

Президент Научного общества гастроэнтерологов России, д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии и профилактики ФГБОУ ВО МГМСУ Минздрава России

Л.Б. Дазебник



Президент Российского научного медицинского общества терапевтов, академик РАН, д.м.н. профессор, профессор МГМСУ Минздрава России кафедры госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО МГМСУ Минздрава России



А.И. Мартынов

## Клинические рекомендации

### Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: K76.0, K74.6

Возрастная группа: взрослые

Разработчик клинической рекомендации:

- Российское научное медицинское общество терапевтов
- Научное общество гастроэнтерологов России

Одобрены:

Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации

\_\_\_\_\_ 2022 г.

2022 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	5
Термины и определения.....	7
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	8
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	8
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	9
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....	12
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем .....	13
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ....	14
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	14
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики .....	16
2.1 Жалобы и анамнез.....	19
2.2 Физикальное обследование .....	20
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	21
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	23
2.5 Иные диагностические исследования .....	31
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	32
3.1 Снижение веса и физическая активность .....	32
3.2 Фармакологическая коррекция инсулинорезистентности .....	34
3.3 Фармакологическая коррекция гиперлипидемии .....	35
3.4 Медикаментозная терапия НАЖБП .....	37
3.5 Хирургическое лечение НАЖБП .....	48
3.6 Другие методы лечения .....	49

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов .....	50
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики .....	50
6. Организация оказания медицинской помощи .....	51
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) .....	51
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	52
Список литературы .....	54
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций .....	75
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	79
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата .....	81
Приложение А3.1. Номинация и функциональная классификация гепатопротекторов .....	82
Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	83
Приложение Б1. Критерии диагностики МАЖБП .....	83
Приложение Б2. Алгоритм диагностики НАЖБП в группах риска .....	84
Приложение В. Информация для пациента .....	85
Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях .....	86
Приложение Г1. Индекс стеатоза (St-index) .....	86
Приложение Г2. Шкала NFS (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score) .....	86
Приложение Г3. Индекс FIB – 4 .....	87
Приложение Г4. Индекс стеатоза печени FLI .....	87
Приложение Г5. Индекс APRI .....	88
Приложение Г6. Тест ELF .....	88
Приложение Г7. Шкала HAIR .....	89
Приложение Г8. Шкала BARD .....	89
Приложение Г9. Шкала BAAT .....	90
Приложение Г10. Шкала CDS .....	90
Приложение Г11. Шкала NAS .....	91
Приложение Г12. Шкала NASH .....	92

Приложение Г13. Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR .....	93
Приложение Г14. Шкала Metavir .....	93
Приложение Г15. Тест связи чисел (ТСЧ).....	94

## Список сокращений

- АГМА – антитела к гладкой мускулатуре  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АНФ – антинуклеарный фактор  
АСТ – аспаратаминотрансфераза  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
ВГО – Всемирная Гастроэнтерологическая Организация  
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника  
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения  
ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза  
ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома  
ЖКТ - желудочно – кишечный тракт  
ИМТ – индекс массы тела  
ИР – инсулинорезистентность  
КПЗУ – контролируемый параметр затухания ультразвука  
КТ – компьютерная томография  
ЛПВП – липопротеилы высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
ЛПНОП – липопротеиды очень низкой плотности  
МАЗБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени  
МКБ - Международная классификация болезней и причин смерти - 10  
МНО – международное нормализованное отношение  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МС – метаболический синдром  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит  
НОГР – Научное общество гастроэнтерологов России  
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование  
РНМОТ – Российское научное медицинское общество терапевтов  
СД – сахарный диабет  
СЖК – свободные жирные кислоты  
СИБР – синдром избыточного бактериального роста в кишечнике

ССС – сердечно-сосудистые события  
ТГ – триглицериды  
УДД – уровень достоверности доказательств  
УДХК – урсодезоксихолевая кислота  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
УУР – уровень убедительности рекомендаций  
ХС – холестерин  
ЦП – цирроз печени  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия  
ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$   
ЭСВ - ультразвуковая эластография сдвиговой волной  
ФЛ – фосфолипиды

## Термины и определения

Неалкогольная (метаболически ассоциированная) жировая болезнь печени - хроническое заболевание, ассоциирующееся с инсулинорезистентностью и характеризующееся избыточным накоплением жира в печени у лиц, не употребляющих в чрезмерном количестве алкоголь.

Метаболический синдром - ассоциированный с инсулинорезистентностью комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного, липидного, жирового обмена, а также механизмов регуляции артериального давления и функции эндотелия.

Инсулинорезистентность - уменьшение количества и/или уменьшение чувствительности рецепторов к инсулину.

## **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)**

### **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени (напр., этанол), обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически подтверждаемое стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокарциномой. Диагноз НАЖБП верифицируется при накоплении липидов в виде триглицеридов (ТГ) в количестве более 5–10% массы гепатоцитов или при наличии более 5% печеночных клеток, содержащих депозиты липидов [1].

Согласно представлениям последних лет, НАЖБП включает два различных патологических состояния с различными прогнозами: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), последний может сопровождаться развитием фиброза. Стеатоз, вероятно, может являться начальной стадией с последующим развитием НАСГ, но у большинства пациентов не происходит трансформации одной формы заболевания в другую. НАСГ, согласно определению, предложенному ВОЗ (2018) является клинически прогрессирующей формой НАЖБП с исходами, включающими сердечно-сосудистые события, цирроз или гепатоцеллюлярную карциному [2, 3].

В 2020 г. было опубликовано международное экспертное консенсусное заявление, предлагающее новое адаптивное понятие – МАЖБП: Метаболически Ассоциированная Жировая Болезнь Печени (Metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease). По мнению авторов консенсуса, предложенная трактовка заболевания позволяет не только подчеркнуть системность и многофакторность патогенеза унифицированного поражения печеночной паренхимы (напр., взаимосочетание дисметаболических и алиментарно-токсических), но и персонализировать объемы и направления лечебно-диагностической помощи при различных клинических вариантах МАЖБП-ассоциированной коморбидности [4, 5, 6].

Это предложение основывается в том числе и на результатах эпидемиологического исследования многотысячной китайской популяции, показавшем, что нарушения «циркадного ритма» (CircS) в виде диссомнии, депрессии, когнитивной дисфункции связаны с ключевыми компонентами метаболического синдрома (MetS) - стеатогепатитом, сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Показано, что



«циркадный синдром» является более сильным предиктором сердечно-сосудистого риска, нежели непосредственно «метаболический синдром» [7].

Эксперты – составители настоящих клинических рекомендаций, выражая полное согласие с представляемой авторами «Консенсуса» концепцией МАЖБП, тем не менее рекомендуют в повседневной практической деятельности использовать утвержденные ВОЗ соответствующие коды нозологических форм, указанные, как в ныне действующей МКБ-10, так и во вступающей в силу через некоторое время МКБ-11.

Использование критериев МАЖБП может быть полезно для персонализации лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с различными метаболическими факторами риска, а также в тех случаях, когда необходимо установить иную, не «метаболическую» этиологию стеатоза и стеатогепатита.

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

Этиопатогенез НАЖБП подразумевает сложные взаимодействия между генетическими предпосылками, факторами внешней среды (характер питания и величина физической активности) и гормональными расстройствами и пр. [1]

К эндогенным факторам риска развития НАЖБП относятся: несбалансированное питание с пере- или недоеданием, низкая физическая активность, синдром избыточного бактериального роста с гиперэндотоксинемией, обуславливающий повышенную проницаемость кишечного слизисто-тканевого барьера, нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот и т.д.

Нарушение целостности кишечного барьера является причиной транслокации в печень бактерий, вирусов и патоген-ассоциированных фрагменты молекул (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) - липополисахариды (эндотоксины), бактериальные и вирусные РНК, избыточное количество сигнальных молекуло газов –  $\text{NH}_3$ - $\text{NH}_4$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{NO}$  и т.п. Указанные образования активируют иммунную систему защиты печени – клетки Купффера, клетки ИТО и др., являющееся триггерным механизмом не только для «печеночных» (цирроз, гепатокарцинома), но в большей степени и сердечно-сосудистых рисков [8].

Одним из основных механизмов развития НАЖБП и метаболического синдрома (МС) лежит нарушение чувствительности и количества рецепторов к инсулину – инсулинорезистентность (ИР), приводящее к нарушению липидного, углеводного и жирового обменов, результатом которого является избыток производства свободных жирных кислот (СЖК).

В основе накопления триглицеридов в виде жировых вакуолей в гепатоците лежит дисбаланс между их поступлением/синтезом и утилизацией. Накопление жира в клетках печени (собственно стеатоз) является следствием: повышения поступления СЖК в печень, снижения скорости  $\beta$ -окисления СЖК в митохондриях, избыточного их синтеза, снижения синтеза или секреции липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП).

Понимание трансформации стеатоза в стеатогепатит многие годы основывалась на предложенной Day С.Р. и James O.F. концепции «двойного удара». Первым этапом поражения печеночной долики является переполнение ее элементов жирами каплями, а вторым – развитие воспаления в силу цитокиновой или токсической перегрузки постоянно проникающими в печень через нарушенный слизисто-тканевой барьер («дырявая кишка») продуктами провоспаления [9, 10].

Пришедшая на смену теории «множественных ударов» рассматривает многофакторные синергетические воздействия на генетически и эпигенетически предрасположенных к НАЖБП лиц. Это и резистентность к инсулину, и выработка адипокинов, и факторы питания, и микробим кишечника и т.д. [11, 12].

Механизмами трансформации стеатоза в стеатогепатит являются: повышение продукции жировой тканью фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), увеличение концентрации СЖК, которые оказывают прямой повреждающий эффект на мембраны гепатоцитов, активация цитохрома Р450, повышение перекисного окисления липидов (ПОЛ), накопление реактивных форм кислорода (оксидативный стресс). Результатом этих патологических реакций является хроническое воспаление (неалкогольный стеатогепатит; НАСГ). Предполагается, что одну из ключевых ролей в переходе стеатоза в стеатогепатит играют изменения кишечного микробиома и хроническое воспаление в жировой ткани. Постоянная перегрузка защитного барьера печени (клеток Купффера, клеток Ито, рiт (пестрых) – клеток) стимулирует коллагенообразование и прогрессирование фиброза в печени, делая процесс необратимым.

Фиброз печени развивается у 15–20% пациентов с НАЖБП и стеатозом, и может трансформироваться в цирроз, а и при более длительном течении или воздействии повреждающих факторов - в гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК).

Признаки НАЖБП также обнаруживают у 10–15% людей без клинических проявлений МС.

Коморбидность при НАЖБП обусловлена множественными метаболическими нарушениями, такими, как: инсулинорезистентность, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа,

висцеральное ожирение, поликистоз яичников, метаболические заболевания опорно-двигательного аппарата, фибромиалгии, полинеuropатии и пр.

Доказано, что НАЖБП является независимым предиктором высоких сердечно-сосудистых рисков, гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), злокачественных новообразований различной локализации [13, 14, 15].

Одним из важных патогенетических механизмов развития и прогрессирования НАЖБП и ассоциированных состояний является «кишечно-печеночная ось», представляющая собой функционально тесную двустороннюю связь между кишечной микробиотой и печенью. Повышенная кишечная проницаемость, бактериальная транслокация и изменения состава микробиоты кишечника являются важными патогенетическими элементами развития гепатита, инициации фиброзных изменений, формирования цирроза печени и его осложнений [16].

Метаанализ 10 исследований показал высокую связь между синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке и НАЖБП [17].

Специфические дисбиотические изменения при НАЖБП показывают преобладание эндотоксин-продуцирующих грамотрицательных микроорганизмов, преимущественно семейства Enterobacteriaceae родов *Escherichia* (Proteobacteria) и *Bacteroides* (Bacteroidetes) [18, 19]. Вместе с тем количество таких грамотрицательных бактерий как *Prevotella* (Bacteroidetes) при НАЖБП увеличивается, что заставляет предположить их протективное действие [20, 21]. В то же время некоторые грам-позитивные микроорганизмы, например род *Ruminococcus*, показывают тесную положительную связь со степенью фиброза при НАЖБП [22].

Роль генетического полиморфизма в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени.

В ходе полномасштабных генетических исследований был выявлен ряд генов, ассоциированных с развитием НАЖБП и НАСГ. Наиболее значимые ассоциации были выявлены между наличием НАЖБП и/или НАСГ и наличием однонуклеотидных полиморфизмов в следующих генах:

- PNPLA3 (пататин-подобный домен, содержащий 3 фосфолипазу, ген адипонутрина);
- TM6SF2 (трансмембранный белок 6 суперсемейства-2);
- HSD17B13 (17β-гидроксистероиддегидрогеназа 13);
- GSKR (ген-регулятор глюкокиназы);
- PPAR (рецептор, активируемый пролифераторами пероксисом);

- MBOAT7 (мембрансвязывающий O-ацетилтрансферазу домен, содержащий протеин 7);
- ENPP1 (эктонуклеотид пирофосфатазы-1)»
- NCAN (нейрокан)
- LYPLAL1 (лизофосфолипазоподобный белок 1).

Следует отметить, что мутации в данных генах имеют разнонаправленное влияние на метаболический профиль пациентов [23, 24].

Наиболее убедительные данные в различных популяциях получены об ассоциации полиморфизма rs738409 в PNPLA3 и rs58542926 TM6SF2 с прогрессирующим течением НАСГ (развитием стеатоза, фиброза и ГЦК). Так, пациенты с аллелью TM6SF2 rs 58542926 T, предрасполагающей к развитию НАЖБП/НАСГ, имели более высокий уровень липополисахарид-связывающего белка (LBP - маркер эндотоксемии) [25].

У пациентов с НАЖБП уровни LBP и эндотоксина коррелировали со степенью долькового воспаления и фиброза, также с фрагментами цитокератина-18 и уровнем жесткости печени. Предполагается, что в отдельных регионах РФ выявленные мутации имеют определенное значение для отечественной популяции [26-29].

Исследования последних лет у детей с избыточной массой тела или инсулинорезистентностью указывают на возрастающую роль эпигенетических факторов в развитии «наследуемой» НАЖБП.

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Распространенность НАЖБП в общей популяции в мире колеблется в пределах 6,3 - 33,0%, выявляются во всех возрастных категориях, но значительно чаще у лиц с ожирением (до 62–93%).

Стадия НАЖБП- стеатогепатита выявляютют в 18,5–26% случаев, фиброза – в 20–37%, цирроза печени – в 9–10%. 22% пациентов с НАЖБП не имеют избыточного веса и сахарного диабета (СД), 64% – не соответствуют минимальным критериям МС, в 12% случаев не было выявлено ни одного критерия МС.

Y. Chang и соавт. (2006) показали, что стеатоз печени может развиваться при повышении массы тела, не сопровождающемся повышением индекса массы тела (ИМТ). Предполагается, что даже незначительное увеличение массы тела способствует перераспределению содержания липидов в тканях и нарушению их нормального метаболизма.

В РФ в настоящее время НАЖБП занимает лидирующее место в структуре заболеваний внутренних органов. В России 30% трудоспособного населения имеет избыточную массу тела и 25% страдает ожирением. По результатам российского исследования DIREG 1 (2007) распространенность НАЖБП у пациентов амбулаторных ЛПУ составляла 27%, при этом у 80,3% диагностирован стеатоз, у 16,8% – стеатогепатит, у 2,9% – ЦП. Исследование DIREG 2 (2015) показало, что распространенность НАЖБП среди лиц, обращающихся за амбулаторной помощью, составила уже 37,3%, показав рост на 10% за 7 лет в сравнении с данными DIREG 1. Число больных с гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) увеличилось до 5%. У 90% пациентов с НАЖБП выявляется один компонент МС и более, а у 30% – все составляющие МС. Отмечено, что НАЖБП служит фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и определяет их исход даже в большей степени, чем исход заболевания печени. Частота НАЖБП у пациентов с СД 2 типа и ожирением, по данным различных исследований, варьирует от 70 до 100%, при этом СД 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) выявляют у 10–75%, ожирение – у 30–100%, гипертриглицеридемия – у 20–92%.

НАЖБП рассматривается как независимый фактор риска развития и прогрессирования заболеваний печени и сердечно-сосудистой системы. НАЖБП повышает риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 2 раза. При этом жировая дегенерация печени у пациентов с НАЖБП может возникнуть задолго до развития МС и создавать существенные предпосылки для развития возможных метаболических нарушений.

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

Согласно кодам МКБ 10 диагноз выставляется по ведущему клиническому заболеванию, синдрому и/или симптому:

К76.0 – жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках;

При диагностированной НАЖБП рекомендуется пользоваться кодом К76.0. При доказаном НАСГ или циррозе рекомендуется устанавливать код К74.6.

В планируемой к утверждению в РФ МКБ 11 НАЖБП будет иметь коды, соответствующие ее общепризнанному международному наименованию.

## **1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

### **1.5.5 Морфологическая классификация НАЖБП**

По гистологическим признакам выделяют стеатоз, стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени в исходе НАЖБП. Стеатоз печени определяется при наличии накопления жира в печени без признаков гепатоцеллюлярного повреждения в виде баллонной дистрофии гепатоцитов. НАСГ характеризуется наличием воспалительной инфильтрации на фоне стеатоза с фиброзом или без фиброза. На стадии ЦП выявляются морфологические признаки цирроза в сочетании с жировой инфильтрацией печени. На поздних стадиях НАЖБП (НАСГ-ЦП) гистологические признаки стеатоза могут исчезать.

Основные морфологические критерии НАЖБП:

- крупнокапельный стеатоз, преимущественно в 3-й зоне ацинуса, характеризующийся наличием крупных липидных капель в цитоплазме со смещением ядра к периферии дольки;
- баллонная дистрофия гепатоцитов;
- преобладание лобулярного воспаления, представленного полиморфно-ядерными лейкоцитами и мононуклеарами;
- перисинуоидальный фиброз в 3-й зоне ацинуса – месте наилучшего кровоснабжения.

## **1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

В целом для НАЖБП на стадиях стеатоза, стеатогепатита и фиброза характерно бессимптомное течение, поэтому наиболее часто в практике врач сталкивается со случайно обнаруженным при биохимическом исследовании синдромом цитолиза или признаками изменения структуры паренхимы печени при ультразвуковом ее обследовании. Зачастую пациенты обращаются к врачу по поводу жалоб, обусловленных коморбидными НАЖБП-ассоциируемыми заболеваниями - артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических сосудов, ожирением, СД 2, полиартралгиями, фибромиалгиями и т.п., и тогда НАЖБП становится диагностической находкой.

Основные клинические симптомы у пациентов с НАЖБП:

- астенический синдром: слабость, повышенная утомляемость, нарушение сна;
- диспепсический синдром: метеоризм, тошнота, нарушения стула;

- болевой синдром: тупые боли и/или тяжесть в правом подреберье;
- Гепато- и/или спленомегалия.

Необходимо учитывать, что интенсивность предъявляемых жалоб и данные лабораторно-инструментального обследования зачастую не коррелируют со степенью поражения печеночной паренхимы.

Показатели биохимического анализа крови общетерапевтического у пациентов на стадии стеатоза печени обычно не превышают границ нормы.

На стадии стеатогепатита выявляют изменения биохимических показателей: повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) до уровня 4–5 верхних пределов норм, возможно повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), гиперхолестеринемия, гипергликемия (НТГ или СД 2 типа).

Соотношение АСТ/АЛТ (коэффициент де Ритиса) при НАСГ в среднем составляет 0,9 и не превышает 1,3 [31].

Частым спутником НАЖБП является дислипидемия (проатерогенный сывороточный липидный профиль, включающий низкий уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), высокий уровень ТГ, ЛПНП и аполипопротеина В100), развивающаяся независимо от стадии и степени выраженности заболевания и способствующая прогрессированию поражения печени и развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В основе механизма развития сердечно-сосудистых заболеваний при НАЖБП системное воспаление в результате нарушенного печеночного метаболизма, абдоминального ожирения, как генератора провоспалительных цитокинов и инсулинорезистентности. Возрастает продукция проатерогенных липопротеидов, системное высвобождение медиаторов воспаления - провоспалительных цитокинов, прокоагулирующих и профибриногенных факторов, прооксидантных молекул, способствующих формированию атеросклероза и атеротромбоза. При НАЖБП происходит избирательное накопление жировой ткани в почках, миокарде и перикардальном пространстве. Последнее непосредственно способствует развитию гипертрофии миокарда даже без артериальной гипертензии, как одного из ее патогенетических факторов.

При трансформации фиброза в цирроз печени фиксируется преобладание значений АСТ над АЛТ, а также ослабление белково-синтетической функции печени в виде снижения уровней общего белка, альбумина, ХС, холинэстеразы и протромбина, повышение уровня билирубина, а также и тромбоцитопения, повышение МНО, удлинение АЧТВ.

Наличие фиброза характеризуется изменением сывороточных маркеров: гиалуроновой кислоты, проколлагена III типа, N-терминального пептида проколлагена III, ламинина и др. На этом фоне постепенно формируется портальная гипертензия (расширение воротной и селезеночной вен, варикозное расширение вен пищевода, асцит).

Отсутствие изменений лабораторных показателей, характеризующих состояние печени, не исключает наличия воспалительно-деструктивного процесса и фиброза.

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

См. также Приложение Б2

Критерии установления диагноза:

1. Наличие избыточного количества жировых отложений в печени (определенное гистологическим исследованием или визуализирующими методами);
2. Отрицание в анамнезе хронического употребления алкоголя в токсичных дозах;
3. Исключение других причин жировой инфильтрации печени (гепатотропные вирусы, генетически детерминированные заболевания, лекарственное поражение печени).

Основное условие диагностики НАЖБП – установление наличия избыточного содержания жира в печени по данным инструментальных и/или патолого - анатомического исследований.

Случайно выявленные при инструментальном обследовании признаки или симптомы, либо изменения биохимических показателей сыворотки крови, характерные для НАЖБП, дают основание предполагать наличие данного заболевания и проводить дальнейшее исследование. Наличие признаков метаболического синдрома, положительные результаты неинвазивных методов (расчетные индексы, методы эластографии) могут быть использованы для выявления лиц с высоким риском развития НАЖБП с прогрессирующим фиброзом печени.

Наличие и стадия фиброза печени при НАЖБП является основным фактором, определяющим прогноз пациента, поэтому при установлении диагноза НАЖБП дальнейшее обследование должно быть направлено на выявление наличия фиброза. Показано, что наличие и стадия фиброза является определяющей для прогноза пациента: продолжительности жизни, развития печеночных осложнений и ССС. Риск неблагоприятных исходов возрастает соответственно стадии фиброза [40].



- У пациента со случайно выявленными при инструментальном обследовании признаках стеатоза печени (при отсутствии признаков или симптомов печеночного заболевания и нормальных биохимических показателях) рекомендовано провести оценку метаболических факторов и альтернативных причин возникновения стеатоза [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

- Наличие у пациента признаков метаболического синдрома и/или ожирения предполагает высокий риск НАЖБП, в связи с чем рекомендовано плановое скрининговое обследование данной группы пациентов для выявления НАЖБП [36, 176-180].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** Ассоциация выявленных признаков НАЖБП с МС и системным ожирением предполагает высокий риск наличия у пациента НАЖБП и повышенного риска ее прогрессирующего течения. В этой связи всем пациентам с ожирением/и или МС следует в плановом порядке проводить скрининговые обследования, направленные на выявление НАЖБП (см. ниже).

План обследования пациентов с метаболическими нарушениями, обращающихся к врачу по поводу ишемической болезни сердца, СД 2 типа, артериальной гипертензии, гипотиреоза, холелитиаза и т.д (подробно – см. ниже).

1. Сбор анамнеза (наследственность, образ жизни, пищевые привычки, физические нагрузки).
2. Антропометрические измерения (ИМТ, объем талии [ОТ] и бедер [ОБ], индекс ОТ/ОБ).
3. Объективный осмотр (выявление малых печеночных знаков: телеангиоэктазий, пальмарной эритемы, оценка размеров и консистенции печени, размеров селезенки).
4. Мониторинг артериального давления.
5. Анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический: ТГ, общего ХС, ХС ЛПВП и ЛПНП, исследование уровня апопротеина А1 в крови, исследование уровня апопротеина В1 в крови.
6. Исследование уровня глюкозы в крови, проведение глюкозотолерантного теста по показаниям;
7. Исследование уровня инсулина плазмы крови натощак.
8. Оценка наличия и выраженности ИР – определение индекса НОМА-IR (НОmeostasis Model Assesment)(Приложение Г13):

9. Общий (клинический) анализ крови (наличие тромбоцитопении).

10. Анализ крови биохимический общетерапевтический - оценка биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, протромбин/МНО, общий белок, альбумин).

11. УЗИ печени и селезенки (размеры и УЗ-характеристики печени и селезенки, наличие и выраженность признаков портальной гипертензии).

12. При выявлении УЗИ признаков стеатоза печени - оценка риска фиброза неинвазивными методами (расчетный индекс FIB-4)

13. Чрескожная биопсия печени (пункционная) – при наличии показаний

- При отсутствии по результатам скрининга изменений и отсутствии НАЖБП у пациентов с метаболическим синдромом и/или ожирением рекомендовано повторить скрининговое обследование через 3-5 лет в связи с возможностью последующего развития у пациента НАЖБП [2, 33, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендовано у всех пациентов с подозрением на НАЖБП исключение алкогольной этиологии заболевания, что является одной из первых задач при выявлении признаков стеатоза печени. Приемлемой дозой употребления алкоголя у пациентов, которым диагностируется НАЖБП, следует считать не более 210 мл этанола в неделю для мужчин и не более 140 мл в неделю для женщин [2, 32, 33, 229].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

**Комментарии:** для исключения алкогольной этиологии и дифференциации между алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени могут быть использованы:

- опрос пациента и его ближайших родственников пациента;
- апробированные опросники для количественной оценки потребления алкоголя;
- определение лабораторных маркеров злоупотребления алкоголем: определение активности ГГТ, АСТ в крови, соотношения АСТ/АЛТ, среднего объема эритроцитов, качественное и количественное определение карбогидрат-дефицитного трансферрина (CDT) в сыворотке крови методом капиллярного электрофореза и их интерпретация в совокупности с данными анамнеза и других исследований.

ГГТ может быть повышена у лиц с НАЖБП, не злоупотребляющих алкоголем;

- непатентованные расчетные формулы, таких как индекс ALD/NAFLD index (ANI), включающий следующие показатели: ИМТ, пол, MCV, АСТ, АЛТ, он-лайн калькулятор для расчета - <https://www.mdapp.co/ald-naflid-index-ani-calculator-355>

- патентованные расчетные формулы, такие как диагностическая панель «ФиброМакс» («АшТест») [32, 33].

## **2.1 Жалобы и анамнез**

- Всем пациентам при подозрении на НАЖБП рекомендован сбор жалоб и анамнеза - необходимый метод для выявления клинических симптомов и наличия факторов риска развития НАЖБП, исключения вторичных факторов развития НАЖБП, а также наличия ассоциированных метаболических заболеваний [2, 54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

**Комментарии:** при опросе пациента уточняется наличие и выраженность жалоб, их взаимосвязь с приемом пищи, режимом труда и отдыха, пищевыми привычками, физическими нагрузками. Уточняется наличие сопутствующей патологии, в том числе коморбидной (сахарный диабет 2 типа (СД2), атерогенная дислипидемия, атеросклероз, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и др.), а также отягощение наследственного анамнеза. В большинстве случаев НАЖБП протекает бессимптомно, иногда пациенты жалуются на слабость, повышенную утомляемость, тяжесть или ноющие боли в правом подреберье. У врача пациент чаще всего оказывается по поводу сопутствующей патологии: ожирения, АГ, ИБС, СД2, желчнокаменной болезни (ЖКБ).

При опросе пациента в обязательном порядке уточняется предшествующий данному обращению прием лекарственных препаратов (амиодарон\*\*, ацетилсалициловая кислота\*\*, глюкокортикоиды, дилтиазем, нифедипин\*\*, тамоксифен\*\*, метотрексат\*\* и др.), а также наличие эпизодов парентерального питания, голодания, быстрого снижения массы тела, воспалительных и иммуноопосредованных заболеваний кишечника, любых хирургических вмешательств (особенно проведенных на органах пищеварения - гастропластика, еюноилеальное шунтирование, обширная резекция тонкой кишки и т.п.).

- У пациентов при подозрении на НАЖБП и при установленном диагнозе рекомендовано оценивать состав рациона и физическую активность [2, 60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).

**Комментарии:** Факторами риска развития НАЖБП являются нерациональное питание и низкая физическая активность [2, 60]. Выявление дефектов в образе жизни позволяет провести их персонализированную коррекцию.

## 2.2 Физикальное обследование

Физикальное обследование у пациента с подозрением на НАЖБП должно быть направлено на выявление малых печеночных знаков, оценку размеров и консистенции печени, размеров селезенки, выявление желтухи и признаков портальной гипертензии.

У пациентов с хроническим заболеванием печени (ХЗП) могут быть выявлены характерные «малые печеночные знаки» - телеангиэктазии, пальмарная эритема. Признаком ХЗП также является изменение размеров печени (увеличение на доцирротической стадии и уменьшение на стадии цирроза), заострение края, уплотнение паренхимы. У части пациентов увеличивается селезенка. Физикальное обследование может выявить наличие расширенных подкожных вен, асцита, отека нижних конечностей вследствие формирования портальной гипертензии. На доцирротических стадиях и начальных этапах цирроза печени НАЖБП физикальные изменения со стороны печени могут не выявляться, или ограничиваться незначительной гепатомегалией.

- Рекомендовано проведение физикального обследования у пациента с подозрением на НАЖБП с оценкой антропометрических данных - необходимо провести измерения периметра талии (ОТ) и бедер (ОБ), рассчитать индекс ОТ/ОБ, индекс массы тела (ИМТ). Увеличение периметров талии и бедер в сочетании с повышенным ИМТ является фактором риска развития метаболического синдрома (МС) и НАЖБП. [2, 54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

**Комментарии:** Значимыми факторами риска следует считать: у лиц европеоидной расы ИМТ $\geq$ 25кг/м<sup>2</sup>, периметр талии - для мужчин  $\geq$ 102 см, для женщин  $\geq$  88 см; у лиц азиатской расы ИМТ $\geq$ 23кг/м<sup>2</sup>, периметрии талии для мужчин  $\geq$ 90 см и для женщин  $\geq$  80 см.

С целью уточнения значимости каждого фактора НАЖБП-ассоциированной коморбидности возможно использование критериев диагностики МАЖБП, см. Приложение Б1.

- Для выявления групп риска стеатоза печени и установления диагноза рекомендуется у всех пациентов с подозрением на НАЖБП в рамках сбора анамнеза и физикального обследования рассчитать индекс стеатоза (St-index) (неинвазивный скрининговый метод оценки риска стеатоза печени) [34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

**Комментарии:** индекс стеатоза (St-index) разработан российскими учеными на основе данных исследования DIREG2. Для расчета величины индекса необходимы

следующие данные о пациенте: возраст (кол-во полных лет), оценка наличия СД2, а также соотношения талии (см) к росту (см), см. Приложение Г1.

### **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

• При подозрении на НАЖБП рекомендовано определение показателей, отражающих функциональное состояние печени [2, 33, 35, 36, 54]:

- определение активности АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ в крови, исследование уровня альбумина, общего белка, общего билирубина в крови;
- исследование уровня тромбоцитов в крови,
- выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

**Комментарии:** При подозрении на НАЖБП целесообразно определение уровней АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, общего билирубина - сывороточных показателей, отражающих наличие повреждения печени.

У пациентов с НАЖБП примерно в 90% случаев уже на стадии стеатоза выявляется повышение уровня ГГТ в среднем до уровня 3-4 верхних пределов нормы (ВПН). При развитии воспаления в печени (НАСГ) выявляются признаки цитолиза с повышением АЛТ и АСТ различной степени выраженности, чаще всего не превышающие 5-7 уровня ВПН при соотношении АСТ/АЛТ <1,3. Уровень билирубина повышен, как правило, на стадии цирроза печени (ЦП). Отсутствие изменений в лабораторных маркерах состояния печени не исключает наличие НАЖБП [35, 36].

Лабораторным признаком формирования стадии ЦП и печеночно-клеточной недостаточности является снижение белково-синтетической функции печени, что проявляется тромбоцитопенией, гипербилирубинемией, снижением сывороточных уровней общего белка, альбумина, протромбина (ПТИ), а также факторов свертывания крови, синтезирующихся в печени. При выраженных нарушениях системы гемостаза (снижение ПТИ, удлинение АЧТВ и МНО) диагностируется геморрагический синдром. Ранние стадии цирроза печени не сопровождаются подобными изменениями, поэтому отсутствие изменений в лабораторных параметрах не исключает цирроз печени.

• Так как около 40-50% пациентов с НАЖБП имеют нарушения липидного профиля по типу атерогенной дислипидемии, при подозрении на наличие НАЖБП рекомендуется анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический: ТГ, общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой

плотности (ЛПНП), исследование уровня апопротеина А1 в крови, исследование уровня апопротеина В1 в крови(ЛП) [2, 33, 229].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

**Комментарии:** Около 40-50% пациентов с НАЖБП имеют нарушения липидного профиля по типу атерогенной дислипидемии: повышение уровня ТГ, общего ХС и ЛПНП с синхронным снижением ЛПВП. Атерогенная липидемия требует коррекции для снижения рисков сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них.

- Так как не менее 20% пациентов с НАЖБП имеют нарушения углеводного обмена, при подозрении на НАЖБП рекомендуется определение показателей углеводного обмена, например, исследование уровня глюкозы в крови натощак, исследование уровня инсулина плазмы крови натощак, проведение глюкозотолерантного теста [2, 33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

**Комментарии:** не менее 20% пациентов с НАЖБП имеют нарушения углеводного обмена, свидетельствующие о нарушении толерантности к глюкозе, наличии предиабета или СД2. Наличие СД2 у пациентов с НАЖБП усиливает риск ССЗ.

- При подозрении на НАЖБП рекомендуется оценка наличия и выраженности инсулинорезистентности (ИР) с расчетом индекса НОМА-IR в целях выявления нарушений углеводного обмена [2, 33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

**Комментарии:** Наиболее часто применяемым методом оценки ИР является расчет индекса НОМА-IR (НОмеостазис Model Assesment) по формуле:  $НОМА-IR = I_0 \times G_0 / 22,5$ , где  $I_0$  – уровень инсулина натощак (мкМЕ/мл),  $G_0$  – уровень глюкозы натощак (ммоль/л) (значение НОМА-IR у здоровых лиц менее 2,7, при нарушении толерантности к глюкозе, СД 2 типа – более 4, значимую диагностическую ценность при НАЖБП имеет увеличение индекса НОМА-IR более 5).

- При обнаружении у пациентов НАЖБП в сыворотке крови высоких титров аутоантител (антинуклеарный фактор, антигладкомышечные антитела) в сочетании с другими признаками иммунного воспаления рекомендовано исключение аутоиммунного заболевания [37, 38].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** У 1/5 пациентов с НАЖБП выявляется антинуклеарный фактор (АНФ) и антигладкомышечные антитела, чаще в низких титрах (менее 1:320), не сопровождаясь гистологическими признаками аутоиммунного гепатита. Но выявление

аутоантител требует тщательного обследования пациента для исключения аутоиммунного заболевания печени.

- Для исключения аутоиммунного гепатита у пациентов с НАЖБП рекомендуется использовать упрощенные критерии Международной Рабочей Группы по Аутоиммунному Гепатиту (Hennes E.M. с сотр., International Autoimmune Hepatitis Group, 2008), использование которых требует: определения аутоантител (определение содержания антинуклеарных антител к Sm-антигену, антигладкомышечные антитела), исключения вирусных гепатитов, исследования уровня иммуноглобулина G в крови, патолого-анатомического исследования биопсийного (операционного) материала печени [37, 38].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

#### **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

- С целью верификации наличия и степени выраженности жировой инфильтрации печени и портальной гипертензии рекомендовано инструментальное обследование: ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, а при недостаточной информативности УЗИ - выполнение других инструментальных методик, перечисленных ниже. УЗИ является скрининговым методом выявления стеатоза печени при подозрении на НАЖБП. Наличие признаков стеатоза печени по данным УЗИ после исключения других причин его развития позволяет установить диагноз НАЖБП [2, 33, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

**Комментарии:** Среди визуальных методов диагностики НАЖБП наибольшее распространение в виду своей доступности получило УЗИ печени, дающее возможность с высокой чувствительностью и специфичностью выявить стеатоз в печени и оценивать изменения в динамике.

Основные ультразвуковые признаки стеатоза печени:

- дистальное затухание эхосигнала;
- диффузная гиперэхогенность печени («яркая белая печень»);
- увеличение эхогенности печени по сравнению с почками;
- нечеткость и обеднение сосудистого рисунка.

Наличие признаков стеатоза по данным УЗИ при неизменных лабораторных тестах и исключении других этиологий стеатоза является достаточным критерием для постановки диагноза НАЖБП, поскольку результаты биохимического анализа крови общетерапевтического не всегда отражают наличие или отсутствие стеатоза печени и/или НАСГ.

- При необходимости дополнительного подтверждения наличия избытка жира в печени и наличия материально-технической базы рекомендуется использование современной высокопольной МРТ органов брюшной полости или протонной магнитно-резонансной спектроскопии (МР-спектроскопии) [33, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

**Комментарии:** преимуществами МРТ являются: высокая тканевая контрастность изображения за счет выгодного соотношения сигнал–шум, возможность получения целостного изображения органа в любой проекции, большие ресурсы программного обеспечения, используемые для дифференциальной диагностики. МР-спектроскопия – единственный метод, позволяющий количественно неинвазивно точно оценить количество ТГ в печени. Ограничения применения данного метода обусловлены малой его доступностью и дороговизной.

- Компьютерная томография печени имеет малую специфичность в отношении жировой инфильтрации печени, поэтому не рекомендуется для широкого использования именно для диагностики НАЖБП, но рекомендована при подозрении на новообразование печени [33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

**Комментарии:** Исследования последних лет показали низкую специфичность визуализации избытка жировых отложений в печени. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография печени может применяться в случае недоступности МРТ и необходимости дополнительного обследования в неясных случаях. Основные признаки стеатоза печени по данным КТ:

- снижение рентгеноплотности печени до 3–5 единиц (норма 50–75 единиц);
- рентгеноплотность печени при стеатозе меньше рентгеноплотности селезенки;
- внутрипеченочные сосуды (воротная, нижняя полая вена) визуализируются, как более плотные структуры по сравнению с печеночной тканью;
- для очаговой жировой инфильтрации характерно пересечение нормальными кровеносными сосудами печени зон пониженной рентгеноконтрастности.

- Оценка контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ) рекомендована как дополнительный метод, пациентам с НАЖБП для уточнения степени выраженности стеатоза [39]. Наиболее высокая диагностическая значимость оценки КПЗУ продемонстрирована при определении стеатоза печени первой и третьей степени.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)



**Комментарий:** согласно данным метаанализа 9 крупных РКИ КПЗУ обладает хорошей чувствительностью и специфичностью для выявления стеатоза печени различной выраженности [39].

- Для выявления групп риска пациентов с прогрессирующим течением НАЖБП (наличием фиброза) рекомендовано использовать расчетные индексы: как непатентованные (FIB-4, NAFLD, fibrosis score, BARD и другие), так и патентованные (Фибротест и другие) формулы. Наибольшую диагностическую точность из непатентованных методов имеет FIB-4 [181].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарий:** для выявления групп высокого риска прогрессирования НАСГ с фиброзом используется ряд формул, основанных на простейших и доступных для определений в рутинной практике показателей (ИМТ, пол, наличие толерантности к глюкозе или сахарного диабета, скрининговые сывороточные показатели). Наибольшую популярность в мире получили:

- **Шкала NFS** (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score), онлайн калькулятор <http://naflscore.com>. Метод разработан в 2007 г. группой ученых во главе с Р. Angulo и основан на анализе возраста, уровня глюкозы в крови, ИМТ, количества тромбоцитов, уровня альбумина и соотношения АСТ/АЛТ. Значение индекса менее -1,455 с чувствительностью 90% и специфичностью 60% свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4, тогда как значение более 0,676 (чувствительность 67% и специфичность 97%) указывает на наличие выраженного фиброза печени. Значения в интервале от -1,455 до 0,675 являются неопределенными (так называемая серая зона) [216]. Расчетная формула определения индекса фиброза печени по шкале NFS представлена в Приложении Г2.

Рекомендации по лечению и диагностике НАЖБП под эгидой Американской гастроэнтерологической ассоциации, Американской ассоциации по изучению заболеваний печени и Американской коллегии гастроэнтерологов подтверждают клиническую значимость шкалы NFS для скрининга фиброза среди пациентов с НАЖБП. Основным недостатком этого показателя является то, что большая доля пациентов попадают в «серую зону» и не могут быть классифицированы как имеющие высокую или низкую вероятность фиброза.

- **Индекс FIB-4**, онлайн калькулятор <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>. Изначально данный показатель использовался для установления стадии фиброза у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, позже анализ данного индекса

стали применять и при НАЖБП. При расчете FIB-4 оцениваются возраст, количество тромбоцитов, уровень АЛТ и АСТ. При значении индекса FIB-4  $\geq 2,67$  с достоверностью 80% можно утверждать о наличии выраженного фиброза, при уровне FIB-4  $\leq 1,30$  с достоверностью 90% — об отсутствии значимого фиброза. Интервал значений индекса FIB-4 от 1,3 до 2,67 попадает в «слепую зону», что не позволяет отнести его к универсальным методам оценки фиброза при НАЖБП [217]. Расчетная формула определения индекса фиброза печени FIB-4 представлена в Приложении Г3.

- **Шкала NAIR** (англ. Hypertension, ALT and Insulin Resistance) позволяет прогнозировать НАЖБП у пациентов с морбидным ожирением (индекс массы тела [ИМТ] не менее 35 кг/м<sup>2</sup>). Метод основан на оценке трех показателей: наличия артериальной гипертензии (АГ) — 1 балл; аланинаминотрансфераза (АЛТ) более 40 Ед/л — 1 балл; индекс резистентности к инсулину более 5,0 — 1 балл. Наличие минимум двух параметров имеет высокую диагностическую чувствительность (80%) и специфичность (89%) для НАЖБП. Наличие всех трех факторов позволяет говорить о наличии НАЖБП [218]. Шкала представлена в приложении Г7.

- **Индекс стеатоза печени FLI** (англ. Fatty Liver Index) признан суррогатным маркером НАЖБП и включает оценку уровня триглицеридов (ТГ) и ГГТ в плазме крови, ИМТ и ОТ. Формула для расчета индекса включает сложные логарифмические вычисления, поэтому для удобства можно использовать компьютерные калькуляторы (например, <https://www.mdapp.co/fatty-liver-index-fli-calculator-356/>). Значение FLI менее 30 исключает (чувствительность метода 87%), а показатель не менее 60 свидетельствует о наличии стеатоза печени (специфичность 86%). Кроме того, у пациентов с МС выявлены корреляции между значением FLI и толщиной эпикардального жира ( $r=0,52$ ;  $p=0,0001$ ), а также показателями ремоделирования миокарда — толщиной задней стенки левого желудочка (ЛЖ) ( $r=0,34$ ;  $p=0,004$ ), толщиной межжелудочковой перегородки ( $r=0,28$ ;  $p=0,017$ ), массой миокарда ЛЖ ( $r=0,48$ ;  $p=0,0001$ ). Расчетная формула определения индекса стеатоза печени FLI представлена в приложении Г4.

- **Nash Test**, в рамках которого анализируются следующие показатели: возраст, пол, рост, масса тела, уровень ТГ, общего холестерина, альфа-2-макроглобулина, аполипопротеина-А1, гаптоглобина, ГГТ, АЛТ, АСТ и общего билирубина в сыворотке крови. При расчете алгоритма, включающего вышеперечисленные показатели, можно говорить об отсутствии неалкогольного стеатогепатита, вероятном присутствии и достоверном стеатогепатите. Шкала представлена в приложении Г12.

- **Шкала BARD** (англ. BMI, AST/ALT Ratio, and Diabetes Score) включает анализ суммы баллов трех показателей:

- соотношение АСТ/АЛТ не менее 0,8 — 2 баллов;
- ИМТ $\geq$ 28 кг/м<sup>2</sup> — 1 балл;
- наличие СД 2-го типа — 1 балл.

Количество баллов 0—1 с высокой вероятностью свидетельствует об отсутствии выраженного фиброза печени (прогностическая ценность отрицательного результата 96%). Наличие 2 баллов и более свидетельствует о минимальной (ОШ=17) вероятности III—IV стадии фиброза [220]. Шкала представлена в приложении Г8.

- **Шкала ВААТ** включает анализ четырех компонентов, выраженных в баллах, и позволяет исключить наличие фиброза при НАЖБП:

- ИМТ $\geq$ 28 кг/м<sup>2</sup> — 1 балл;
- возраст не моложе 50 лет — 1 балл;
- уровень АЛТ в 2 раза и более превышает верхнюю границу нормы — 1 балл;
- ТГ $\geq$ 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) — 1 балл.

Значение 0—1 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4, не менее 2 — о фиброзе F3 и F4, имеет 100% отрицательное прогностическое значение в отношении септального фиброза или цирроза печени (100% чувствительность и 46% специфичность) [221]. Шкала представлена в приложении Г9.

- **Индекс APRI** включает только два параметра АСТ и количество тромбоцитов.

Если показатель не более 0,5 — вероятность фиброза печени низка (отрицательное прогностическое значение 83%), если показатель превышает 1,5, с высокой вероятностью можно говорить о фиброзе печени (положительное прогностическое значение 68,4%). Промежуточный результат (от 0,5 до 1,5) соответствует «серой зоне». Достоверность указанного метода не очень высока, но тест позволяет предположить выраженный фиброз печени и цирроз, не прибегая к биопсии печени [222, 223]. Расчетная формула индекса APRI представлена в Приложении Г5

- **Шкала CDS** (англ.: cirrhosis discriminant score) анализирует уровень тромбоцитов в крови, отношение АЛТ/АСТ и показатель свертываемости крови (МНО), значения полученных показателей выражаются в баллах:

- уровень тромбоцитов более  $340 \cdot 10^9$ /л — 0 баллов;  $280—339 \cdot 10^9$ /л — 1 балл;  $220—279 \cdot 10^9$ /л — 2 балла;  $160—219 \cdot 10^9$ /л — 3 балла;  $100—159 \cdot 10^9$ /л — 4 балла;  $40—99 \cdot 10^9$ /л — 5 баллов; менее  $40 \cdot 10^9$ /л — 6 баллов;
- соотношение АЛТ/АСТ более 1,7 — 0 баллов; 1,2—1,7 — 1 балл; 0,6—1,19 — 2 балла; менее 0,6 — 3 балла;
- МНО менее 1,1 — 0 баллов; 1,1—1,4 — 1 балл; более 1,4 — 2 балла.

Итоговая величина варьирует от 0 до 11 баллов. При общем балле CDS не менее 8 можно говорить о наличии выраженного фиброза (чувствительность 46% и специфичность 98%). Лица, у которых количество баллов по CDS не более 7, попадают в «серую зону» [224]. Шкала представлена в приложении Г10.

- **Шкала ELF** (англ.: European Liver Fibrosis Test). В формулу для ее расчета входят значения уровней следующих белков сыворотки крови: гиалуроновой кислоты, тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) и аминоконцевого пропептида проколлагена типа III (P3NP). Значение AUROC для обнаружения прогрессирующего фиброза с помощью данного теста равнялось 0,90; чувствительность и специфичность составили 89 и 96% соответственно. С высокой точностью фиброз печени можно исключить при  $ELF < -1,455$  (отрицательное прогностическое значение 98%).  $ELF \geq 0,676$  свидетельствует о наличии выраженного фиброза (положительное прогностическое значение 80%) [225]. Шкала представлена в приложении Г6.

- **Соотношение АСТ/АЛТ**. Как правило, у пациентов с НАЖБП уровень АЛТ в плазме крови выше, чем АСТ, однако при выраженном фиброзе соотношение АСТ/АЛТ превышает. Оценка этого показателя служит простейшей моделью анализа выраженности фиброза. Несмотря на свою простоту, это соотношение имеет хорошую отрицательную прогностическую ценность и может быть использовано для исключения наличия фиброза. Соотношение АСТ/АЛТ используется в ряде многокомпонентных моделей прогнозирования НАЖБП [226].

Сравнительные исследования показали, что наибольшую диагностическую точность при НАЖБП имеет формула FIB-4 с порогом выявления 1,30, что особенно важно при динамическом наблюдении [41, 42].

В РФ преимущественно применяется панель **Фибротест**, дающая возможность определения сывороточных маркеров фиброза ( $\alpha 2$ -макроглобулин [АМГ], гаптоглобин, аполиipoprotein A1 [АpoA1], ГГТП, общий билирубин) с последующим расчетом индекса фиброза по специальной формуле. Тест имеет высокую надежность при выраженных стадиях фиброза – прогностическая ценность отрицательного (NPV – negative predictive value) и положительного (PPV – positive predictive value) результата составляет 90 и 70% соответственно. Фибротест неэффективен при синдроме Жильбера, высоких цифрах цитолиза и пр, высокой концентрации ЛПВП.

Комплексный тест **«ФиброМакс»**, который включает в себя определение активности процесса – **«АктиТест»**, стадию фиброза – **«ФиброТест»**, отражает степень выраженности стеатоза – **«СтеатоТест»** и воспаления (стеатогепатита) – **«НэшТест»**. По ряду биохимических показателей, с учетом пола, возраста, роста и веса пациента, на

основании математического анализа производится расчет индекса, соответствующего той или иной шкале. Другой патентованный метод Fibro Original European Liver Fibrosis (OELF) test (чувствительность 90%) включает ряд показателей: возраст, уровень тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, концентрация гиалуроновой кислоты, концентрация N-терминального пропептида коллагена III типа.

Важно учитывать, что все сывороточные биомаркеры более надежны для выявления цирроза печени и выраженного фиброза, нежели ранних стадий НАЖБП [43].

- Для исключения поздних стадий заболевания у пациентов с НАЖБП и установления ориентировочной стадии фиброза печени рекомендуется транзиентная эластометрия печени - измерение эластичности печеночной ткани, основанное на оценке жёсткости нормальной и патологически измененной ткани органа [182].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии: Транзиентная эластография** печени (ТЭ) – неинвазивный стандарт для измерения эластичности печени. определяет эластичность ткани печени и используется для выявления и косвенной оценки степени фиброза.

Наиболее высокая диагностическая точность метода наблюдается при выраженных стадиях фиброза. Недостатком метода является отсутствие возможности оценки выраженности некровоспалительного процесса, неинформативность у пациентов с избыточной массой тела (требует применение XL датчика), искажение значения результатов у пациентов с активным воспалением, невозможность оценки состояния печени на стадиях стеатоза, стеатогепатита и ранних стадиях фиброза.

ТЭ лучше выявляет цирротические изменения печени, менее информативна при фиброзе, и поэтому ее скорее используют с целью исключения цирроза (прогностическая ценность отрицательного результата более 90 %) [43 - 48].

- Эластография сдвиговой волны рекомендована для определения выраженности фиброза и исключения ЦП как альтернатива ТЭ [181].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии: Альтернативой** методу транзиентной эластометрии является **метод ультразвуковой эластографии сдвиговой волной (ЭСВ) с эластометрией**. Использование метода ЭСВ с эластометрией объясняется возможностью измерения деформации в тканях по скорости сдвиговой волны, возбуждаемой фокусированным ультразвуком. ТЭ и ЭСВ с эластометрией должны рассматриваться и как универсальный способ оценки фиброза печени и как инструмент динамического мониторинга за состоянием печени. Информативность показателей, полученных при ЭСВ с эластометрией,

сопоставима с морфологической стадией фиброза печени по шкале Метавир (Приложение Г14), с чувствительностью и специфичностью ЭСВ в определении стадий:  $\geq F2$  — 97,1%, 77,4%;  $\geq F3$  — 88,3%, 92,5%;  $F4$  — 95,6%, 89,1%) [49-53].

- Рекомендовано комбинированное применение неинвазивных биомаркеров и эластометрии печени в целях повышения достоверность получаемых результатов [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

- Магнитно-резонансная эластография не рекомендуется для рутинного использования в клинической практике в связи с высокой стоимостью [181].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- В случаях, когда другие методы диагностики не дают возможности убедительно верифицировать заболевание, либо его прогрессирующее течение, рекомендуется проведение чрескожной (пункционной) биопсии печени с последующим патолого-анатомическим исследованием биопсийного (операционного) материала печени [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

**Комментарии:** Биопсия печени является «золотым стандартом» диагностики НАЖБП и единственным достоверным методом выявления стеатогепатита, позволяя оценить визуально и количественно степень выраженности стеатоза, воспаления и фиброза, а также в ряде случаев выявить специфические признаки патологии печени, связанной с другими причинами (лекарственные поражения печени, гемохроматоз, гепатоцеребральная дистрофия и т.п.) [35]

- Биопсия печени с целью дифференциальной диагностики рекомендуется в случае невозможности другими методами исключить наличие конкурирующих этиологических факторов и сопутствующих хронических заболеваний печени, при подозрении на НАЖБП в сочетании с устойчивым выраженным увеличением содержания железа и сывороточного ферритина на фоне гомозиготной или гетерозиготной мутации C282Y в гене HFE [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

- Биопсия печени не рекомендуется лицам с НАЖБП со стеатозом, выявленным при инструментальном обследовании, в случае отсутствия признаков или симптомов печеночного заболевания, нормальных биохимических показателей и отсутствии признаков прогрессирующего течения (фиброза) по данным неинвазивных методов (биомаркеры, эластография) [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

- Биопсия печени не рекомендуется пациентам с установленным НАЖБП в рутинном обследовании для динамического наблюдения [2, 33, 36]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

## **2.5 Иные диагностические исследования**

Для определения активности заболевания у всех пациентов с НАЖБП рекомендуется использование шкалы для определения активности НАЖБП (NAFLD activity score, NAS), которая представляет собой комплексную оценку морфологических изменений в баллах и объединяет такие критерии, как стеатоз, лобулярное воспаление и баллонную дистрофию гепатоцитов (Приложение Г11). При сумме баллов менее 3 – НАСГ отсутствует, 3–5 баллов – пограничное значение, более 5 баллов – имеется НАСГ [227]. Аналогичная шкала разработана и рекомендуется для определения стадии фиброза при НАЖБП (табл. 2, Приложение Г12) [30, 33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

У всех пациентов с НАЖБП рекомендуется оценивать предикторы высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний [183-190].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

**Комментарии:** Оценку предикторов высокого риска ССС следует проводить в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Предикторы высокого риска ССЗ у пациентов НАЖБП:

- Высокие значения индекса стеатоза печени FLI. **При значении FLI 30-60 риск высокий!** [59, 184-189].
- Увеличение толщины эпикардального жира, изменение показателей ремоделирования миокарда (увеличение толщины задней стенки левого желудочка, межжелудочковой перегородки, массы миокарда левого желудочка)
  - Увеличение толщины комплекса интима-медиа
  - Удлинение комплекса QT
  - Повышение уровней АЛТ, ГГТП, ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6, СРБ, снижение уровня адипонектина [190]

### **3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

Для предупреждения развития потенциально летальных осложнений (в том числе и со стороны сердечно-сосудистой системы) необходимо следующее:

1. Скрининг на НАЖБП для пациентов группы риска;
2. Своевременная постановка диагноза;
3. Своевременное проведение эффективной терапии препаратами с высоким профилем безопасности, воздействующими не только на гепатоцит, но и на патогенез развития сердечно-сосудистых осложнений.

Основной целью терапии является уменьшение выраженности стеатоза и предотвращение прогрессирования заболевания в стадии стеатогепатита, фиброза или цирроза, а также снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

Основные принципы лечения НАЖБП:

1. снижение массы тела (диета и физические нагрузки);
2. обязательная отмена потенциально гепатотоксичных лекарственных препаратов, кроме случаев, когда польза от их назначения превышает риск;
3. коррекция метаболических нарушений:
  - a. повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину (метформин, тиазолидиндионы);
  - b. коррекция нарушений липидного обмена;
  - c. гипотензивная терапия;
4. лечение окислительного стресса.

#### **3.1 Снижение веса и физическая активность**

Доказано, что у пациентов с НАЖБП комплексные меры по изменению образа жизни, приводящие к разрешению заболевания, способствуют снижению риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений на 40%, что сопоставимо с эффективностью медикаментозной коррекции.

- Пациентам с НАЖБП рекомендованы диетотерапия с постепенным снижением веса и увеличение физической нагрузки, они являются ведущими факторами в лечении НАЖБП. Потеря веса при использовании гипокалорийной диеты или ее сочетание с



повышенной физической активностью способствует уменьшению проявлений стеатоза [61-63].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** Диетотерапия должна быть направлена на постепенное снижение массы тела при ее исходно повышенных показателях. При нормальной массе тела должна проводиться коррекция состава рациона. Диетические рекомендации включать ограничение энергии и исключение компонентов, способствующих развитию НАЖБП (простые углеводы, напитки с высоким содержанием фруктозы, готовые блюда, напр. фаст-фуд). Показано что диета с ограничением углеводов (т.н. Средиземноморская диета или диета FODMAP), по сравнению с диетой с ограничением жиров, лучше способствуют разрешению стеатоза [61, 62]. Установлено, что для уменьшения выраженности стеатоза при НАЖБП требуется снижение веса тела не менее чем на 3–5%, а для устранения некротических и воспалительных изменений в печени при стеатогепатите необходимо снижение веса не менее чем на 10% [64].

- Подбор диеты и выбор типа и объема физической нагрузки рекомендовано адаптировать к индивидуальным предпочтениям пациента [63, 175, 191].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** Не существует унифицированного немедикаментозного подхода в лечении НАЖБП, целесообразным является приспособление диеты, снижение веса и увеличение физической нагрузки к индивидуальным потребностям пациента, поскольку важным является сохранение достигнутого изменения в образе жизни на длительный период [64-70].

У взрослых пациентов физическая нагрузка уменьшает выраженность стеатоза даже при отсутствии дополнительных медикаментозных воздействий, однако ее влияние на нормализацию других гистологических изменений в печени остается неясной.

- Пациентам с НАЖБП противопоказано злоупотребление алкоголем, на стадии ЦП рекомендовано воздерживаться от употребления алкоголя и табакокурения [2, 33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

**Комментарии:** В настоящее время нет единой точки зрения на роль умеренных количеств потребления алкоголя и характера алкогольных напитков при НАЖБП (Средиземноморская диета включает обязательные до 50 мл красного вина в день!). Однозначно негативным фактором признается злоупотребление алкоголем. Показано, что употребление алкоголя и табакокурение повышают риск развития ГЦК, поэтому требуется исключить их потребление пациентами с НАЖБП на стадии цирроза [71-75].

### 3.2 Фармакологическая коррекция инсулинорезистентности

- Для лечения сопутствующего нарушения толерантности к углеводам и профилактики развития СД 2 типа пациентам с НАЖБП рекомендуется #метформин\*\* в дозе из расчета 20 мг/кг веса пациента /сутки (общая суточная доза 1000-2000 мг, дозу наращивать постепенно, начиная с 500–850 мг/сут) курсами не менее года [229, 234].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

**Комментарии:** В клинических исследованиях по изучению эффективности метформина показано снижение резистентности к инсулину, уменьшение активности трансаминаз и выраженное снижение веса (более 10 кг) у 19% пациентов с НАЖБП. Однако улучшение гистологической картины печени было незначительным: уменьшения выраженности стеатоза удается достигнуть только у 30% пациентов.

- Метформин\*\* не рекомендуется в качестве специфического средства для лечения НАЖБП с синдромом ИР, поскольку не оказывает существенного влияния на гистологическую структуру печени [2, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

**Комментарии:** Данные мета-анализа показали, что применение метформина в течение 6–12 мес на фоне изменения образа жизни не снижает выраженности цитолиза, но улучшает гистологическую структуру печени аналогично контрольной группе, не принимавшей препарат, но изменявшей образ жизни [35].

#### #Пиоглитазон

- #Пиоглитазон в дозе 30 мг в сутки рекомендован как препарат выбора для лечения морфологически подтвержденного НАСГ у пациентов с СД2, однако его безопасность и эффективность при длительной терапии не доказана [35, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

**Комментарии:** Пероральное гипогликемическое средство, селективный агонист гамма-рецепторов (PPAR-гамма), обнаруживаемых в жировой, мышечной тканях и в печени. Активация ядерных рецепторов PPAR-гамма модулирует транскрипцию ряда генов, чувствительных к инсулину, участвующих в контроле уровня глюкозы и в метаболизме липидов. Пиоглитазон снижает инсулинорезистентность в периферических тканях и в печени, в результате этого происходит увеличение расхода инсулинозависимой глюкозы и уменьшение продукции глюкозы в печени.

При СД2 уменьшение инсулинорезистентности под действием пиоглитазона приводит к снижению концентрации глюкозы в крови, снижению уровня инсулина в плазме

и гемоглобине A<sub>1c</sub> (гликированный гемоглобин, HbA<sub>1c</sub>), снижению уровня ТГ и увеличению уровня ЛПВП, однако уровень ЛПНП и общего холестерина у таких пациентов не изменяется.

### **3.3 Фармакологическая коррекция гиперлипидемии**

Гиполипидемическую терапию следует проводить с учетом стадии НАЖБП, при необходимости – в комбинации с лекарственными препаратами, оказывающими гепатопротекторное действие. Наиболее распространенными и изученными гиполипидемическими препаратами являются ингибиторы ГМК-КоА редуктазы.

- У пациентов с НАЖБП ингибиторы ГМК-КоА редуктазы рекомендованы для коррекции дислипидемии, но с учетом повышенного гепатотоксического риска их применения. Однако, для специфического лечения НАСГ применять ингибиторы ГМК-КоА редуктазы не рекомендуется [192,193]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- На фоне лечения ингибиторами ГМК-КоА редуктазы рекомендуется активный мониторинг каждые 3–4 нед в течение первых месяцев терапии:

- определение сывороточных печеночных тестов (исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы в крови);

- определение показателей углеводного и липидного обменов (исследование уровня глюкозы, триглицеридов, холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности, инсулина в крови) [194].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендован прием #урсодезоксихолевой кислоты\*\* на фоне приема ингибиторов ГМК-КоА редуктазы в целях предупреждения развития цитолиза и повышения эффективности снижения повышенного уровня трансаминаз. Прием #урсодезоксихолевой кислоты\*\* (УДХК) в дозе 10–15 мг/кг/сут на фоне приема ингибиторов ГМК-КоА редуктазы сопровождается более выраженным снижением уровня ХС ЛПНП и рекомендуется для применения в реальной клинической практике [33, 76, 194, 232, 233].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

**Комментарии:** Комбинированное применение ингибиторов ГМК-КоА редуктазы и УДХК\*\* предупреждает развитие цитолиза и способствует снижению повышенного уровня трансаминаз [76].

• Кроме ингибиторов ГМК-КоА редуктазы при нарушении липидного обмена у пациентов НАЖБП рекомендованы как препараты выбора: фибраты, #никотиновая кислота, однако в настоящее время отсутствует достаточное количество РКИ по использованию их у пациентов с НАЖБП [35, 194, 213].

**Для фибратов** - Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5), **для никотиновой кислоты** - Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

**Комментарии:** Режим дозирования #никотиновой кислоты - один раз в день перед сном в возрастающих дозах 375 мг, 500 мг и 750 мг (каждый в течение 1 недели), затем 1000 мг и 1500 мг (каждый в течение 4 недель) и далее 2000 мг (в течение 12 недель) [213]. В клиническом исследовании, включающем 186 пациентов с МС и НАЖБП, верифицированным по данным ультразвукового исследования, проводилась оценка влияния фенофибрата\*\* на биохимические показатели липидограммы [212]. Пациенты были рандомизированы по монотерапии аторвастатином\*\* в дозе 20 мг в сутки, фенофибрата\*\* 200 мг в сутки и их комбинацию. Длительность исследования составила 54 недели. В исходе лечения отмечено статистически значимое снижение показателей уровней триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, а также повышение холестерина липопротеинов высокой плотности во всех трех группах пациентов, максимально выраженное при приеме фенофибрата в сочетании с аторвастатином [212]. В исследовании у 46 китайских пациентов с НАЖБП и дислипидемией (преимущественно с гипертриглицеридемией) при проведении оценки влияния #никотиновой кислоты пролонгированного действия на выраженность стеатоза печени, назначаемой в возрастающих дозах от 375 мг до 2000 мг в сутки в течение 12 недель, показано статистически значимое влияние препарата по снижению уровня триглицеридов сыворотки крови (-34,9±37, 6%) [213]. Следует отметить, что 7 пациентов прекратили прием препарата в связи с появлением побочных явлений в виде приливов жара и сыпи [213].

### 3.4 Медикаментозная терапия НАЖБП

#### Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, обладающие гепатопротекторным действием (далее- Гепатопротекторы)

см. Приложение А3.1

Для снижения выраженности повреждения печени (окислительного стресса, воспаления, фиброобразования) применяются препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, обладающие гепатопротекторным действием (далее- гепатопротекторы), способные воздействовать на звенья патогенеза НАЖБП.

**Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, обладающие гепатопротекторным действием (Гепатопротектор)** – лекарственное средство, предотвращающее или ослабляющее клинико-функциональные и морфологические последствия токсико - метаболических повреждений печени

Клинические эффекты гепатопротекторов делятся на локальные и плеiotропные:

Локальные:

1. Антистеатозный
2. Противовоспалительный
3. Антиоксидантный
4. Антифибротический
5. Антихолестатический
6. Регенераторный
7. Прочие

Плейотропные:

1. Холеретический
2. Гипоаммониемийный
3. Гиполипидемический
4. Нейротропный
5. Антиастенический
6. Системный цитопротективный
7. Антиинсулинорезистентный
8. Прочие

Предложенная классификация рандомизирует локальные и плеiotропные эффекты гепатопротекторов, что в ситуации НАЖБП-коморбидности позволяет врачу выбрать наиболее рациональную моно- или комбинированную терапию с учетом не только прямых, но и побочных (нежелательных) эффектов каждого препарата.

Монопрепараты -

#Альфа-токоферола ацетат

- #Альфа-токоферола ацетат в суточной дозе 800 МЕ у пациентов с НАЖБП, не имеющих СД, улучшает гистологическую картину печени и рекомендован как средство терапии первой линии в качестве антиоксиданта при лечении пациентов с доказанным НАСГ и прогрессирующим фиброзом (F2 и более) [77-79, 208-211].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 1)

**Комментарии:** альфа-токоферола ацетат является универсальным протектором клеточных мембран от окислительного повреждения, защищает биомембраны от их перекисной деструкции. Мембраностабилизирующее действие витамина проявляется и в его свойстве предохранять от окисления SH-группы мембранных белков. Альфа-токоферола ацетат является антигипоксантом, стабилизирующим митохондриальную мембрану и экономящим потребление клетками кислорода. #Альфа-токоферола ацетат в суточной дозе 800 МЕ у пациентов с НАЖБП, не страдающих СД, позволяет снизить выраженность стеатоза и баллонной дистрофии и стимулировать регресс НАСГ [77, 78]. В исследовании PIVENS применение альфа-токоферола ацетата (800 МЕ в сутки) позволило снизить выраженность стеатоза, воспаления и баллонной дистрофии и стимулировать регресс НАСГ у 36% пациентов (21% в группе плацебо) [77]. В долгосрочном исследовании (средний период наблюдения составил 5,6 лет) прием альфа-токоферола ацетата в дозе 800 МЕ 2 и более у пациентов с продвинутыми стадиями НАЖБП 800 МЕ $\geq$ 2 лет снизил риск смерти или потребность в трансплантации и печеночной декомпенсации без влияния на развитие гепатоцеллюлярной карциномы и ССС. 10-летняя кумулятивная вероятность гепатоцеллюлярной карциномы, сосудистых событий и непеченочного рака не различалась [79].

Высокие дозы альфа-токоферола ацетата (более 800 мг в сутки) при длительном приеме могут оказывать проканцерогенный эффект в отношении рака предстательной железы и увеличивают риск смерти от всех причин [77], поэтому вопрос об их использовании должен решаться в качестве персонализированного решения. Витамин Е в больших количествах содержится в растительных маслах из пшеничных зародышей, подсолнуха, оливок, кукурузы, тыквы, хлопка, льна и сои. Для сохранения полезных качеств продукта в кулинарных целях лучше применять эти масла в качестве составляющей салатов. Витамин Е содержится также в семечках, орехах, горохе, фасоли, семенах льна, овсе, печени, желтках, молоке, зеленых листовых овощах.

• Назначение альфа-токоферола ацетата не рекомендовано при сочетании НАЖБП и СД, при НАЖБП без НАСГ и фиброза, при подозрении на НАСГ, но без гистологического подтверждения, а также при исходе НАЖБП в ЦП [2, 33, 36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

#Урсодезоксихолевая кислота\*\* (УДХК)

• #УДХК\*\* в дозе 10–15 мг/кг/сутки в 2 приема в течение не менее года, иногда до 2-х лет и более, рекомендована:

— при всех формах НАЖБП, особенно с признаками вне- и внутрипеченочного холестаза, сердечно-сосудистой патологией;

— для лечения пациентов с признаками НАСГ [195].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

**Комментарии:** УДХК\*\* – желчная кислота, оказывающая прямое гепатопротекторное действие и уменьшающая гепатотоксичность гидрофобных солей желчи. Молекула обладает метаболическим и плеiotропным действием, оказывает влияние на энтерогепатическую циркуляцию желчных солей, уменьшая реабсорбцию в кишечнике эндогенных более гидрофобных и потенциально токсичных соединений, а также воздействует на фарнезиодные рецепторы, оказывая антифибротические действия [80]. УДХК\*\* уменьшает выраженность стеатоза печени по данным неинвазивных методов исследования [81-84], высокие дозы УДХК\*\* уменьшают выраженность баллонной дистрофии [85]. УДХК\*\* снижает содержание холестерина в желчи преимущественно путем дисперсии холестерина и формирования жидко - кристаллической фазы [86]. УДХК\*\* снижает литогенный индекс желчи, увеличивая содержание в ней желчных кислот, способствует частичному или полному растворению холестериновых желчных камней при пероральном применении, оказывает холеретическое действие [87]. Помимо этого, желчные кислоты (ЖК) действуют как метаболически активные сигнальные молекулы, контролирующие печеночный липогенез *de novo*, экспорт липопротеинов очень низкой плотности, участвуют в регуляции глюконеогенеза в печени, синтеза гликогена и чувствительности к инсулину [76, 88, 89].

Результаты отечественного многоцентрового исследования «УСПЕХ» также показали, что УДХК\*\* улучшает показатели липидного обмена и обладает потенциальными антиатерогенными свойствами. У женщин также достоверно снизился показатель толщины интима-медиа каротидных артерий ТКМ и десятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений по калькулятору ASCVD 2013 [84].

## #Фосфолипиды (ФЛ)

- #ФЛ как препараты выбора рекомендуются для лечения пациентов с признаками стеатоза печени вне зависимости от стадии заболевания (НАЖБП/НАСГ) [91-99].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** Эффективность ФЛ в терапии заболеваний печени реализуется за счет способности 3-sn-фосфатидилхолина (основное действующее вещество) включаться в поврежденные участки мембран гепатоцитов. ФЛ также способны конкурентно замещать эндогенные фосфолипиды с меньшим количеством полиненасыщенных жирных кислот, что увеличивает пластичность мембран и улучшает их функционирование, стабилизируют мембраны, обладают антиоксидантным, цитопротективным и противовоспалительным действием [90]. Пероральная форма ФЛ приводила к значимому регрессу стеатоза у пациентов с НАЖБП/НАСГ по данным биопсии печени, УЗИ и КТ в 7 рандомизированных контролируемых исследованиях – отмечается стабильно высокая амплитуда и гомогенность эффекта [91-97]. Также в данных исследованиях показано значимое снижение трансаминаз (АЛТ, АСТ, ГГТ) и липидного профиля. Имеются данные в отношении замедления процесса фиброобразования при длительном применении препарата у пациентов с НАЖБП [96]. Систематический обзор и метаанализ, подтвердил регресс стеатоза при терапии ФЛ в РКИ, а также положительное влияние на трансаминазы и липидный профиль у пациентов с НАЖБП/НАСГ [98]. В наблюдательном исследовании MANPOWER 2018, включающим 2843 пациента со стеатозом печени и кардиометаболической коморбидностью, продемонстрировано улучшение УЗИ картины у 69,6% пациентов после трехмесячного приема препарата и у 81,4% пациентов через 6 месяцев терапии [99]. Прием ФЛ осуществляется в дозе 1800 мг/сутки, курсами по 3-6 месяцев – 2-3 раза в год [99].

- ФЛ рекомендованы у пациентов с НАЖБП и сопутствующей сердечно-сосудистой и/или метаболической патологией (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, ожирение) в качестве дополнительной терапии [99].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

**Комментарии:** В зависимости от соотношения количеств линолевой и линоленовой кислот у препаратов ЭФЛ могут отмечаться дополнительные гиполлипидемические свойства, анализ результатов исследования MANPOWER продемонстрировал дополнительные гиполлипидемические возможности при назначении ЭФЛ на 12 и 24 недели пациентам с НАЖБП [99].



### Адеметионин\*\*

- Адеметионин\*\* как препарат выбора рекомендован для лечения пациентов с НАЖБП [100].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

**Комментарии:** S-адеметионин-L-метионин участвует в трех основных типах биохимических реакций: трансметилирование, транссульфирирование и аминопропилирование [100, 101]. Эта молекула является основным донором метильных групп в реакциях синтеза аминокислот, фосфолипидов, гистонов, биогенных аминов и белков [102]. S-адеметионин - универсальный антиоксидант, кроме того, он является предшественником синтеза глутатиона [103, 104]. Убедительных данных о клинически значимом долгосрочном положительном влиянии Адеметионина\*\* на биохимическую и гистологическую картину при НАСГ не получено. Адеметионин\*\* также рекомендован пациентам с НАЖБП при выявлении у них синдрома внутрипеченочного холестаза [100].

Мультицентровое наблюдательное исследование 250 пациентов с НАЖБП и проявлениями внутрипеченочного холестаза продемонстрировало, что 6-ти недельный прием Адеметионина\*\* сопровождался значимым снижением симптомов внутрипеченочного холестаза (желтухи, зуда кожи, лабораторных маркеров холестаза), а также снижением количества дней нетрудоспособности и посещений врачей [105].

- Адеметионин\*\* рекомендован пациентам с НАЖБП при наличии повышенной утомляемости (т.н. «циркадный синдром»), а также при сочетании НАЖБП и алкогольного поражения печени [100].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

**Комментарии:** У пациентов с хроническими заболеваниями печени S-адеметионин-L-метионин оказывает дополнительное противоастеническое действие [106-111]. Мета-анализ, включающий 25 контролируемых исследований свидетельствует, что эффективность S-адеметионина как антидепрессанта существенно превышает эффект плацебо и сопоставима с трициклическими антидепрессантами [112].

### Орнитин

- Орнитин рекомендован в дозе 6-9 г/сутки перорально для лечения пациентов с НАЖБП и гипераммониемией до нормализации показателей уровней аммиака-аммония, а также регрессии проявлений печеночной энцефалопатии по тесту связи чисел (ТСЧ) (Приложение Г15)[196].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

**Комментарии:** Орнитин — это смесь эндогенных аминокислот с доказанной способностью усиливать выведение аммиака при паренхиматозных повреждениях печени [113]. Показана возможность дозозависимого эффекта на выраженность стеатоза печени у пациентов с НАЖБП [114], а у пациентов с НАСГ значительно улучшались показатели КТ соотношения печень/ селезенка [115]. Продемонстрирована возможность Орнитина влиять на печеночную микроциркуляцию, улучшение зарегистрировано в том числе и при наличии фиброза 0–1 стадии [116]. Главный механизм действия Орнитина, который лежит в основе его свойств в качестве детоксиканта аммиака при хроническом заболевании печени, включает выведение аммиака двумя различными путями, а именно интенсификацией синтеза мочевины перипортальными гепатоцитами (L-орнитин является промежуточным продуктом метаболизма в цикле образования мочевины) и синтеза глутамина с помощью фермента глутаминсинтетазы (GS), локализованного и перивенозных гепатоцитах, и в скелетных мышцах. Механизмы обеспечения благоприятного действия Орнитина при НАЖБП осуществляется через механизмы метаболические трансформации L-орнитина и L-аспартата в L-глутамин, L-аргинин и глутатион. Эффект заключается в предотвращении перекисного окисления липидов, улучшении печеночной микроциркуляции, противовоспалительном и антиоксидантном действии [117]. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» рекомендует использовать этот препарат в парентеральной и энтеральной формах у пациентов с гепатаргенной гипераммониемией и различными стадиями печеночной энцефалопатии, а также для снижения рисков прогрессирования патологии печени на фоне гипераммониемии [118].

#### Расторопши пятнистой плодов экстракт

- Расторопши пятнистой плодов экстракт как препарат выбора рекомендован для лечения пациентов с признаками НАЖБП-стеатоза печени и стеатогепатита, особенно при сопутствующих токсических и лекарственных поражениях печени [119-122, 197-198].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** Данные о влиянии Расторопши пятнистой плодов экстракт на пациентов с НАЖБП ограничены. Однако некоторые исследования показали, что лечение Расторопши пятнистой плодов экстрактом было связано с улучшением окислительного профиля из-за способности силимарина подавлять выработку провоспалительных цитокинов [119]. Показано снижение выраженности стеатоза печени при использовании комбинации диеты, препарата расторопши пятнистой и альфа- токоферола ацетата [120]. По сравнению с плацебо, лечение Расторопши пятнистой плодов экстрактом в дозе 700 мг 3 раза в день в течение 48 недель значительно улучшило показатели подтвержденные

данными биопсии признаки фиброза у 99 пациентов с НАСГ и НАС  $\geq 4$  [121]. В плацебо-контролируемом исследовании у 100 пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (силимарин назначался в дозе 280 мг на протяжении 24 недель) в 52% случаев отмечена нормализация АЛТ (в группе плацебо-18%,  $p=0,001$ ). Статистически значимое снижение АСТ до нормального уровня отмечено у 62% пациентов vs 20% в группе плацебо,  $p<0,0001$  [122]. Курсы лечения Расторопши пятнистой плодов экстрактом не стандартизованы и рассчитаны на длительный временной период.

### #Таурин

• #Таурин как препарат выбора рекомендован в дозе 1000 мг/сутки, курсами по 3 месяца 2-3 раза в год:

- для лечения пациентов с НАЖБП при сердечно-сосудистой коморбидности;
- для лечения пациентов с признаками НАСГ;
- в лечении пациентов с НАЖБП и сахарным диабетом 1 и 2 типа, метаболическом синдроме, ишемической болезни сердца [199-201].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** Таурин (2-аминоэтансульфоновая кислота) – наиболее распространенная свободная аминокислота в организме человека, образуется в гепатоцитах в результате обмена веществ из метионина и цистеина через гипотаурин. В печени таурин играет важную роль в метаболизме желчи, модулируя уровни холестерина в крови, и образует конъюгаты с желчными кислотами (главным образом, холевой и дезоксихолевой) с образованием желчной соли таурохолата – главной соли желчи, которая составляет основной путь выведения холестерина из плазмы. Таурин также активирует ХС-7 $\alpha$ -гидроксилазу, ограничивающую скорость фермента, участвующего в синтезе желчной кислоты из холестерина [126, 127]. Оказывает антиоксидантное, антиапоптотическое и противовоспалительное действие [128]. Дефицит таурина является одним из важных патогенетических механизмов, участвующих в формировании дисфункции висцерального жира, прогрессирования НАЖБП. Продемонстрировано достоверное влияние таурина на выраженность стеатоза и фиброза печени у пациентов с НАЖБП [129-132]. Помимо гепатопротективного действия, таурин является физиологическим ингибитором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что обуславливает его положительные кардиотропные эффекты [133, 134]. Дополнительные гипогликемизирующие и гиполипидемические возможности таурина обуславливают включение в показания к применению этого препарата - сахарного диабета 1 и 2 типа, гиперхолестеринемии [135-137].

## #Лаеннек

#Ласннек как препарат выбора рекомендован для лечения пациентов с НАЖБП/НАСГ и гиперферритинемией. Препарат вводится парентерально, по 4,0 мл в/в в 250 мл физ. р-ра, либо при невозможности внутривенного введения - внутримышечно по 4,0 мл через день, курс 20 процедур. Между курсами назначается поддерживающая терапия: 1 раз в 10 дней по 6,0 мл от 3 до 7 мес [138].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

**Комментарии:** Лаеннек для парентерального введения имеет выраженные иммуномодулирующие и гепатопротекторные свойства. Биологически активные вещества гидролизата (факторы роста гепатоцитов, инсулиноподобный и др. факторы роста, противовоспалительные интерлейкины) стимулируют регенерацию гепатоцитов, проявляют дезинтоксикационные свойства, активируют обмен веществ в печени, снижают отложение холестерина и липидов в печеночных клетках, повышают активность тканевого дыхания, снижают интенсивность развития соединительной ткани в печени. У пациентов с НАЖБП Лаеннек оказывает противовоспалительное, антиоксидантное действие, уменьшает проявления инсулинорезистентности, способствует нормализации функции печени, показателей липидного обмена и таким образом нормализует дистрофические, воспалительно – некротические, фибротические процессы в печени. Курсовая терапия гидролизатом плаценты человека показана при повышении уровня ферритина [138].

## #Морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат

• #Морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат как препарат выбора рекомендован для лечения пациентов с НАЖБП и сердечно-сосудистой коморбидностью. Лечение проводится в два этапа: на первом этапе препарат вводится парентерально, в/в капельно 100 мг (4 мл), курс 5 дней; затем в таблетированной форме 600 мг в сутки (200 мг x 3 раза в день) в течение 14 дней [139-144, 214, 215].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

**Комментарии:** Морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат оказывает антиоксидантное действие: в его структуре присутствует тиольная группа, за счет которой препарат имеет выраженную восстанавливающую способность и является акцептором электронов от нестойкой активной формы кислорода, обладает мембраностабилизирующим эффектом, который обусловлен его антиоксидантными свойствами. Препарат активирует лактатдегидрогеназу и пируваткиназу, ферменты малат-аспартатного челночного механизма, что активизирует аэробный и анаэробный пути окисления глюкозы, вследствие

чего восстанавливается макроэргический пул и снижается лактат-ацидоз в гепатоцитах даже при развитии гипоксии [139, 140]. Оказывает дополнительное антиангинальное действие, что может быть использовано у пациентов с НАЖБП и ИБС [141-143]. В исследовании программы ТРИГОН -1 «Терапевтическая эффективность монотерапии тиотриазолином у пациентов с НАЖБП и сердечно-сосудистыми рисками», целью которого являлось изучение механизмов формирования коморбидности у пациентов с неалкогольными стеатогепатозами и предикторами сердечно-сосудистых заболеваний и влияния на них полиорганной терапии, было показано, что прием препарата морфолиний-метил-триазолил-тиоацетат с полиотропным действием у пациентов с НАЖБП улучшает состояние печени и снижает риски ССЗ [144].

### **Коррекция нарушений функции желчевыводящих путей при НАЖБП**

#### **#Артишока листьев экстракт**

- #Артишока листьев экстракт в составе экстракта из листьев артишока рекомендован в дозе 400 мг 3 раза в день в течение 4 недель пациентам с НАЖБП при наличии патологии желчевыводящих путей [202].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

**Комментарии:** Флавоноид цинарин является основным компонентом препарата растительного происхождения из листьев артишока полевого. Экстракт из листьев артишока полевого содержит различные растительные компоненты, оказывающие противовоспалительное действие и уменьшающие литогенность желчи. Цинарин в сочетании с фенолокислотами обладает желчегонным, а также гепатопротекторным действием. При курсовом лечении экстракт артишока улучшает холерез и холекинез, улучшает реологические свойства желчи, способствует раскрытию сфинктера Одди и устраняет билиарный сладж [145-148].

- #Артишока листьев экстракт в дозе 400 мг 3 раза в сутки в течение 3 месяцев рекомендован для достижения целевых уровней холестерина и триглицеридов на фоне лечения низкими дозами статинов у пациентов с НАЖБП [155].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

**Комментарии:** Экстракт листьев артишока оказывает плеiotропное действие: гепатопротективный, гиполипидемический, антиоксидантный, дезинтоксикационный, холеретический, холекинетический, диуретический, гипоазотемический, пребиотический и др. [149, 150, 151]. Плеiotропное действие артишока было продемонстрировано в работе

W. Englisch, C. Beckers и соавт. в 2000 г. [152]. В исследовании приняли участие 143 пациента с начальным уровнем общего ХС (ОХС) >7,3 ммоль/л, в течение 6 нед принимавшие 1800 мг сухого экстракта артишока или плацебо. Уменьшение ОХС в группе комбинированной терапии составило 19% по сравнению с 8,6% в группе плацебо. Уровень ХС ЛПНП в группе артишока снизился на 22,9%, в группе плацебо – на 6,3%. Соотношение ЛПНП/ЛПВП уменьшилось на 20,2% в группе артишока и на 7,2% – в группе плацебо. Позднее в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании R. Bundy с участием 131 пациента с уровнем ХС 6–8 ммоль/л экстракт листьев артишока также показал свою эффективность [153]. Основная группа получала суточную дозу артишока 1280 мг в течение 12 нед, в результате чего уровень ХС плазмы в основной группе снизился в среднем на 4,2% по сравнению с группой плацебо, в которой уровень ХС увеличился на 1,9%. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании В. Рангбу 60 пациентов с НАСГ принимали артишок (*Cynara scolymus*) по 6 таблеток в день в течение 12 нед. [154]. На фоне терапии наблюдалось значимое снижение ОХС, ЛПНП и ТГ по сравнению с группой плацебо [152-154]. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей. В открытом сравнительном исследовании (n=60) было показано, что экстракт из листьев артишока полевого **оптимизирует схему терапии НАЖБП статинами**: повышение дозы статинов до 20 мг по эффективности сопоставимо с комбинированной терапией статинами в дозе 10 мг в сочетании с экстрактом из листьев артишока полевого по 2 таблетки (200 мг) 3 раза в день в течение 3 мес. [155]. В подгруппе пациентов, получавших комбинированную терапию Экстракта из листьев артишока полевого + статины в дозе 10 мг, не отмечалось повышения уровня печеночных трансаминаз, что свидетельствует об отсутствии токсической нагрузки на печень. Экстракт из листьев артишока полевого может быть показан для достижения целевых уровней ХС и ТГ на фоне лечения низкими дозами статинов у пациентов с НАЖБП. Подобная комбинированная гиполипидемическая терапия позволяет обойтись без повышения дозы статинов, что предотвращает прогрессирование НАЖБП, а также способствует снижению рисков развития сердечно-сосудистых осложнений [155-158].

#### **Комбинированное применение гепатопротекторов**

- С целью достижения максимальной эффективности и безопасности при лечении пациентов с НАЖБП-коморбидностью при принятии решения о назначении комбинированной гепатопротекторной терапии рекомендовано:

- руководствоваться положениями Приложения А3.1;

- четко сформулировать целевые промежуточные и конечные точки эффективности лечения;
- использовать принципы многоцелевой (мультитаргентной) монотерапии и рационального комбинирования;
- исключить иррациональные комбинации, полипрагмазию и возможность развития нежелательных (побочных) эффектов [2, 33].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

#### Официальные комбинации

Глицирризиновая кислота+Фосфолипиды\*\*

Пациентам с НАЖБП Глицирризиновая кислота+Фосфолипиды\*\* рекомендован как препарат выбора [162].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** Теоретическим обоснованием эффективности фиксированной комбинации Глицирризиновая кислота+Фосфолипиды\*\* является способность глицирризиновой кислоты (ГК) защищать фосфолипиды от окисления, а фосфолипидов – повышать липофильность ГК, способствуя увеличению ее биодоступности. Клиническая эффективность комбинации показана в небольшом количестве отечественных исследований [159, 160, 161, 162]. 45 пациентов с НАСГ и артериальной гипертонией, сахарным диабетом и дислипидемией первые 10 дней получали внутривенно по 400 мг/сут в пересчете на ГК; затем – per os по 70 мг ГК 3 р/сут в течение 60 дней. Нормализация активности АЛТ, АСТ, ГГТ и статистически более значимое уменьшение размеров печени по данным ультразвукового исследования отмечалась у достоверно большего числа пациентов, нежели в контрольной группе. На фоне введения комбинированного препарата ГК отмечались единичные обратимые, слабо выраженные побочные явления: кожная сыпь, зуд, диспепсические явления, при внутривенном введении было отмечено 2 случая умеренного повышения артериального давления [161]. В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование были включены 180 пациентов с НАЖБП. Комбинированный препарат ГК в дозе по ГК - 400 мг/сут вводился внутривенно в течение 10 дней, затем в течение 10 недель пациенты принимали таблетки в дозе по 70 мг 3р/сут перорально. Контрольная группа получала плацебо по той же схеме в аналогичных лекарственных формах. После завершения лечебного курса уровень адипонектина у пациентов основной группы повышался статистически более значимо, одновременно сопровождаясь отрицательной динамикой индекса фиброза печени (по шкале NAFLD

fibrosis score). Профиль безопасности двух режимов терапии оказался сопоставимыми [162].

Вместе с тем, явно недостаточное количество исследований, проведенных по условиям GCP, диктует необходимость подробного углубленного изучения данной комбинации у пациентов с НАЖБП.

- # Инозин+Меглумин+Метионин+Никотинамид+Янтарная кислота в растворе в виде фиксированной комбинации 400 мл внутривенно капельно со скоростью введения 40—60 капель в минуту, 1 раз в сутки (утром), ежедневно в течение 10 дней рекомендуется как средство инициальной терапии у пациентов с НАЖБП в стадии стеатогепатита [163].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

**Комментарии:** Включение этого препарата в схему лечения пациентов с НАЖБП на стадии стеатогепатита достоверно повышало эффективность лечения, выражающееся в более быстром купировании астеновегетативного и диспепсического синдромов, и уменьшении выраженности биохимических проявлений цитолитического и холестатического синдромов [163].

### 3.5 Хирургическое лечение НАЖБП

- При отсутствии эффекта от немедикаментозных мероприятий и адекватной медикаментозной терапии у лиц с ожирением рекомендовано рассмотреть вопрос о проведении хирургического бариатрического лечения [203, 204].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** кандидатами для хирургического вмешательства являются пациенты с выраженным морбидным ожирением при отсутствии возможности других способов снижения веса.

- Пациентам с НАЖБП и декомпенсированным циррозом печени либо формированием ГЦК рекомендовано рассмотреть возможность проведения трансплантации печени [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

**Комментарии:** трансплантация печени является наиболее эффективным и часто единственным радикальным методом лечения пациентов с терминальной стадией НАЖБП и злокачественными опухолями печени, позволяет увеличить продолжительность жизни пациентам с декомпенсированным ЦП и ГЦК. Вопрос о показаниях к ее проведению и



постановке пациентов в лист ожидания трансплантации печени должен решаться в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

### **3.6 Другие методы лечения**

#### **Коррекция дисбиоза**

- При выявлении у пациента с НАЖБП печеночной энцефалопатии, в патогенетическую терапию рекомендуется включать рифаксимин в дозе 400 мг три раза в день [167, 168, 231].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2)

**Комментарии:** Подавление уреазпродуцирующей кишечной микрофлоры является одним из компонентов устранения причин гипераммониемии и, соответственно, печеночной энцефалопатии, в том числе латентной. Снижение выраженности печеночной энцефалопатии у пациентов с ЦП на фоне применения рифаксимиона доказано в РКИ и метаанализе [165-169].

- При принятии решения о выборе биотической терапии пациентам с НАЖБП и признаками дисбиоза рекомендовано руководствоваться рекомендациями Всемирной гастроэнтерологической организации (ВГО) [170].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

**Комментарии:** ВГО рекомендует при НАЖБП/НАСГ следующие мультиштаммовые пробиотические продукты:

при НАЖБП:

- Йогурт (с *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophilus*) обогащенный *L. acidophilus* La5 и *Bifidobacterium lactis* Bb12 300 г ежедневно, показатель эффективности - снижение уровня трансаминаз;

- Смесь *Lactobacillus casei*, *L. rhamnosus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve*, *L. acidophilus*, *B. longum* и *L. bulgaricus* + фруктоолигосахариды, минимум 107 КОЕ дважды в день, показатели эффективности - снижение уровня трансаминаз, улучшение индекса инсулинорезистентности (индекс НОМА IR) и данных транзитной эластрографии;

при НАСГ:

- *Lactobacillus bulgaricus* и *Streptococcus thermophiles*, таблетка 500 миллионов, один раз в день, показатель эффективности - снижение уровня трансаминаз;

- Bifidobacterium longum W11 + FOS 5,000 миллионов живых бактерий один раз в день, показатели эффективности - снижение уровня трансаминаз и выраженности воспаления показателей по шкале гистологической активности НАСГ [170].

#### **4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

- В качестве методов реабилитации пациентам с НАЖБП рекомендованы санаторно-курортное лечение в санаториях гастроэнтерологического профиля (санатории Кисловодска, Железноводска, Ессентуки и др.), физиотерапевтические методы лечения [174].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

#### **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

- В целях профилактики НАЖБП рекомендованы мероприятия, направленные на формирование здорового образа жизни, коррекцию пищевых привычек, физическую активность [205].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Рекомендовано всем пациентам с НАЖБП мультидисциплинарное диспансерное наблюдение с привлечением всех необходимых специалистов (врач-гастроэнтеролог, врач-эндокринолог, врач-кардиолог, врач-диетолог и т.д.) [206].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- При отсутствии признаков прогрессирующего течения НАЖБП рекомендованы динамическая оценка расчетных шкал активности и фиброза (FIB-4, NAFLD, fibrosis score, BARD, Фибротест и др.), эластография печени с интервалом в 2-3 года для исключения формирования фиброза печени у пациентов с НАЖБП [36, 207].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- При НАЖБП в стадии цирроза печени рекомендуется регулярная эзофагогастродуоденоскопия, направленная на выявление основных проявлений, степени

выраженности портальной гипертензии верхних отделов ЖКТ (портальной гастропатии, варикозного расширения вен пищевода и желудка) 1 раз в 1-2 года [228].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- При НАЖБП в стадии цирроза печени и выраженного фиброза (F2 и более) рекомендован скрининг на гепатоцеллюлярную карциному - выполнение УЗИ печени 1 раз в 6 мес [36].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

**Комментарии:** Риск развития ГЦК повышен на всех стадиях НАЖБП. Но наиболее высок при выраженной фиброзе и формировании ЦП: 1-летняя кумулятивная частота - 2,6 %. Необходимость наблюдения за пациентами с НАЖБП без цирроза и выраженного фиброза пока не определена [54, 55, 56]. Метаанализ показывает, что эффективность УЗИ в выявлении ГЦК составляет 94 %, а в выявлении ранней ГЦК – 63 % и определяет оптимальный срок его выполнения 1 раз в 6 мес. Дополнительное определение альфа-фетопротеина не повышает эффективность выявления ГЦК, он может скринингово определяться в случаях, когда невозможно выполнение УЗИ [57, 58].

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

Организация оказания медицинской помощи проводится на основании приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 12 ноября 2012 г. №906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология» (Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. N 2664).

Госпитализация показана при необходимости стационарного обследования в неясных случаях.

Критерии выписки пациента: завершение обследования и уточнение диагноза.

## **7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

Нет.

## Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 3. Критерии оценки качества медицинской помощи при НАЖБП

№ п/п	Критерии качества оказания медицинской помощи	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Проведена интерпретация жалоб и сбор анамнеза (наличие факторов риска развития НАЖБП, вторичных факторов развития НАЖБП, а также наличия ассоциированных метаболических заболеваний)	C	4
2	Проведено физикальное обследование с оценкой антропометрических данных - объема талии (ОТ) и бедер (ОБ), расчета индекса ОТ/ОБ и индекса массы тела (ИМТ).	C	4
3	Рассчитан индекс стеатоза (St-index) (неинвазивный скрининговый метод оценки риска стеатоза печени)	C	4
	Выполнено определение активности АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ в крови, исследование уровня общего билирубина в крови	C	5
4	Выполнена оценка наличия и выраженности инсулинорезистентности (ИР) с расчетом индекса HOMA-IR	C	5
5	Выполнено УЗИ печени с целью выявления избытка жира в органе	C	3
6	При недостаточной информативности УЗИ и наличии возможностей выполнено высокопольное МРТ органов брюшной полости или протонная магнитно-резонансная спектроскопия	C	3
7	Для расчета риска прогрессирования использованы расчетные индексы: FIB-4, NAFLD, fibrosis score, BARD, Фибротест и другие	B	1
8	Для оценки риска ССЗ оценены: индекс стеатоза печени (FLI), толщина эпикардального жира, толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, масса миокарда левого желудочка, толщина комплекса интима-медиа, длина комплекса QT	C	4
9	Рекомендована диетотерапия с постепенным снижением веса и увеличение физической нагрузки	B	1
10	Назначен лекарственный препарат-гепатопротектор из числа	C	3

	рекомендованных в данных КР		
11	Пациент взят на диспансерное наблюдение с динамической оценкой расчетных шкал активности и фиброза (FIB-4, NAFLD, fibrosis score, BARD, Фибротест и др.), эластографии печени с интервалом в 2-3 года при отсутствии признаков прогрессирующего течения НАЖБП	С	3

## Список литературы

1. Rotonya M. Carr, MD, Amanke Oranu, MD, and Vandana Khungar, MD Non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management, *MScGastroenterol Clin North Am.* 2016 Dec; 45(4): 639–652. doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.003
2. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016;64:1388–1402.
3. ICD-11 (Электронный ресурс ) <https://icd.who.int>
4. Eslam M, Newsome PN, Anstee QM et al. A new definition for metabolic associated fatty liver disease: an international expert consensus statement, *Journal of Hepatology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.
5. Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020 Feb 8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.11.312>.
6. Yasser Fouad et al. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD Liver International. 2020;00:1–8
7. Shi Z, Tuomilehto J et al. The circadian syndrome predicts cardiovascular disease better than metabolic syndrome in Chinese adults *J Intern Med.* 2020 Dec 19 PMID: 31081577 PMCID: [PMC6851668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC6851668/) DOI: [10.1111/joim.12924](https://doi.org/10.1111/joim.12924)
8. Byrne C. D., NAFLD: A multisystem disease, *Journal of Hepatology* 2015 vol. 62 j S47–S64
9. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two 'hits'? *Gastroenterology* 1998;114:842–845.
10. Sharma M, Mitnala S, Vishnubhotla RK, et al. The Riddle of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Progression From Nonalcoholic Fatty Liver to Nonalcoholic Steatohepatitis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2015 Jun;5(2):147-158. DOI: 10.1016/j.jceh.2015.02.002)
11. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010;52:1836-1846.
12. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) *Metabolism: Clinical and Experimental*, 2016, 65(8):1038-1048 DOI: 10.1016/j.metabol.2015.12.012
13. Chaithanya Chelakkot et al. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Experimental & Molecular Medicine* vol. 50, Article number: 103 (2018)

14. Nier A et al. Markers of intestinal permeability are already altered in early stages of non-alcoholic fatty liver disease: Studies in children. *PLoS One*. 2017 Sep 7;12(9):e0183282.
15. Kapil S. et al Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016;31:213–221.
16. Philips CA, Augustine P, Yerol PK, et al. Modulating the Intestinal Microbiota: Therapeutic Opportunities in Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2020;8(1):87-99. doi:10.14218/JCTH.2019.00035
17. Wijarnpreecha, Karn A. et al. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*: May 2020 - Volume 32 - Issue 5 - p 601-608 doi: 10.1097/MEG.0000000000001541
18. de Faria Ghetti F, et al. Influence of gut microbiota on the development and progression of nonalcoholic steatohepatitis. *Eur J Nutr.* 2018;57(3):861–876.
19. Seliverstov PV, et al. *Saccharomyces boulardii* modulates the composition of the gut microbiota in patients with non-alcoholic fatty liver disease, thus preventing the progression of the disease. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2018;(2):4–18.
20. Jiang W, et al. Dysbiosis gut microbiota associated with inflammation and impaired mucosal immune function in intestine of humans with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep.* 2015;5:8096.
21. Shen F, et al. Gut microbiota dysbiosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2017;16(4):375–381.
22. Boursier J, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.* 2016;63(3):764–775.
23. Elizabeth K. Speliotes et al. Genome-Wide Association Analysis Identifies Variants Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease That Have Distinct Effects on Metabolic Traits // *PLoS Genet.* 2011 Mar; 7(3): e1001324.
24. Anstee Q.M., Darlay R., Cockell S., Meroni M. et al. Genome-wide association study of non-alcoholic fatty liver and steatohepatitis in a histologically characterised cohort // *Journal of Hepatology.* Volume 73, Issue 3, 2020, Pages 505-515
25. Pang, J, Xu, W, Zhang, X, et al. Significant positive association of endotoxemia with histological severity in 237 patients with non- alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 46: 175– 182. <https://doi.org/10.1111/apt.14119>
26. Куртанов Х.А., Сыдыкова Л.А., Павлова Н.И., Филиппова Н.П., Додохов В.В., Апсолихова Г.А., Соловьева Н.А., Дьяконова А.Т., Неустроева Л.М., Варламова М.А., Борисова Н.В. Полиморфизм гена адипонутрина (PNPLA3) у коренных жителей

Республики Саха (Якутия), страдающих сахарным диабетом 2-го типа. Альманах клинической медицины. 2018;46(3):258-263.

27. Кролевец Т. С., Ливзан М. А., Ахмедов В. А., Новиков Д. Г. Исследование полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и различной стадией фиброза. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;159(11): 24–32. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-159-11-24-32.

28. Райхельсон К.Л., Ковязина В.П., Сидоренко Д.В. и др. Влияние полиморфизма гена PNPLA3 на течение неалкогольной жировой болезни печени. РМЖ. 2019;12:85–88.

29. Дьяконова А.Т., Куртанов Х.А., Павлова Н.И., Соловьева Н.А., Соловьева Ю.А., Филиппова Н.П., Александрова Т.Н. полиморфизм rs58542926 гена TM6SF2 при хронических неинфекционных болезнях печени в якутской популяции // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 6.;URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=29334>

30. Kleiner D. E, Brunt E. M, Natta M. Van, Behling C., Contos M. J, Oscar et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease / Hepatology. . 2005 Jun;41(6):1313-21. doi: 10.1002/hep.20701.

31. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating non-alcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. Am J Gastroenterol 1999; 94: 1018-22

32. Cerović I et al. Alcoholic liver disease/nonalcoholic fatty liver disease index: distinguishing alcoholic from nonalcoholic fatty liver disease. // Eur J Gastroenterol Hepatol. 2013 Aug;25(8):899-904.

33. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации «Неалкогольная жировая болезнь печени» 2015, [https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/gt2/Textbooks/mp\\_nzhbp\\_o\\_2019.pdf](https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/gt2/Textbooks/mp_nzhbp_o_2019.pdf)

34. Maev IV et al, A new, non-invasive scale for steatosis developed using real-world data from Russian outpatients to aid in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease, Advances of therapy, 2020, <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01493-w>

35. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, Harrison SA, Brunt EM, Sanyal AJ The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice



- guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases., *Hepatology*. 2018 Jan; 67(1):328-357
36. Simona Leoni, Francesco Tovoli, Lucia Napoli, Ilaria Serio, Silvia Ferri, and Luigi Bolondi Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis // *World J Gastroenterol*. 2018 Aug 14; 24(30): 3361–3373. doi: 10.3748/wjg.v24.i30.3361
  37. Raj Vuppalanchi, Robert J. Gould, Laura A. Wilson, Aynur Unalp-Arida, Oscar W. Cummings, I Naga Chalasani, Kris V. Kowdley Clinical Significance of Serum Autoantibodies in Patients With NAFLD: Results From The Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN) / Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN) // *Hepatology Int*. 2012 Jan; 6(1): 379–385. doi: 10.1007/s12072-011-9277-8
  38. Elke M Hennes, Mikio Zeniya, Albert J Czaja, Albert Parés, George N Dalekos, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis / International Autoimmune Hepatitis Group // *Hepatology*. 2008 Jul;48(1):169-76. doi: 10.1002/hep.22322.
  39. Karlas T., Petroff D., Sasso M., Fan J.G., Mi Y.Q. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (cap) technology for assessing steatosis. *Hepatology*. 2017;66(5):1022–1030. doi: 10.1016/j.jhep.2016.12.022
  40. Angulo P. et al. Liver Fibrosis, but no Other Histologic Features, Associates with Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Gastroenterology*. 2015 Aug; 149(2): 389–397. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043
  41. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et. al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis patients with HIV/HCV co-infection. *Hepatology* 2006;43:1317-1325.
  42. Sun W. et al. Comparison of FIB-4 index, NAFLD fibrosis score and BARD score for prediction of advanced fibrosis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis study. // *Hepatology Res*. 2016 Aug;46(9):862-70
  43. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *Journal of Hepatology* 2015 vol. 63 j 237–264 DOI: 10.1016/j.jhep.2015.04.006
  44. Zhang X., Wong G.L.H., Wong V.W.S. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(2):128–141.
  45. Karolina Grąt, Michał Grąt, Olgierd Rowiński. Usefulness of Different Imaging Modalities in Evaluation of Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // *Biomedicines*. 2020; 8(9):298. doi: 10.3390/biomedicines8090298.,

46. Zobair M Younossi, Rohit Loomba, Quentin M Anstee, Mary E Rinella. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis // *Hepatology*. 2018;68(1):349-360. doi: 10.1002/hep.29721
47. Диомидова В.Н., Петрова О.В. Сравнительный анализ результатов эластографии сдвиговой волной и транзитной эластографии в диагностике диффузных заболеваний печени // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2013. — № 5. — С. 17–23.
48. Морозова Т.Г., Борсуков А.В. Комплексная эластография в дифференциальной диагностике диффузных заболеваний печени // *Ученые записки Орловского государственного университета. Естественные, технические и медицинские науки*. — 2015. — № 4. — С. 378–382.
49. Морозова Т.Г., Борсуков А.В., Буеверов А.О. Мультипараметрическая эластография. Принципы индивидуального подбора при диффузных заболеваниях печени // *Медицинский совет*. — 2017. — № 15. — С. 148–152.
50. Янгазурова А.Е., Тухбатуллин М.Г., Галеева З.М. Комплексная ультразвуковая диагностика в оценке состояния печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне лечения // *Практическая медицина*. — 2016. — № 9(101). — С. 74–77.
51. Диомидова В.Н., Тарасова Л. В., Трухан Д. И., Цыганова Ю. В., Виноградова В. С. Информативность эластографии сдвиговой волной с эластометрией при неалкогольной жировой болезни печени. *Практическая медицина* 2018; 1 (112): 81–85.
52. Диомидова В. Н., Тарасова Л. В., Цыганова Ю. В., Валеева О. В., Иванова А. Л. Ультразвуковая эластография печени с технологией затухающего сигнала позволяет оценить степень стеатоза и осуществлять динамическое наблюдение эффективности лечения НАЖБП. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;181(9): 45–54. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-45-54.
53. Катрич А.Н., Охотина А.В., Шамахян К.А., Рябин Н.С. Эластография сдвиговой волной в диагностике стадии фиброза печени // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. — 2017. — № 3. — С. 10–21.
54. Adams L. A., Lymp J. F., St. Sauver J. et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study // *Gastroenterol*. - 2005. - vol. 129 (1). - P. 113–121.
55. Hashimoto E., Yatsuji S., Tobari M. et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *J Gastroenterol*, - 2009. - vol. 44 (19). - P. 89–95.

56. Ascha M. S., Hanouneh I. A., Lopez R. et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatol.* – 2010. – vol. 51 (6). – P. 1972–1978.
57. Singal A, Volk M L, Waljee A, Salgia R, Higgins P, Rogers M A M, Marrero J A Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis *Aliment Pharmacol Ther*, 2009, 30,37–47
58. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182-236. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019.
59. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., et al. The fatty liver index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis *BMC Gastroenterol* 2006; 6:33.
60. Barrera F, George J. *Clin Liver Dis* 2014;18:91–112
61. Gepner Y. et al. The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. // *J Hepatol*. 2019 Aug;71(2):379-388. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.013.
62. Suarez M., Boque N., Del Bas J. M., Mayneris-Perxachs J., Arola L., Caimari A. Mediterranean diet and multi-ingredient-based interventions for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *Nutrients*. 2017; 9 (10), pii: E1052. DOI: 10.3390/nu9101052
63. Katsagoni C. N. et al. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis // *Metabolism*. – 2017. – T. 68. – C. 119-132.
64. Romero-Gomez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol*. 2017;67(4):829-46.
65. Ryuki Hashida et al, Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review , *Journal of Hepatology* 2017 vol. 66 j 142–152,
66. Boström P et al, A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis, 2012 Jan 11;481(7382):463-8.
67. Kechagias S. Fast-food-based hyperalimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut* 2008; 57: 649-654;
68. Sun. Meta-analysis on shift work and risks of specific obesity types. *Obes Rev*. 2018 Jan;19(1):28-40
69. Andrade. Eating Slowly Led to Decreases in Energy Intake within Meals in Healthy Women *Journal of the American Dietetic Association*. Volume 108, Issue 7, July 2008, 1186-1191
70. Yuki Fujii et al, Outcome of Living-Donor Liver Transplantation Using Grafts from Donors Treated for Fatty Liver, *Ann Transplant* 2020; 25:e920677

71. Loomba R. Lim J.K. Patton H. El-Serag H. B. AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review/ Gastroenterol. 2020  
DOI:<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.053>
72. Loomba R. Yang H.I. Su J. et al. Synergism between obesity and alcohol in increasing the risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2013; 177: 333-342
73. Turati F. Galeone C. Rota M. et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.* 2014; 25: 1526-1535
74. Kolly P. Knopfli M. Dufour J.F. Effect of smoking on survival of patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2017; 37: 1682-1687
75. Petrick J.L. Campbell P.T. Koshiol J. et al. Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. *Br J Cancer.* 2018; 118: 1005-1012
76. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И., Шавкута Г.В., Яхонтов Д.А., рабочая группа исследования РАКУРС. Изучение влияния урсодезоксихолиевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и (или) желчевыводящих путей (исследование РАКУРС) *Рациональная Фармакотерапия в кардиологии.* 2014; 10 (2), 147-152
77. 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.
78. Lavine E., Schwimmer J.B., VanNatta M.L., Molleston J.P., Murray K.F., 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 *Journal of the American Medical Association*, 305 (2011), pp. 1659-1668
79. Eduardo Vilar- Gomez Raj Vuppalanchi Samer Gawrieh Marwan Ghabril Romil Saxena Oscar W. Vitamin E Improves Transplant- Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis / Cummings Naga Chalasani // doi: 10.1002/hep.30368.8
80. Zhang Y, Jiang R, Zheng X, Lei S, Huang F, Xie G, Kwee S, Yu H, Farrar C, Sun B, Zhao A, Jia W. Ursodeoxycholic acid accelerates bile acid enterohepatic circulation. *Br J Pharmacol.* 2019 Aug;176(16):2848-2863. doi: 10.1111/bph.14705. Epub 2019 Jul 6. PMID: 31077342; PMCID: PMC6637225.

81. Пирогова И.Ю. и соавт., Влияние препарата Урсосан на стеатоз и фиброз печени, а также показатели метаболического синдрома у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: сравнительное исследование «СФЕРА» Consilium medicum. Гастроэнтерология 2018.-N 1.-С.7-14 .
82. Пирогова И.Ю., Яковлева С.В., Неуймина Т.В. и др. Плейотропные эффекты урсодезоксихолевой кислоты при неалкогольной жировой болезни печени и метаболическом синдроме.Сфера-2 Consilium Medicum. 2019; 21 (8): 65–70. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190365
83. Kozlova IV. Et al., Optimization of therapy for hepatobiliary disorders in psoriatic patients Ter Arkh. 2017;89(12. Выр. 2):204-210
84. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д., Пирогова И.Ю., Чесноков Е.В., Кодзоева Х.Б., Ивашкин В.Т. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(6):22–29. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29>
85. Leuschner U., Lindenthal B., Herrmann, G. Arnold J.C., Rössle M., Cordes H.J. et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Hepatology,52 (2010), pp.472-479
86. Sauter G, H, Thiessen K, Parhofer K, G, Jüngst C, Fischer S, Jüngst D: Effects of Ursodeoxycholic Acid on Synthesis of Cholesterol and Bile Acids in Healthy Subjects. Digestion 2004;70:79-83. doi: 10.1159/000080925
87. Guarino MP, Cocca S, Altomare A, Emerenziani S, Cicala M. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed. World J Gastroenterol. 2013 Aug 21;19(31):5029-34. doi: 10.3748/wjg.v19.i31.5029. PMID: 23964136; PMCID: PMC3746374.
88. Trauner M, Claudel T, Fickert P, Moustafa T, Wagner M. Bile acids as regulators of hepatic lipid and glucose metabolism. Dig Dis. 2010;28(1):220-4. doi: 10.1159/000282091. Epub 2010 May 7. PMID: 20460915.
89. Simental-Mendía LE, Simental-Mendía M, Sánchez-García A, et al. Impact of ursodeoxycholic acid on circulating lipid concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Lipids Health Dis. 2019;18(1):88. Published 2019 Apr 6. doi:10.1186/s12944-019-1041-4
90. Gundermann KJ, Gundermann S, Drozdik M, Mohan Prasad VG. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. Clin Exp Gastroenterol. 2016 May 5;9:105-17. doi: 10.2147/CEG.S96362. PMID: 27217791; PMCID: PMC4861608

91. Gonciarz Z, Besser P, Lelek E, Gundermann KJ, Johannes KJ. Randomised placebo-controlled double blind trial on “essential” phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. *Méd Chir Dig.* 1988;17(1):61–65.
92. Li JH, Chen XY, Zhong CF, Min J. A randomized controlled study of essential phospholipids (Essentiale capsules) in the treatment of fatty liver. *Infect Dis Info.* 2000;13(4):180–181.
93. Yin D, Kong L. Observation for curative effect of Essentiale in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. *Med J Q Ilu.* 2000;15:277–278.
94. Sun C, Zheng X, Tan Z, Cui F, Zhang R, Zhang H. Clinical observation on polyene phosphatidyl choline and metformin in the treatment of type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Focus.* 2008;23(17):1272–1273.
95. Wu Yan, Efficacy analysis of polyene phosphatidylcholine for type 2 diabetes complicated with fatty liver, *Journal of TCM University of Hunan*, 2009, 29(12): 41-42.
96. Sas E, Grinevich V, Efimov O, Shcherbina N. Beneficial influence of polyunsaturated phosphatidylcholine enhances functional liver condition and liver structure in patients with nonalcoholic steatohepatitis accompanied by diabetes type 2. Results of prolonged randomized blinded prospective clinical study [abstract] *J Hepatol.* 2013;58:S549.
97. Li Zhiguo et al, Efficacy of polyene phosphatidylcholine in combination with metformin for diabetes complicated with non-alcoholic fatty liver disease, *Inner Mongol Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2013 No. 31, 10-11.
98. Dajani et al, Essential phospholipids for nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome: A systematic review and network meta-analysis, *World J Clin Cases* 2020 November 6; 8(21): 5070-5495
99. Maev IV, Samsonov AA, Palgova LK, et al. Effectiveness of phosphatidylcholine in alleviating steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease and cardiometabolic comorbidities (MANPOWER study) *BMJ Open Gastroenterology* 2020;7:e000341.
100. Saigal S, Kapoor D, Roy DS. Ademetionine in patients with liver disease: a reweviw. *Int J Res Med Sci.* 2019;7(6):2482-93
101. Ou X, Yang H, Ramani K, Ara AI, Chen H, Mato JM, et al. Inhibition of human betaine-homocysteine methyltransferase expression by S-adenosylmethionine and methylthioadenosine. *Biochem J* 2007;401 (1):87–96.
102. Gil B, Casado M, Pajares MA, Bosca L, Mato JM, Martin-Sanz P, et al. Differential expression pattern of S-adenosylmethionine synthetase soenzymes during rat liver development. *Hepatology* 1996;24 (4):876–881.

103. Mato JM, Corrales FJ, Lu SC, Avila MA. S-adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function. *FASEB J* 2002;16 (1):15–26.
104. Vendemiale G, Altomare E, Trizio T, Le Grazie C, Di Padova C, Salerno MT, et al. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1989;24 (4):407–415.
105. Virukalpattigopalratnam MP, Singh T, Ravishankar AC. Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. *J Indian Med Assoc.* 2013 Dec;111(12):856-9. PMID: 25154164.
106. Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.Л. Адеметионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):134-142 DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000130
107. Frezza M, Surrenti C, Manzillo G, Fiaccadori F, Bortolini M, Di Padova C. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology.* 1990;99(1):211-5. doi: 10.1016/0016-5085(90)91250-a
108. Fiorelli G. S-Adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: A field trial. *Curr Ther Res.* 1999;60(6):335-48. doi: 10.1016/s0011-393x(99)80010-1
109. Di Perri T, Sacco T, Festi D. The SMACK Investigator Group. Ademetionine in the treatment of chronic hepatic disease. *Gastroenterol Int.* 1999;12(2):62-8.
110. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2010;9(1):3-10
111. Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J, et al. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blinded, multicentre clinical trial. *J Hepatol.* 1999; 30%1081-9.
112. Bressa GM. S-Adenosyl-L-methionine (S-AMe) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. *Acta Neurol Scand* 1994;154: 7–14.
113. Butterworth R.F., Kircheis G., Hilger N., McPhail M.J.W. Effect of L-ornithine L-aspartate for the treatment of hepatic encephalopathy and hyperammonemia in cirrhosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Exp Hepatol.* 2018. DOI: 10.1016/j.jceh.2018.05.004
114. Grungriff K., Lambert-Baumann J. Efficacy of L-ornithine L-aspartate granules in chronic liver diseases. *Med Welt.* 2001;52:219–226

115. Tian L.Y., Lu L.G., Tang C.W., Xie Y., Luo H.S., Tan S.Y. et al. Aspartate-ornithine granules in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multiple-dose parallel controlled clinical trial. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2013;21:528–32.
116. Ermolova T., Ermolov S. Correction of intrahepatic microcirculation disorders by L-ornithine L-aspartate in chronic liver disease patients. *J Hepatol*. 2018;68(Sup-pl 1):S585–6.].
117. Батгерворт Р. Ф., Канбэй А. Гепатопротекция с использованием L-орнитина-L-аспартата при неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):24–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-1-24-30>].
118. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А. и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых». *Эксп. клин. гастроэнтерология*. 2019;(12):4-23. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-172-12-4-23>
119. Federico A, Dallio M, Loguercio C. Silymarin/Silybin and Chronic Liver Disease: A Marriage of Many Years. *Molecules* 2017; 22: [PMID: 28125040 DOI: 10.3390/molecules22020191]
120. Abenavoli L, Greco M, Nazionale I, Peta V, Milic N, Accattato F, Foti D, Gulletta E, Luzza F. Effects of Mediterranean diet supplemented with silybin-vitamin E-phospholipid complex in overweight patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 519-527 [PMID: 25617046 DOI: 10.1586/17474124.2015.1004312]
121. C. Wah Kheong, N.R. Nik Mustapha, S. Mahadeva. A randomized trial of silymarin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15 (2017), pp. 1940-1949, e1948
122. Hashemi S.J. A placebocontrolled trial of silymarin in patients with non-alcoholic liver disease. *Hepat.Mon&* 2009; 9(4): 265-270.
123. Santini D. S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury / D. Santini, B. Vincenzi, C. Massacesi [et al.] // *Anticancer Res.*— 2003.— Vol. 23, № 6D.— P. 5173—5179
124. Bjornsson ES. Epidemiology and risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*, 2014, 34(2): 115-122
125. Клинические рекомендации по коррекции гепатотоксичности индуцированной противоопухолевой химиотерапией. М., 2014
126. Murakami S, Kondo Y, Nagate T. Effects of long-term treatment with taurine in mice fed a high-fat diet: improvement of cholesterol metabolism and vascular lipid accumulation by taurine. *Adv Exp Med Biol* 2000; 483: 177–86.



127. De la Puerta C, Arrieta FJ, Balsa JA et al. Taurine and glucose metabolism: a review. *Nutr Hosp* 2010; 25: 910–919.
128. Rodella P, Takase L, dos Santos L et al. The Effect of Taurine on Hepatic Disorders [Version 2]. *Curr Updates Hepatol Gastroenterol* 217; 1: 1.2.
129. Murakami S, Ono A, Kawasaki A, Takenaga T, Ito T. Taurine attenuates the development of hepatic steatosis through the inhibition of oxidative stress in a model of nonalcoholic fatty liver disease in vivo and in vitro. *Amino Acids*. 2018;50(9):1279-1288. doi:10.1007/s00726-018-2605-8
130. Obinata K, Maruyama T, Hayashi M, Watanabe T, Nittono H. Effect of taurine on the fatty liver of children with simple obesity. *Adv Exp Med Biol* 1996;403:607–613. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2020.05.004>
131. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. и др. Фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени: акцент на фиброз. *Consilium Medicum*. 2018; 20 (8): 37–41. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.8.37-41.
132. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Горбачева Е.Е. и др. Влияние таурина на уровень висцерального ожирения и выраженность дисфункции висцерального жира у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Consilium Medicum*. 2019; 21 (12): . DOI: 10.26442/20751753.2019.12.190666
133. Sun Q., Wang B., Li Y., et al. Taurine supplementation lowers blood pressure and improves vascular function in prehypertension: randomized, double-blind, placebo controlled study. // *Hypertension*. 2016. V. 67. P.541-549.
134. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. // Поражение печени у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сахарным диабетом типа 2 – коварный тандем: возможности дополнительной органопротективной терапии. *Consilium Medicum* 2016, vol. 18, №5
135. Ito T, Schaffer SW, Azuma J. The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications. *Amino Acids*. 2012 May;42(5):1529-39. doi: 10.1007/s00726-011-0883-5. Epub 2011 Mar 25. PMID: 21437784; PMCID: PMC3325402.
136. Guan L, Miao P. The effects of taurine supplementation on obesity, blood pressure and lipid profile: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol*. 2020 Oct 15;885:173533. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173533. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32871172.
137. Chen W., Guo J., Zhang Y. Z., Zhang J. The beneficial effects of taurine in preventing metabolic syndrome // *Food Funct*. 2016. 33 p. doi: 10.1039/C5FO01295C.
138. Лазебник Л. Б., Радченко В. Г., Джадхав С. Н., Ситкин С. И., Селиверстов П. В. Системное воспаление и неалкогольная жировая болезнь печени. Экспериментальная и

клиническая гастроэнтерология. 2019;165(5): 29–41. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-165-5-29-41

139. Полухина А.В., Винницкая Е.В., Бордин Д.С., Сандлер Ю.Г.. Неалкогольная жировая болезнь печени у коморбидных пациентов: опыт терапии с использованием Тиотриазолина. Эффективная фармакотерапия, 2018, №3

140. Сандлер Ю.Г., Матвеева Ю.А., Винницкая Е.В., Гендриксон Л.Н., Кейян В.А. Возможности применения антигипоксантной и антиоксидантной терапии при неалкогольной болезни печени // РМЖ, 2016 № 22.-С.1-4.

141. Киношенко Е.И., Никонов В.В., Белая И.Е., Коломиец В.И. Комплексный подход к терапии инфаркта миокарда, сочетанного с неалкогольной жировой болезнью печени Медицина неотложных состояний, 2017, 1(80) ;47-60

142. Савченко С.А., Филиппов А.Е. Материалы симпозиума «Тиотриазолин: кардиопротекция с позиции доказательной медицины» в рамках Российского национального конгресса кардиологов // Русский медицинский журнал. 2017. № 27. С. 1638–1643.

143. Кадин Д.В., Чумак Б.А., Филиппов А.Е., Шустов С.Б. Тиотриазолин в комплексной терапии стабильной стенокардии напряжения II-III функционального класса // Кардиология.-2015.-№8.-С.72-81.

144. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Симаненков В. И., Гриневич В. Б., Успенский Ю. П., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Лугаенко Е. А., Кравчук Ю. А., Бакулова Е. В. Возможности политропной терапии тиотриазолином у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом и сердечно-сосудистыми факторами риска. Результаты наблюдательной программы «ТРИГОН –1». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;180(8):10–18. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-10-18]

145. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2018; 28(3):63-80 DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80

146. Хохлачева Н.А., Глазырина Н.Н. Желчнокаменная болезнь: есть ли шанс избежать холецистэктомии? Медицинский алфавит. 2019. №20. Т. №3. Практическая гастроэнтерология. С. 16-21

147. Маев И. В., Дичева Д. Т., Бурагина Т. А. Диагностика и лечение билиарного сладжа у больных язвенной болезнью РЖГТК. 2007. № 4, 55-58

148. Мехтиева С.Н., Мехтиева О.А. Функциональные расстройства желчного пузыря в практике терапевта. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (8.1. Гастроэнтерология): 35–41.
149. Pittler M. H., Thompson C. J., and Ernst E., “Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia,” *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 4, Article ID CD003335, 2009. View at Publisher •View at Google Scholar.)
150. *International Journal of Hepatology* Volume 2016, Article ID 4030476 V.Rangboo, M.Noroozi. et all The Effect of Artichoke Leaf Extract on ALT and AST in the Patients with NASH nt *Arch Allergy Immunol*. 2004;134(2):135-40
151. Ishida K et al., Effects of Artichoke Leaf Extract on Acute Gastric Mucosal Injury in Rats, *Biol. Pharm. Bull.* 33(2) 223—229 (2010)
152. Englisch W, et al. Efficacy of Artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia. *Arzneimittelforschung*. Mar 2000; 50(3):260-5
153. Rafe Bundya, Ann F. Walker Artichoke leaf extract (*Cynara scolymus*) reduces plasma cholesterol in otherwise healthy hypercholesterolemic adults: A randomized, double blind placebo controlled trial *Phytomedicine* 15 (2008) 668–675
154. V. Rangboo, M. Noroozi. The Effect of Artichoke Leaf Extract on ALT and AST in the Patients with NASH. *International Journal of Hepatology*, Volume 2016, Article ID 4030476
155. Селиверстов П., Ситкин С., Радченко В. и др. Комбинированная гиполипидемическая терапия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // *Врач.* – 2018; 29 (11): 36-43.
156. Xinyu Jia et al. Bioactive compounds from herbal medicines to manage dyslipidemia. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. Volume 118, October 2019, 109338.
157. Heitor Oliveira Santos et al. The effect of artichoke on lipid profile: A review of possible mechanisms of action. *Review Pharmacol Res*. 2018 Nov;137:170-178. doi: 10.1016/j.phrs.2018.10.007.
158. Hong Yao et al. Herbal medicines and nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2016 Aug 14; 22(30): 6890–6905. Published online 2016 Aug 14. doi: 10.3748/wjg.v22.i30.6890
159. Ипатова О.М. Фосфоглив: механизм действия и применения в клинике. Монография. Под ред. А.И. Арчакова. М.: Изд. ГУ НИИ биомедицинской химии РАМН, 2005. 318 с.
160. Оковитый С. В., Райхельсон К. Л., Волнухин А. В., Кудлай Д. А. Гепатопротекторные свойства глицирризиновой кислоты. *Эксп. клин. гастроэнтерология*. 2020;184(12): 96–108. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-96-108

161. Вьючнова Е.С., Маев И.В., Бабина С.М. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с неалкогольным стеатогепатитом. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010; 3: 3-11.
162. Ивашкин В.Т., Бакулин И.Г., Богомолов П.О. и др. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «Гепард» (PHG-M2/P02-12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицерризиновой кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглив) при неалкогольной жировой болезни печени. РЖГГК. 2017; 27 (2): 34-43.
163. Семисёрин В. А., Каракозов А. Г., Малькута М. А., Золотарёва Л. А., Левченко О. Б., Калягин И. Е., Еремин М. Н. Оценка эффективности гепатопротективной монотерапии неалкогольной жировой болезни печени в стадии стеатогепатита препаратом на основе янтарной кислоты и метионина. Терапевтический архив. 2016;88(2):58-63. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688258-63>
164. Оковитый С.В. Лечащий врач, 2020, август, № 8, 38-42 [www.lvrach.ru](http://www.lvrach.ru)
165. Riordan S.M., Williams R. Treatment of hepatic encephalopathy. / N Engl J Med. – 1997. – 337. –P.473–9.
166. Baja jJ.S., Riggio O. Drugtherapy: rifaximin. Hepatology. 2010;52:1484–1488.
167. Kimer N., Krag A., Glud L.L. Safety, efficacy, and patient acceptability of rifaximin for hepatic encephalopathy. Patient Prefer. Adherence. 2014;8:331–338.
168. Sharma B.C., Sharma P., Lunia M.K., Srivastava S., Goyal R., Sarin S.K. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. Am. J. Gastroenterol. 2013;108:1458–1463.
169. Kimer N, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2014; 40: 123-32.
170. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines ‘Probiotics and Prebiotics’. 2017 Feb. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english> [Accessed 21 August 2020]
171. Harte, A.L., da Silva, N.F., Creely, S.J. et al. Elevated endotoxin alcoholic in non alhogolic fatty liver disease. J Inflamm 7, 15 (2010). <https://doi.org/10.1186/1476-9255-7-15>
172. Hong KW, Kim KE, Rhim BY, Lee WS, Kim CD. Effect of rebamipide on liver damage and increased tumor necrosis factor in a rat model of endotoxin shock. Digestive Diseases and Sciences. 1998 Sep;43(9 Suppl):154S-159S.
173. Sherin Zakaria & Alaa El-Sisi Rebamipide retards CCl<sub>4</sub>-induced hepatic fibrosis in rats: possible role for PGE<sub>2</sub>, Journal of Immunotoxicology, 2016. 13:4, 453-462, DOI: 10.3109/1547691X.2015.1128022

174. Ефименко Н. В. и др. Санаторно-курортное лечение больных с метаболическими нарушениями и токсическими поражениями печени //Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2016. – Т. 15. – №. 1.
175. Koutoukidis D. A. et al. The effect of the magnitude of weight loss on non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis //Metabolism. – 2020. – С. 154455.
176. Younossi Z. M. et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes //Hepatology. – 2016. – Т. 64. – №. 1. – С. 73-84.
177. Jarvis H. et al. Metabolic risk factors and incident advanced liver disease in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): A systematic review and meta-analysis of population-based observational studies //PLoS medicine. – 2020. – Т. 17. – №. 4. – С. e1003100.
178. Younossi Z. M. et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis //Journal of hepatology. – 2019. – Т. 71. – №. 4. – С. 793-801.
179. Li L. et al. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies //Obesity reviews. – 2016. – Т. 17. – №. 6. – С. 510-519.
180. Lu F. B. et al. Global epidemiology of lean non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis //Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2020. – Т. 35. – №. 12. – С. 2041-2050.
181. Xiao G. et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis //Hepatology. – 2017. – Т. 66. – №. 5. – С. 1486-1501.
182. Jiang W. et al. Diagnostic accuracy of point shear wave elastography and transient elastography for staging hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis //BMJ open. – 2018. – Т. 8. – №. 8. – С. e021787.
183. Targher G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis //Journal of hepatology. – 2016. – Т. 65. – №. 3. – С. 589-600.
184. Wu S. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis //Scientific reports. – 2016. – Т. 6. – №. 1. – С. 1-14.
185. Cicero A. F. G. et al. Fatty liver index is associated to pulse wave velocity in healthy subjects: Data from the Brisighella Heart Study //European journal of internal medicine. – 2018. – Т. 53. – С. 29-33.

186. Pais R. et al. Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis //Journal of hepatology. – 2016. – Т. 65. – №. 1. – С. 95-102.

187. Olubamwo O. O. et al. Fatty liver index as a predictor of increased risk of cardiometabolic disease: finding from the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study Cohort //BMJ open. – 2019. – Т. 9. – №. 9. – С. e031420.

188. Chung T. H. et al. Fatty Liver Index as a Simple and Useful Predictor for 10-year Cardiovascular Disease Risks Determined by Framingham Risk Score in the General Korean Population. – 2021.

189. Hagström H. et al. Cardiovascular risk factors in non- alcoholic fatty liver disease //Liver International. – 2019. – Т. 39. – №. 1. – С. 197-204.

190. Henson J. B. et al. Advanced fibrosis is associated with incident cardiovascular disease in patients with non- alcoholic fatty liver disease //Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2020. – Т. 51. – №. 7. – С. 728-736.

191. Ahn J. et al. Critical appraisal for low-carbohydrate diet in nonalcoholic fatty liver disease: review and meta-analyses //Clinical Nutrition. – 2019. – Т. 38. – №. 5. – С. 2023-2030.

192. Eslami L. et al. Statins for non- alcoholic fatty liver disease and non- alcoholic steatohepatitis //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2013. – №. 12.

193. Musso G. et al. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials //Diabetologia. – 2012. – Т. 55. – №. 4. – С. 885-904.

194. Звенигородская Л. А. и др. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №. 7..

195. Dudanova O. P. et al. EFFICIENCY OF URSODEOXYCHOLIC ACID APPLICATION IN NONALCOCHOLIC STEATONEPATITIS //Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologija= Experimental & clinical gastroenterology. – 2015. – №. 11. – С. 10-14.

196. Баттерворт Р. Ф., Канбэй А. Гепатопротекция с использованием L-орнитина-L-аспартата при неалкогольной жировой болезни печени //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29. – №. 1. – С. 24-30.

197. Журавлева М. В., Сереброва С. Ю., Каменева Т. Р. Оценка гепатопротекторов на основе силимарина при проведении фармакотерапии неалкогольной жировой болезни печени с позиций доказательной медицины //Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2014. – №. 2.

198. Буторова Л. И., Цибизова Т. А., Калинин А. В. Возможности использования Легалона® при неалкогольной жировой болезни печени //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – №. 5.
199. Стаценко М. Е. и др. Фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени: акцент на фиброз //Consilium Medicum. – 2018. – Т. 20. – №. 8.
200. Звенигородская Л. А., Нилова Т. В. Таурин в лечении неалкогольной жировой болезни печени //Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2014. – №. 3 (8).
201. Стаценко М. Е. и др. Влияние таурина на уровень висцерального ожирения и выраженность дисфункции висцерального жира у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени //Consilium Medicum. – 2019. – Т. 21. – №. 12. – С. 128-133.
202. Ткаченко Е. И. и др. Результаты исследования эффективности и безопасности применения Холесенол® Артишок и Холесенол® при функциональных нарушениях гепатобилиарного тракта и неалкогольной жировой болезни печени //Медицинский совет. – 2012. – №. 12.
203. Lee Y. et al. Complete resolution of nonalcoholic fatty liver disease after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis //Clinical gastroenterology and Hepatology. – 2019. – Т. 17. – №. 6. – С. 1040-1060. e11.
204. Fakhry T. K. et al. Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis //Surgery for Obesity and Related Diseases. – 2019. – Т. 15. – №. 3. – С. 502-511.
205. Винницкая Е. В., Сандлер Ю. Г., Бордин Д. С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени //Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – №. 24. – С. 54-63.
206. Ruissen M. M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a multidisciplinary approach towards a cardiometabolic liver disease //European Journal of Endocrinology. – 2020. – Т. 183. – №. 3. – С. R57-R73.
207. Singh S. et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies //Clinical gastroenterology and hepatology. – 2015. – Т. 13. – №. 4. – С. 643-654. e9.
208. Amanullah I. et al. Effect of vitamin E in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials //Postgraduate medical journal. – 2019. – Т. 95. – №. 1129. – С. 601-611.

209. Vadarlis A. et al. Systematic review with meta- analysis: The effect of vitamin E supplementation in adult patients with non- alcoholic fatty liver disease //Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2021. – Т. 36. – №. 2. – С. 311-319.
210. Sato K. et al. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials //Nutrition. – 2015. – Т. 31. – №. 7-8. – С. 923-930.
211. Lombardi R. et al. Pharmacological interventions for non- alcohol related fatty liver disease (NAFLD) //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2017. – №. 3.
212. Athyros VG, MikhailidisDP, Didangelos TP, Giouleme OI, et al. effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study& Curr Med Opin 2006; 22%873-883
213. Wang D, Masuda D, Yang Y, Tomilinson B. Liver fat reduction with niacin is influenced by DGAT-2 polimorphism in hypertriglyceridemic patients. J Lipid Res& 202; 53 (4): 802-809.
214. Инструкция к медицинскому применению препарата Тиотриазолин таблетки 200 мг №60 ПУ: ЛП-00199 08.02.2013 ([https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=6f2c09b5-0580-4abe-9e4f-e1e5ba7beece&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6f2c09b5-0580-4abe-9e4f-e1e5ba7beece&t=))
215. Инструкция к медицинскому применению препарата Тиотриазолин 2,5% раствор для внутримышечного и внутривенного введения 4,0 мл №10; ПУ№ ЛП-006907 от 07.04.2021 ([https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=6f2c09b5-0580-4abe-9e4f-e1e5ba7beece&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6f2c09b5-0580-4abe-9e4f-e1e5ba7beece&t=)).
216. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G., et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology 2007; 45 (4): P. 846–854.
217. McPherson S., Stewart S.F., Henderson E., Burt A.D., Day C.P. Simple noninvasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gut. 2010; 59: P. 1265–1269.
218. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE, Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis in the Severely Obese, Gastroenterology 2001;121:91–100,
219. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. BMC Gastroenterol. 2006; Vol. 6: P. 33–38.
220. Adams L.A., George J., Bugianesi E., et al. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease& J. Gastroenterol. Hepatol. 2011; 26: 536–1543.



221. Harrison S.A., Oliver D., Arnold H.L., Gogia S., Neuschwander-Tetri B.A. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. 2008; 57: 1441–1447.
222. Wai CT, Greenon JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 518-526
223. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology*. 2011;53:726-36.
224. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1302–1304
225. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, Hubscher S, Roskams T, Pinzani M, Arthur MJ. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2004;127:1704–1713.
226. Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology*. 1988;95:734–739
227. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA; NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53(3):810-20.
228. Губарь Н. Ю., Подковина М. И. Анализ клинико-лабораторных и инструментальных данных у пациентов с заболеваниями печени //Смоленский медицинский альманах. – 2018. – №. 1. Nemes, K., & Åberg, F. (2017). Interpreting lipoproteins in nonalcoholic fatty liver disease. *Current Opinion in Lipidology*, 28(4), 355–360. doi:10.1097/mol.0000000000000427
229. Панькив В. И. Сахарный диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени. Эффекты метформина //Международный эндокринологический журнал. – 2013. – №. 5 (53).
230. Nobili et al. *Gastroenterology* 2009;136:160
231. Tapper E. B. et al. Outcomes after hepatic encephalopathy in population-based cohorts of patients with cirrhosis //Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2020. – Т. 51. – №. 12. – С. 1397-1405.
232. Драпкина О. М., Бугверова Е. Л. Урсодезоксихолевая кислота: терапевтическая ниша в практике интерниста //Терапевтический архив. – 2015. – Т. 87. – №. 4. – С. 84-90.

233. Корнеева О. Н., Драпкина О. М. Урсодезоксихолевая кислота и статины в лечении метаболического синдрома //Российские медицинские вести. – 2007. – Т. 12. – №. 3. – С. 76-80.

234. Nair S. et al. Metformin in the treatment of non- alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial //Alimentary pharmacology & therapeutics. – 2004. – Т. 20. – №. 1. – С. 23-28.

## Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

**Координатор проекта:** Лазебник Л.Б. – вице-президент РНМОТ, Президент НОГР, д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

### Состав рабочей группы:

**Голованова Е.В.** - д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва.

**Туркина С. В.** – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Волгоград.

**Райхельсон К.Л.** – д.м.н., профессор НК и ОЦ гастроэнтерологии и гепатологии «Санкт-Петербургский государственный университет» (СПбГУ), г. Санкт-Петербург.

**Оковитый С.В.** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской Государственной химико-фармацевтической академии, г. Санкт-Петербург

**Драпкина О.М.** – чл.-корр. РАН д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины» МЗ РФ, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике МЗ РФ, г. Москва

**Маев И.В.** – акад. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ) им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, г. Москва

**Мартынов А.И.** - акад. РАН, д.м.н., президент РНМОТ, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, г. Москва

**Ройтберг Г.Е.** – акад. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой семейной медицины Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, президент многопрофильной клиники ОАО «Медицина», г. Москва

**Хлынова О.В.** – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера, главный внештатный специалист-гастроэнтеролог МЗ Пермского края, г. Пермь

**Абдулганиева Д.И.** – д.м.н., проф., зав. кафедрой госпитальной терапии Казанского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист-терапевт МЗ Республики Татарстан

**Алексеев С. А.** - д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Дальневосточного государственного медицинского университета, главный внештатный гастроэнтеролог ДВФО и МЗ Хабаровского края.

**Ардатская М.Д.** – д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва.

**Бакулин И.Г.** - д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург.

**Бакулина Н.В.** - д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург.

**Буеверов А.О.** – д.м.н., проф., «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Моск. обл.

**Виницкая Е.В.** – д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела гепатологии Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) им. А.С. Логинова, г. Москва.

**Гриневиц В. Б.** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии усовершенствования врачей №2 Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ, г. Санкт-Петербург

**Казюлин А.Н.** - д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (МГМСУ) МЗ РФ, г. Москва.

**Козлова И.В.** - д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» МЗ РФ, г. Саратов

**Конев Ю.В.** - д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

**Корочанская Н.В.** – д.м.н., профессор кафедры хирургии №3 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Краснодар

**Кравчук Ю.А.** – д.м.н., профессор кафедры терапии усовершенствования врачей №2 ФГБОУ ВО «Военно-Медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург.

**Ли Е.Д.** – д.м.н., консультант-терапевт Многопрофильного медицинского центра банка России, г.Москва

**Лоранская И.Д.** - д.м.н., профессор, декан терапевтического факультета и зав. кафедрой гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва.

**Махов В.М.** – д.м.н., профессор, научный руководитель гастроэнтерологического отделения клиники факультетской терапии имени В.Н. Виноградова, профессор кафедры факультетской терапии № 1 Лечебного факультета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, г. Москва.

**Мехтиев С.Н.** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Института профессиональной переподготовки ММЦ «СОГАЗ», г.Санкт-Петербург

**Остроумова О.Д.** - д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Москва.

**Павлов Ч.С.** - профессор, д.м.н., заведующий кафедрой терапии ИПО, заместитель директора по научно-организационной работе Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, г.Москва

**Радченко В.Г.** - д.м.н., профессор, заслуженный работник Высшей школы РФ, Заслуженный врач РФ, профессор кафедры терапии усовершенствования врачей №2 ФГБОУ ВО «Военно-Медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург.

**Самсонов А.А.** – д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им.А.И.Евдокимова (МГМСУ) МЗ РФ, г. Москва.

**Сайфутдинов Р.Г.** - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной и поликлинической терапии Казанской государственной медицинской академии (КГМА) - филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, главный гастроэнтеролог Республики Татарстан, Казань

**Селиверстов П.В.** – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Северо-Западного государственного медицинского университета (СЗГМУ) им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург.

**Ситкин С.И.** - к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии имени С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. МЗ РФ, г. Санкт-Петербург.

**Тарасова Л.В** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО "Чувашский государственный университет им . И.Н. Ульянова", г.Чебоксары

**Ткаченко Е.И.** – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, профессор кафедры терапии усовершенствования врачей №2 ФГБОУ ВО «Военно-Медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург.

**Успенский Ю.П.** - д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет (СПбГПМУ)» МЗ РФ, главный внештатный гастроэнтеролог ДЗ Санкт-Петербурга, г. Санкт-Петербург.

**Фоминных Ю.А.** - к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова" МЗ РФ, г. Санкт-Петербург.

**Цыганова Ю. В.** – к.м.н., асс. кафедры факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО "Чувашский государственный университет им . И.Н. Ульянова", г.Чебоксары

**Шархун О.О.** – д.м.н., доцент кафедры терапии и семейной медицины Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва

## Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Данные клинические рекомендации разработаны для врачей первичного звена здравоохранения – врачей общей практики, врачей-терапевтов, врачей-гастроэнтерологов.

Разработка рекомендаций проводилась с учетом следующего нормативного документа: Приказ от 12 ноября 2012 г. N 906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. N 2664)

При создании данных рекомендаций использовались материалы, полученные в результате поиска по базам данных PubMed и Cochrane за 20 лет до сентября 2020 года. Все данные в рекомендациях приведены с указанием уровней достоверности доказательств (УДД) и уровня убедительности рекомендаций (УУР) для методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации согласно Приложению N 2 к Требованиям к структуре клинических рекомендаций, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации, утвержденным приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 N 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (приложения 1,2,3).

Приложение 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1.	Систематические обзоры исследований с контролем референтным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
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 мета-анализа
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

Приложение 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1.	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
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 экспертов

Приложение 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	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)
С	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)



**Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

- Федеральный Закон О внесении изменений в статью 40 Федерального Закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федерального Закона «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций, принятого Государственной Думой 19 декабря 2018 г. и одобренного Советом Федерации 21 декабря 2018 г.;

- Приказ Минздрава России от 28.02.2019 N 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации" (Зарегистрировано в Минюсте России 08.05.2019 N 54588);

- Приказ от 12 ноября 2012 г. N 906н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «Гастроэнтерология» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Зарегистрировано в Минюсте России 21 января 2013 г. N 2664);

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 мая 2017 года N 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».

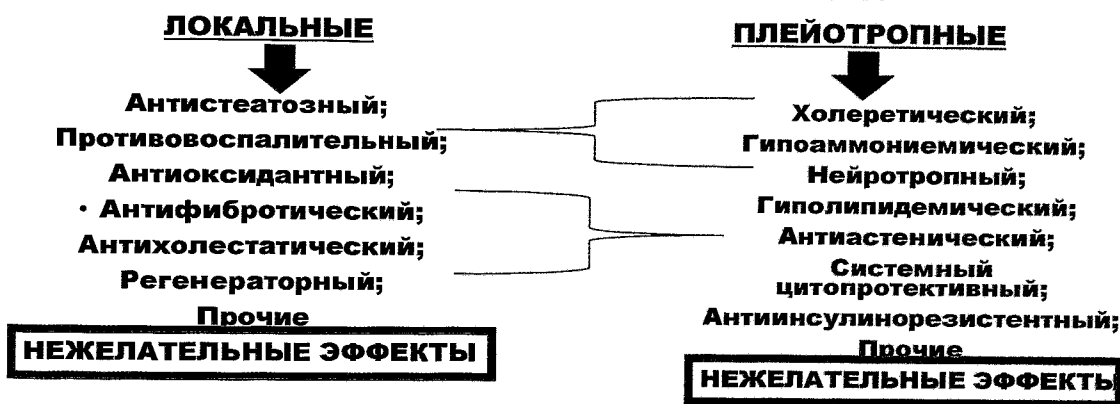
Приложение А3.1. Номинация и функциональная классификация гепатопротекторов

**ГЕПАТОПРОТЕКТОР – ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЕЩЕСТВО, ПРЕДОТВРАЩАЮЩЕЕ ИЛИ ОСЛАБЛЯЮЩЕЕ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ТОКСИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЕЧЕНИ©.**

*(Л.Б.ЛАЗЕБНИК, С.В.ОКОВИТЫЙ, С.В.ТУРКИНА, Е.В.ГОЛОВАНОВА, 2020)*

**КЛИНИЧЕСКИЕ**

**ЭФФЕКТЫ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ**

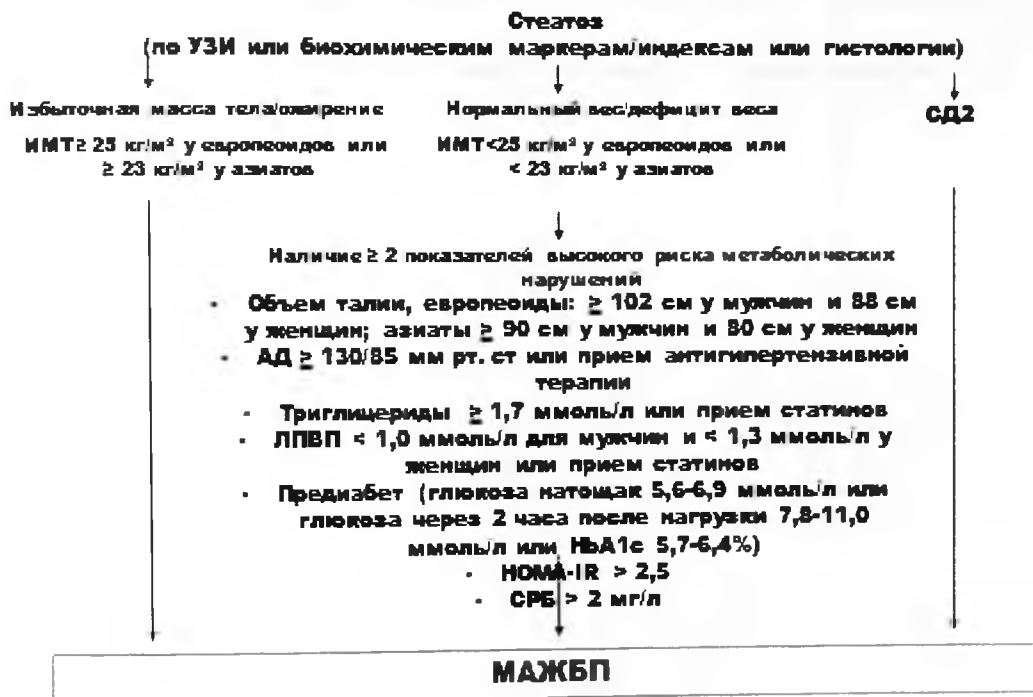


**ПРЕПАРАТЫ ДРУГИХ ФАРМГРУПП, ОБЛАДАЮЩИЕ ОПРЕДЕЛЕННЫМИ ГЕПАТОПРОТЕКТОРНЫМИ ЭФФЕКТАМИ (напр., СТАТИНЫ, ЖЕЛЧЕГОННЫЕ и пр.)**

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача

### Приложение Б1. Критерии диагностики МАЖБП

#### Критерии диагностики МАЖБП



**Приложение Б2. Алгоритм диагностики НАЖБП в группах риска**



*EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of NAFLD. 2016*

## Приложение В. Информация для пациента

Залог успеха в лечении НАЖБП:

- здоровое питание
- физическая активность

Уменьшите размер съедаемых порций, питайтесь по возможности часто, но небольшими порциями

Исключите из регулярного питания продукты, богатые простыми углеводами (сладости, мучное) и старайтесь употреблять их изредка, в небольших количествах

Замените сладкие и газированные напитки водой или несладкими напитками

Поставьте себе цель: съесть 5 порций фруктов и овощей в день

Ешьте продукты с высоким содержанием клетчатки, в т.ч. содержащие цельное зерно

Избегайте насыщенных жиров, используйте оливковое масло холодного отжима в качестве основного добавленного в блюда источника жира.

Ешьте рыбу 2-3 раза в неделю.

Избегайте обработанных продуктов и фаст-фуда

Читайте этикетки на пищевых продуктах, чтобы найти скрытые жир, сахар и натрий

Старайтесь заниматься какой-либо физической активностью не менее 60 минут в день. Это не обязательно должно быть одномоментно. Ходите больше, упражняйтесь, по возможности поднимайтесь по лестнице.

**Приложение Г1-ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие  
оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в  
клинических рекомендациях**

**Приложение Г1. Индекс стеатоза (St-index)**

Название на русском языке: **Индекс стеатоза**

Оригинальное название (если есть): **St-index**

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Maev IV et al, A new, non-invasive scale for steatosis developed using real-world data from Russian outpatients to aid in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease, *Advances of therapy*, 2020, <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01493-w> [34]

Тип: - индекс

Назначение: оценка риска стеатоза печени

Содержание (шаблон): Расчетная формула:  $Y$  (Индекс стеатоза или St-index) =  $3.5856 + 0.0141 * \text{возраст} + 0.4711 * \text{СД2} + 4.4373 * \text{T/P}$ , где T/P – соотношение Талии (см)/Рост (см)

Ключ (интерпретация): Значения:  $Y > 0.405$ , риск стеатоза высокий (специфичность=91.4%)

$Y < -0.847$ , риск стеатоза низкий (чувствительность=93.8%) [34].

Пояснения: При выявлении высокого риска стеатоза печени пациент подлежит дальнейшему обследованию для установки диагноза

**Приложение Г2. Шкала NFS (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score)**

Название на русском языке: шкала фиброза НАЖБП

Оригинальное название: Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Adams L.A., George J., Bugianesi E., et al. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease & J. *Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 26: 536–1543 [216].

Тип: шкала

Назначение: Оценка степени фиброза печени у пациентов с НАЖБП

Содержание (шаблон):

Расчетная формула:  $-1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг/м}^2) + 1,13 \times \text{гипергликемия или СД (да=1, нет=0)} + 0,99 \times \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 \times \text{тромбоциты (} \cdot 10^9/\text{л)} - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)}$ .

Ключ (интерпретация): Значение индекса менее  $-1,455$  с чувствительностью 90% и специфичностью 60% свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4, тогда как значение более  $0,676$  (чувствительность 67% и специфичность 97%) указывает на наличие выраженного фиброза печени. Значения в интервале от  $-1,455$  до  $0,675$  являются неопределенными (так называемая серая зона) [216].

Онлайн калькулятор: <http://naflscore.com>.

### Приложение Г3. Индекс FIB – 4

Название на русском языке: индекс фиброза-4

Оригинальное название: Fibrosis-4

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Harrison S.A., Oliver D., Arnold H.L., Gogia S., Neuschwander-Tetri B.A. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. Gut. 2008; 57: 1441–1447 [217].

Тип: индекс

Назначение: Оценка степени фиброза печени у пациентов с НАЖБП

Содержание (шаблон): Расчетная формула:  $\text{Возраст (лет)} \times \text{АСТ} / (\text{тромбоциты (109/л)} \times \text{sqrt (АЛТ)})$ .

Ключ (интерпретация): При значении индекса FIB-4  $\geq 2,67$  с достоверностью 80% можно утверждать о наличии выраженного фиброза, при уровне FIB-4  $\leq 1,30$  с достоверностью 90% — об отсутствии значимого фиброза. Интервал значений индекса FIB-4 от 1,3 до 2,67 попадает в «слепую зону», что не позволяет отнести его к универсальным методам оценки фиброза при НАЖБП [217].

Онлайн калькулятор <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4>.

### Приложение Г4. Индекс стеатоза печени FLI

Название на русском языке: индекс стеатоза печени

Оригинальное название: Fatty Liver Index

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. BMC Gastroenterol. 2006; Vol. 6: P. 33–38 [215].

Тип: индекс

Назначение: Оценка степени стеатоза (количества жира) в печени у пациентов с НАЖБП

Содержание (шаблон): Расчетная формула:  $(e0,953 \times \log_e (ТГ) + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \log_e (ГГТП) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745) / (1 + e0,953 \times \log_e (ТГ) + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \log_e (ГГТП) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745) \times 100$ , где ТГ — триглицериды, ИМТ — индекс массы тела, ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза, ОТ — окружность талии.

Ключ (интерпретация): Результат <30 свидетельствует об отсутствии стеатоза печени; от 30 до 59 – «серая зона»; ≥60 – предиктор стеатоза (при значении FLI ≥ 60 вероятность стеатоза >78 % [215].

### Приложение Г5. Индекс APRI

Название на русском языке: индекс АПРИ

Оригинальное название: Aspartate-aminotransferase-to-Platelet Ratio Index (APRI)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Williams AL, Hoofnagle JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. Gastroenterology. 1988;95:734–739 [222]

Тип: индекс

Назначение: Оценка вероятности фиброза печени

Содержание (шаблон): Расчетная формула:  $АСТ (Ед/л) / (верхний\ предел\ нормы\ АСТ\ в\ Ед/л) \times 100 / \text{тромбоциты} (10^9/л)$ .

Ключ (интерпретация): Если показатель не более 0,5 — вероятность фиброза печени низка (отрицательное прогностическое значение 83%), если показатель превышает 1,5, с высокой вероятностью можно говорить о фиброзе печени (положительное прогностическое значение 68,4%). Промежуточный результат (от 0,5 до 1,5) соответствует «серой зоне» [222].

### Приложение Г6. Тест ELF

Название на русском языке: тест ELF

Оригинальное название: Enhanced Liver Fibrosis (ELF) Test

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Nobili et al. Gastroenterology 2009;136:160 [230]

Тип: тест

Назначение: Оценка вероятности фиброза печени у пациентов НАЖБП



Содержание (шаблон): Расчетная формула:  $-7,412 + (\ln[\text{гиалуроновая кислота}] \cdot 0,681) + (\ln[\text{P3NP}] \cdot 0,775) + (\ln[\text{TIMP-1}] \cdot 0,494)$ .

Ключ (интерпретация): С высокой точностью фиброз печени можно исключить при  $\text{ELF} < -1,455$  (отрицательное прогностическое значение 98%).  $\text{ELF} \geq 0,676$  свидетельствует о наличии выраженного фиброза (положительное прогностическое значение 80%) [230].

### Приложение Г7. Шкала HAIR

Название на русском языке: шкала HAIR

Оригинальное название: англ. Hypertension, ALT and Insulin Resistance

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE, Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis in the Severely Obese, *Gastroenterology* 2001;121:91–100, [218]

Тип: шкала

Назначение: позволяет прогнозировать НАЖБП у пациентов с морбидным ожирением (индекс массы тела [ИМТ] не менее  $35 \text{ кг/м}^2$ ).

Содержание (шаблон): Метод основан на оценке трех показателей: наличия артериальной гипертензии (АГ) – 1 балл; аланинаминотрансфераза (АЛТ) более 40 Ед/л — 1 балл; индекс резистентности к инсулину более 5,0 — 1 балл.

Ключ (интерпретация): Наличие минимум двух параметров имеет высокую диагностическую чувствительность (80%) и специфичность (89%) для НАЖБП. Наличие всех трех факторов позволяет говорить о наличии НАЖБП [218].

### Приложение Г8. Шкала BARD

Название на русском языке: Шкала BARD

Оригинальное название: BMI, AST/ALT Ratio, and Diabetes Score

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Adams L.A., George J., Bugianesi E., et al. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease & *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 26: 536–1543. [220]

Тип: шкала

Назначение: Оценка вероятности фиброза печени у пациентов НАЖБП

Содержание (шаблон): включает анализ суммы баллов трех показателей:

— соотношение АСТ/АЛТ не менее 0,8 — 2 баллов;

—  $\text{ИМТ} \geq 28 \text{ кг/м}^2$  — 1 балл;

— наличие СД 2-го типа — 1 балл.

Ключ (интерпретация): Количество баллов 0—1 с высокой вероятностью свидетельствует об отсутствии выраженного фиброза печени (прогностическая ценность отрицательного результата 96%). Наличие 2 баллов и более свидетельствует о минимальной (ОШ=17) вероятности III—IV стадии фиброза [220].

### Приложение Г9. Шкала ВААТ

Название на русском языке: Шкала ВААТ

Оригинальное название: British Association of Art Therapists

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Harrison S.A., Oliver D., Arnold H.L., Gogia S., Neuschwander-Tetri B.A. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. Gut. 2008; 57: 1441–1447.[221]

Тип: шкала

Назначение: Оценка вероятности фиброза печени у пациентов НАЖБП

Содержание (шаблон): включает анализ четырех компонентов, выраженных в баллах, и позволяет исключить наличие фиброза при НАЖБП:

— ИМТ $\geq$ 28 кг/м<sup>2</sup> — 1 балл;

— возраст не моложе 50 лет — 1 балл;

— уровень АЛТ в 2 раза и более превышает верхнюю границу нормы — 1 балл;

— ТГ $\geq$ 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) — 1 балл.

Ключ (интерпретация): Значение 0—1 свидетельствует о минимальной вероятности фиброза F3 и F4, не менее 2 — о фиброзе F3 и F4, имеет 100% отрицательное прогностическое значение в отношении септального фиброза или цирроза печени (100% чувствительность и 46% специфичность) [221]

### Приложение Г10. Шкала CDS

Название на русском языке: Шкала CDS

Оригинальное название: англ.: cirrhosis discriminant score

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol. 1997;92:1302–1304 [224]

Тип: шкала

Назначение: Оценка вероятности фиброза печени у пациентов НАЖБП

Содержание (шаблон): Шкала CDS анализирует уровень тромбоцитов в крови, отношение АЛТ/АСТ и показатель свертываемости крови (МНО), значения полученных показателей выражаются в баллах:

— уровень тромбоцитов более  $340 \cdot 10^9/\text{л}$  — 0 баллов;  $280\text{—}339 \cdot 10^9/\text{л}$  — 1 балл;  $220\text{—}279 \cdot 10^9/\text{л}$  — 2 балла;  $160\text{—}219 \cdot 10^9/\text{л}$  — 3 балла;  $100\text{—}159 \cdot 10^9/\text{л}$  — 4 балла;  $40\text{—}99 \cdot 10^9/\text{л}$  — 5 баллов; менее  $40 \cdot 10^9/\text{л}$  — 6 баллов;

— соотношение АЛТ/АСТ более 1,7 — 0 баллов; 1,2—1,7 — 1 балл; 0,6—1,19 — 2 балла; менее 0,6 — 3 балла;

— МНО менее 1,1 — 0 баллов; 1,1—1,4 — 1 балл; более 1,4 — 2 балла.

Ключ (интерпретация): Итоговая величина варьирует от 0 до 11 баллов. При общем балле CDS не менее 8 можно говорить о наличии выраженного фиброза (чувствительность 46% и специфичность 98%). Лица, у которых количество баллов по CDS не более 7, попадают в «серую зону» [224].

### Приложение Г11. Шкала NAS

Название на русском языке: Шкала степени активности НАЖБП

Оригинальное название: англ.: Nonalcoholic Fatty Liver Disease Activity Score

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA; NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53(3):810-20. [227]

Тип: шкала

Назначение: Оценка морфологической активности в печени у пациентов НАЖБП

Содержание (шаблон): Оцениваются в баллах степень выраженности стеатоза печени, лобулярного воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов (таблица 1)

Таблица 1. Шкала степени активности НАЖБ (NAS) [227]

NAS (сумма баллов)	Макровезикулярный стеатоз	Лобулярное воспаление	Баллонная дистрофия гепатоцитов
	Количество гепатоцитов с жировой дистрофией (баллы)	Оценка фокусов воспаления в поле зрения при увеличении x 20 (баллы)	Количество гепатоцитов с баллонной дистрофией (баллы)
0	Менее 5% (0)	Нет (0)	Нет (0)
3	5–33% (1)	1–2 фокуса (1)	Несколько (2)
6	34–66% (2)	2–4 фокуса (2)	Большинство клеток (2)
8	Более 66% (3)	Более 4 фокусов (3)	Большинство клеток (2)

Ключ (интерпретация): При сумме баллов менее 3 – НАСГ отсутствует, 3–5 баллов – пограничное значение, более 5 баллов – имеется НАСГ.

### Приложение Г12. Шкала NASH

Название на русском языке: Шкала стадии фиброза при НАЖБП

Оригинальное название: англ.: NASH Score

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):  
Kleiner D. E, Brunt E. M, Natta M. Van, Behling C., Contos M. J, Oscar et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease / Hepatology. . 2005 Jun;41(6):1313-21. doi: 10.1002/hep.20701. [30] Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Методические рекомендации «Неалкогольная жировая болезнь печени» 2015, [https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/gt2/Textbooks/mp\\_nzhbp\\_o\\_2019.pdf](https://rsmu.ru/fileadmin/templates/DOC/Faculties/LF/gt2/Textbooks/mp_nzhbp_o_2019.pdf) [33]

Тип: шкала

Назначение: Оценка стадии фиброза печени у пациентов НАЖБП

Содержание (шаблон): Оценивается в баллах степень выраженности фиброза по данным морфологического исследования

Ключ (интерпретация): Стадия фиброза оценивается по его локализации и степени выраженности (таблица 2)

Таблица 2. Шкала стадии фиброза при НАЖБП (NASH) [30,33]

Стадия фиброза	Морфологические критерии
0	Нет фиброза
1a	Перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне, для идентификации которого требуется трехцветное окрашивание
1b	Перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне, отчетливо видимый при окраске гематоксилином и эозином
1c	Только перипортальный /портальный фиброз
2	Перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне в сочетании с перипортальным фиброзом
3	Перисинусоидальный фиброз в 3-й зоне в сочетании с перипортальным и мостовидным фиброзом
4	Цирроз

### Приложение Г13. Индекс инсулинорезистентности HOMA-IR

Название на русском языке: индекс инсулинорезистентности

Оригинальное название (если есть): HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Salgado AL, Carvalho Ld, Oliveira AC, Santos VN, Vieira JG, Parise ER. Insulin resistance index (HOMA-IR) in the differentiation of patients with non-alcoholic fatty liver disease and healthy individuals / Arq Gastroenterol. 2010 Apr-Jun;47(2):165-9.

Тип: индекс

Назначение: определение наличия и степени выраженности инсулинорезистентности (чувствительности рецепторов к инсулину)

Содержание (шаблон): индекс рассчитывается по формуле:  $HOMA\ IR = \frac{\text{инсулин натошак (мкЕд/мл)} * \text{глюкоза натошак (ммоль/л)}}{22,5}$ .

Ключ (интерпретация): нормальное значение HOMA-IR — 2,7. Показатели выше 2,7 свидетельствуют о наличии инсулинорезистентности.

### Приложение Г14. Шкала Metavir

Название на русском языке: Шкала оценки степени фиброза печени METAVIR

Оригинальное название (если есть): METAVIR (meta-analysis of histological data in viral hepatitis)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Brunt, M.E. Grading and Staging the Histopathological Lesions of Chronic Hepatitis: The Knodell Histology Activity Index and Beyond / M.E. Brunt // Hepatology. 2000. Vol. 31 №1. P. 241–246.

Тип: шкала оценки

Назначение: определение выраженности воспаления и стадии фиброза печени

Степени фиброза по шкале Metavir:

- F0 – Отсутствие фиброза.
- F1 – Фиброз (звездчатое расширение портальных трактов) без образования септ.
- F2 – Фиброз с единичными септами.
- F3 – Фиброз с множественными септами без цирроза.
- F4 — Фиброз с множественными септами с циррозом.

Ключ (интерпретация): гистологическая оценка выраженности фиброза печени по системе METAVIR производится в образцах печеночной ткани, полученных при пункционной биопсии печени. Используется шкала от 0 до 4, где F0 — отсутствие фиброза,

F1 — порталный фиброз (звездчатое расширение порталных трактов) без септ, F2 — порталный фиброз и единичные септы, F3 — порталный фиброз и множественные септы без цирроза, F4 — цирроз.

### Приложение Г15. Тест связи чисел (ТСЧ)

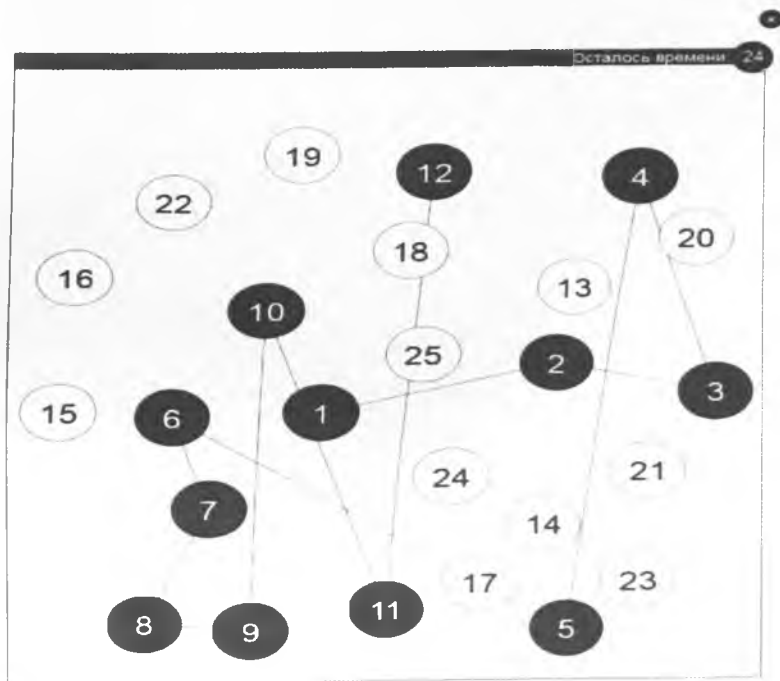
Название на русском языке: Тест связи чисел

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Вунш Т., Петер Д.Ф., Золлнер К. и др. Описание характеристик нового электронного теста связи чисел в диагностике минимально выраженной печеночной энцефалопатии // *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2017. № 29 (4). P. 456–463.

Тип: тест

Назначение: определение наличия и степени выраженности печеночной энцефалопатии

Содержание (шаблон): пациенту предлагают соединить последовательно цифры от 1 до 25 с фиксированием времени в секундах, которое будет затрачено для этого. По времени рассчитываем степень энцефалопатии.



Ключ (интерпретация): Наличие и степень энцефалопатии определяем по таблице:

Время, с	Баллы	Стадия ПЭ
<40	0	Нет
41-60	1	0-I
61-90	2	I, I-II
91-120	3	II
>120	4	II-III