/s12072-020-10094-2.
8. Nguyen V.H., Le M.H., Cheung R.C., Nguyen M.H. Differential Clinical Characteristics and Mortality Outcomes in Persons With NAFLD and/or MAFLD. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021. Vol. 19(10). P. 2172–2181.e6. doi:10.1016/j.cgh.2021.05.029.
9. Kim D., Konyn P., Sandhu K.K., et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease is associated with increased all-cause mortality in the United States. J Hepatol. 2021. Vol. 75(6). P. 1284–1291. doi:10.1016/j.jhep.2021.07.035.
10. Lee H., Lee Y.H., Kim S.U., Kim H.C. Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease and Incident Cardiovascular Disease Risk: A Nationwide Cohort Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021. Vol. 19(10). P. 2138–2147.e10. doi:10.1016/j.cgh.2020.12.022.
11. Liang Y., Chen H., Liu Y., et al. Association of MAFLD With Diabetes, Chronic Kidney Disease, and Cardiovascular Disease: A 4.6-Year Cohort Study in China. J Clin Endocrinol Metab. 2022. Vol. 107(1). P. 88–97. doi:10.1210/clinem/dgab641.
12. Yoneda M., Yamamoto T., Honda Y., et al. Risk of cardiovascular disease in patients with fatty liver disease as defined from the metabolic dysfunction associated fatty liver disease or nonalcoholic fatty liver disease point of view: a retrospective nationwide claims database study in Japan. J Gastroenterol. 2021. Vol. 56(11). P. 1022–1032. doi:10.1007/s00535-021-01828-6.
13. Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H., Day C., Marchesini G. A po sition statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol 2010. Vol. 53. P. 372–384.
14. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E., 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. Vol. 336. P. 924–926.
15. Bellentani S., Saccoccio G., Masutti F., Croce L.S., Brandi G., Sasso F., et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. Ann Intern Med 2000. Vol. 132. P. 112–117.
16. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epide miology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. Aliment Pharmacol Ther 2011. Vol. 34. P. 274–285.

17. Younossi Z.M., 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. Vol. 91. P. 319–327.
18. Fracanzani A.L., Valenti L., Bugianesi E., Andreoletti M., Colli A., Vanni E., et al. Risk of severe liver disease in NAFLD with normal amino transferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. Hepatol ogy 2008. Vol. 48. P. 792–798.
19. Marchesini G., Mazzotti A. NAFLD incidence and remission: only a matter of weight gain and weight loss? J Hepatol 2015. Vol. 62. P. 15–17.
20. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Diehl A.M., Brunt E.M., 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. Vol. 55. P. 2005–2023.
21. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. Clin Liver Dis 2014. Vol. 18. P. 91–112.
22. Chiu S., Sievenpiper J.L., de Souza R.J., Cozma A.I., Mirrahimi A., Carleton A.J., et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver dis ease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. Eur J Clin Nutr 2014. Vol. 68. P. 416–423.
23. Gerber L., Otgonsuren M., Mishra A., Escheik C., Birerdinc A., Stepa nova 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. Vol. 36. P. 772–781.
24. Anstee Q.M., Targher G., Day C.P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013. Vol. 10. P. 330–344.
25. Valenti L., Al-Serri A., Daly A.K., Galmozzi E., Rametta R., Dongiovanni P., et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponu trin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2010. Vol. 51. P. 1209–1217.
26. Liu Y.L., Patman G.L., Leathart J.B., Piguet A.C., Burt A.D., Dufour J.F., et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C>G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocel lular carcinoma. J Hepatol 2014. Vol. 61. P. 75–81.
27. Kleiner D.E., Makhlouf H.R. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children. Clin Liver Dis. 2016. Vol. 20(2). P. 293–312. Doi: 10.1016/j.cld.2015.10.011
28. Day C.P., James O.F. Steatohepatitis: a tale of two «hits»? Gastroenterology. 1998. Vol. 114. P. 842–845. Doi: 10.1016/s0016-5085(98)70599-23. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: A multisystem disease. J Hepatol. 2015. 62(1S): S47 S64. Doi: 10.1016/j.jhep.2014.12.012
29. Fang Y.L., Chen H., Wang C.L., Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: from «two hit theory» to «multiple hit model». World J Gastroenterol. 2018. Vol. 24. P. 2974–2983. Doi: 10.3748/wjg.v24.i27.2974
30. Xian Y.X., Weng J.P., Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. Chin Med J. 2020. Vol. 134. P. 8–19. 6. Parthasarathy G., Revelo X., Malhi H. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: An Overview. Hepatology Communications. 2020. Vol. 4(4). P. 478–492. Doi: 10.1002/hep4.1479.
31. Sánchez-Garcia A., Sahebkar A., Simental-Mendia M., Simental-Mendia L.E. Effect of urso-deoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Pharmacol Res. 2018. Vol. 135. P. 144–149. doi: 10.1016/l-phrs.2018.08.008.
32. Simental-Mendia L.E., Simental-Mendia M., Sánchez-Garcia A., et al. Impact of ursode-oxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Lipids Health Dis. 2019. Vol. 18(1). P. 88. doi: 10.1186/ s12944-019-1041-4.
33. Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. Терапевтический архив. 2022. Vol. 94 (2). P. 7–44.
34. Абдуллаева Г.Ж., Хамидуллаева Г.А., Атоева М.И., Раджабова Г.М., Юсупова Х.Ф., Бекметова С.И., Ильхамова Л.Т., Ибрагимова И.А., Ходиметова Ш.А., Собиров А.Б., Мансурова В.Х. Роль урсодезоксихолиевой кислоты в коррекции кардиометаболических нарушений при артериальной гипертензии. O‘zbekiston terapiya axborotnomasi jurnali. 2026. № 1. С. 80–89.