

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра терапии

**А.Н. Семененкова, М.В. Штонда, Ж.Л. Сухих**

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ  
ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ  
В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением  
в сфере дополнительного образования взрослых  
по профилю образования «Здравоохранение»

Минск, БелМАПО  
2021

УДК 616.36-003.826:616.1/.9(075.9)

ББК 54.13я73

С 30

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС Государственного учреждения образования  
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»  
от 28.12.2020 (протокол № 8)

Рекомендовано учебно-методическим объединением в сфере  
дополнительного образования взрослых по профилю образования  
«Здравоохранение» от 22 марта 2021 года (протокол № 1)

#### **Авторы:**

*Семененкова А.Н.*, старший преподаватель кафедры терапии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

*Штонда М.В.*, заведующий кафедрой терапии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент

*Сухих Ж.Л.*, доцент кафедры терапии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», кандидат медицинских наук, доцент

#### **Рецензенты:**

*Доценко Э.А.*, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет», доктор медицинских наук, профессор

*Кафедра* клинической фармакологии УО «Белорусский государственный медицинский университет»

#### **Семененкова А.Н.**

С 30

Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени в условиях коморбидности : учеб.-метод. пособие. / А.Н. Семененкова, М.В. Штонда, Ж.Л. Сухих. – Минск.: БелМАПО, 2021. – 46 с.

ISBN 978-985-584-563-9

В учебно-методическом пособии изложено современное состояние проблемы неалкогольной жировой болезни печени и акцентировано внимание на проблемах коморбидности. Большое внимание уделено вопросам выявления факторов риска развития и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени, этиологии, патогенезу, широко освещены методы диагностики этой патологии и современные подходы к лечению.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ: переподготовки по специальности «Терапия»; повышения квалификации врачей-терапевтов, врачей общей практики и других врачей-специалистов терапевтического профиля.

УДК 616.36-003.826:616.1/.9(075.9)

ББК 54.13я73

**ISBN 978-985-584-563-9**

© Семененкова А.Н., Штонда М.В.,  
Сухих Ж.Л., 2021

© Оформление БелМАПО, 2021

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК ФАКТОР ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА.....	7
ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ.....	13
КЛАССИФИКАЦИЯ ПО МКБ-10 И МКБ-11.....	20
ДИАГНОСТИКА.....	21
ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ.....	32
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	41
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	42

## ВВЕДЕНИЕ

Коморбидность – это сосуществование двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически и генетически взаимосвязанных между собой. Диагностика и ведение пациентов с коморбидной патологией остаются одной из наиболее сложных задач в клинической практике.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривается в рамках коморбидной патологии и по данным литературы выявляется у 2/3 пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа, у 1/2 пациентов с дислипидемией, у 1/3 пациентов с артериальной гипертензией (АГ), у более 90% пациентов с ожирением, направляемых на бариатрические операции. По данным мета-анализа распространенности сопутствующей патологии у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) в США выявлены следующие ассоциации – в 82% с ожирением, в 72% с дислипидемией, в 68% с АГ, в 44% с СД 2 типа и в 71% с метаболическим синдромом (МС).

В настоящее время НАЖБП рассматривается как печеночный компонент МС. По данным Фрамингемского исследования у пациентов с МС в 2-4 раза увеличивается риск инсульта, в 3-4 раза – инфаркта миокарда, в 2 раза повышается риск смерти от этих заболеваний по сравнению с пациентами без МС вне зависимости от анамнеза сердечно-сосудистых событий; наблюдается 5-кратное увеличение риска СД 2 типа и 2-кратное повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в течение последующих 5-10 лет.

Главным патогенетическим признаком МС является абдоминальное ожирение, которое лежит в основе формирования заболеваний, ассоциированных с метаболическими нарушениями. Наличие абдоминального ожирения и метаболических нарушений способствует развитию нарушений углеводного обмена, атерогенной дислипидемии, сочетанного поражения печени (НАЖБП), билиарного тракта, сердца, а также поджелудочной железы (с развитием стеатоза). Это заставляет говорить о необходимости рассматривать пациента, страдающего ожирением, как априори коморбидного, требующего сложной индивидуальной терапии. ВОЗ рассматривает ожирение как одну из 10 основных причин предотвратимой смерти во всем мире, таким образом, избыточная масса тела и ожирение относятся к одному из значимых модифицируемых факторов риска ССЗ, а вопросы профилактики

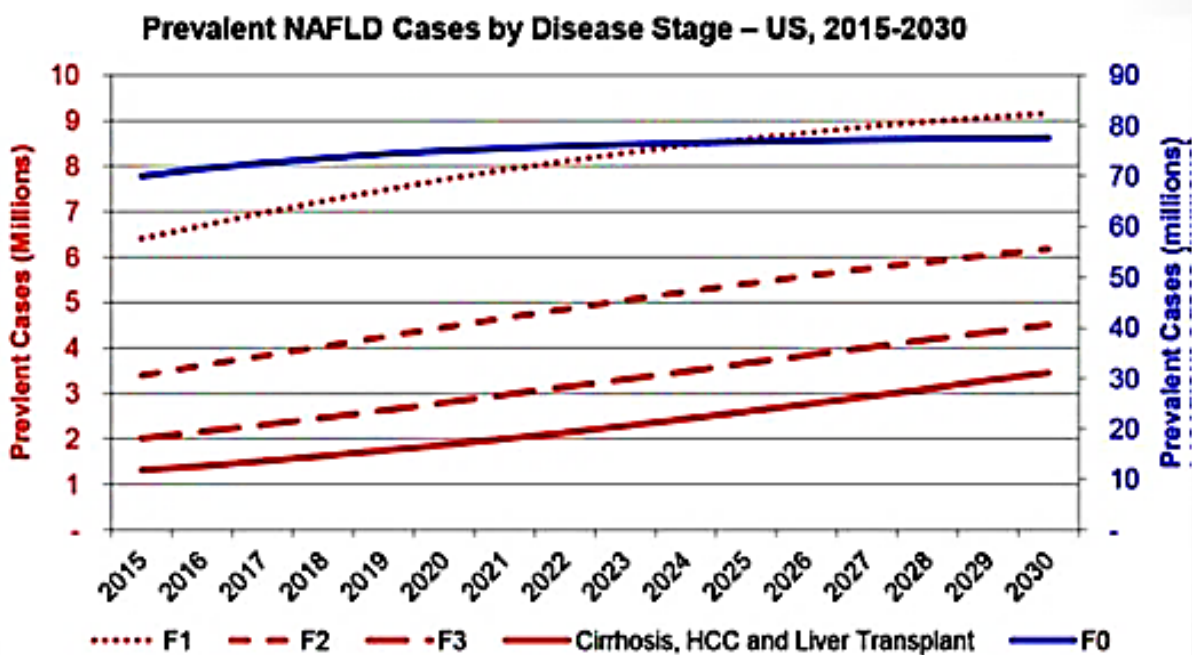
кардиоваскулярных рисков являются ключевыми в аспекте снижения смертности от ССЗ.

Эпидемия ожирения и связанных с ним заболеваний продолжает расти, приводя к росту смертности от ССЗ. Крупномасштабные анализы данных о смертности, проведенные Национальной программой проверки здоровья и питания (NHANES) в США, подчеркивают важность разбора отдельных последствий для здоровья, связанных с избыточной массой тела. По данным исследования NHANES 64% взрослого населения США страдает либо избыточным весом, либо ожирением. По данным национального STEPS-исследования в Республике Беларусь избыточную массу тела имеют 60,6% населения, ожирение – 25,4%. Доказано, что индекс массы тела (ИМТ) и смертность от ИБС тесно коррелируют между собой, что четко прослеживается в интервале ИМТ от 20 до 40 кг/м<sup>2</sup>. В диапазоне ИМТ 25-50 кг/м<sup>2</sup> каждое увеличение данного показателя на 5 кг/м<sup>2</sup> ассоциируется с ростом риска смертности от ИБС на 40%. В связи с этим по-прежнему остается актуальной проблема МС в целом и его компонентов, а также их взаимовлияние друг на друга. Распространенность МС составляет 10-40% и основная масса – это лица среднего и старшего возраста (30-40%).

В последние годы все больше внимания уделяется проблеме НАЖБП, которая согласно данным литературы развивается у 75-93% пациентов с МС и на данный момент занимает 1-е место в структуре неинфекционных заболеваний печени. В настоящее время НАЖБП многими учеными рассматривается как фактор риска развития и прогрессирования заболеваний печени и сердечно-сосудистой системы, а по данным международного мета-анализа (Musso G. [et al.], 2014), НАЖБП является независимым фактором риска хронической болезни почек. Жировая дегенерация печени у больных НАЖБП может возникнуть задолго до развития МС и создавать существенные предпосылки для развития возможных метаболических нарушений. При этом НАЖБП не только повышает риск развития ССЗ независимо от других предикторов и проявлений МС, но и определяет их исход в гораздо большей степени, чем исход собственно заболевания печени. А прогрессирование НАЖБП в НАСГ увеличивает летальность и от заболеваний печени. По данным метаанализа (2016) установлено, что ожирение приводит к увеличению риска НАЖБП в 3,5 раза.

В 2018 году Estes С. с соавторами разработана модель оценки прогрессирования НАЖБП, в которой заболеваемость НАЖБП рассчитывалась на основании установленных за предшествующие годы и прогнозируемых изменений распространенности ожирения и СД 2-го типа среди взрослого населения. Предполагается, что распространенность НАЖБП возрастет на 21% – с 83,1 млн (30% среди людей старше 15 лет и 25,8% среди всех возрастов) в 2015 году до 100,9 млн (33,5 и 28,4% соответственно) в 2030-ом, а количество случаев НАСГ увеличится на 63% – с 16,5 до 27 млн случаев. Число пациентов с прогрессирующими заболеваниями печени возрастет на 160%, примерно с 3,3 млн до 7,9 млн к 2030 году; заболеваемость декомпенсированным циррозом печени увеличится на 168%, в то время как частота гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) – на 137%, при этом рост показателей смертности от заболеваний печени составит 178%, по оценкам – 78,3 тыс. в 2030 году (рис. 1, 2).

## Прогноз распространенности НАЖБП в США: 2015 --> 2030?



Estes C., Razavi H., Loomba R., Younossi Z., Sanyal A.J. Modeling the Epidemic of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Demonstrates an Exponential Increase in Burden of Disease. HEPATOLOGY, 2018, 67(1):123-133.

Рисунок 1. - Прогноз распространенности НАЖБП в США за период с 2015 по 2030 годы.

## Прогноз распространенности НАСГ в США: 2015 --> 2030?

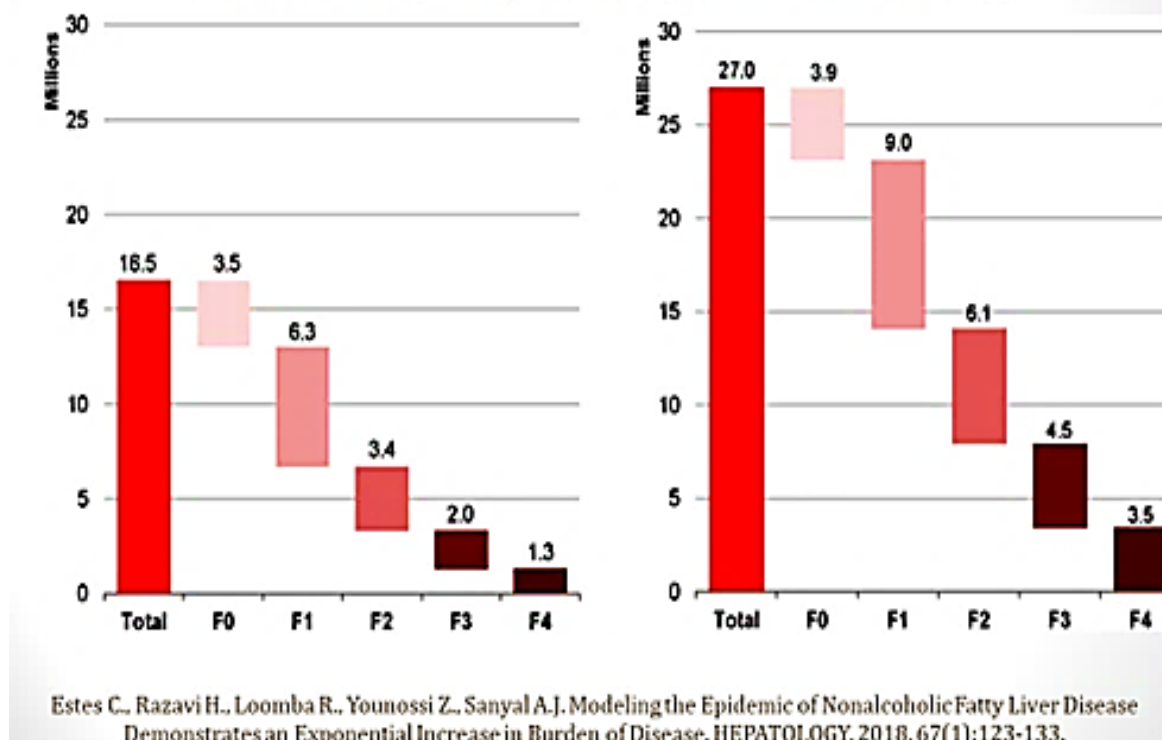


Рисунок 2. - Прогноз распространенности НАСГ в США за период с 2015 по 2030 годы.

В последние годы НАЖБП заняла лидирующие позиции среди хронических заболеваний печени и ее распространенность продолжает расти, что не может не вызывать опасений, так как данная патология ассоциирована с высоким риском развития ССЗ, СД 2 типа, прогрессирования патологии печени, а также связана с увеличением смертности от этих заболеваний.

### **НАЖБП КАК ФАКТОР ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА**

НАЖБП в последние годы привлекает к себе очень пристальное внимание вследствие большого негативного потенциала, который несет в себе при анализе долгосрочного жизненного прогноза пациента, что связано с риском развития ССЗ и их фатальных и нефатальных осложнений. В настоящее время появились доказательства того, что НАЖБП может как предшествовать, так и способствовать прогрессированию СД 2 типа, АГ и атеросклероза, а также является фактором риска развития АГ, СД 2 типа, атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС) и фибрилляции предсердий (ФП).

Согласно метаанализу, проведенному Younossi Z.M. с соавторами в 2016 году и включавшем более 3 млн пациентов (86 исследований), НАЖБП ассоциирована с такими метаболическими нарушениями как ожирение (51,34%; 95% ДИ: 41,38 – 61,20), СД 2 типа (22,51%; 95% ДИ: 17,92 – 27,89), гиперлипидемия (69,16%; 95% ДИ: 49,91 – 83,46), АГ (39,34%; 95% ДИ: 33,15 – 45,88), МС (42,54%; 95% ДИ: 30,06 – 56,05). В совокупности они повышают риск развития ССЗ и неудивительно, что пациенты с НАЖБП погибают преимущественно от осложнений ССЗ. Опубликованные метаанализы свидетельствуют о том, что наличие НАЖБП увеличивает общую смертность на 5,7 %, в основном от сердечно-сосудистых катастроф.

Рассматривая НАЖБП как полиморбидное заболевание, следует обратить внимание на несколько метаанализов, проведенных в последние годы, которые демонстрируют, что НАЖБП является фактором риска развития отдельных заболеваний. Прежде всего это заболевания сердечно-сосудистой системы: увеличение риска развития ИБС, ишемических инсультов, ФП и атеросклероза, который является комплексным отражением тех полиорганных изменений, которые при данном заболевании встречаются. Так, метаанализ 6 исследований, проведенный в 2017 году Mahfood Haddad T. et al. и включающий >25000 пациентов (рис. 3) показал, что НАЖБП является фактором риска ССЗ (ОШ 1,77; 95% ДИ: 1,26 – 2,48), ИБС (ОШ 2,26; 95% ДИ: 1,04 – 4,92,  $p < 0,001$ ), ишемического инсульта (ОШ 2,09; 95% ДИ: 1,46 – 2,98,  $p < 0,001$ ). А метаанализ, выполненный Lauridsen B.K. et al. в 2017 году на основе 3 исследований с участием 1044 пациентов (рис. 4) показал, что НАЖБП является фактором риска ФП (ОШ 2,47; 95% ДИ: 1,30 – 4,66). В отношении ИБС одно из последних исследований 2018 года (метаанализ включал >279000 пациентов) демонстрирует не только высокий риск развития ИБС у пациентов с НАЖБП (ОШ 1,65; 95% ДИ: 1,34 – 2,04), но и повышение этого риска параллельно с увеличением общего содержания триглицеридов в печени (ОШ 2,41; 95% ДИ: 1,28 – 4,51), что безусловно подчеркивает патогенетическую взаимосвязь этих двух патологий (рис. 5). Метаанализ, выполненный Karugia D. и соавт. в 2018 году на основе 12 исследований с участием более 16000 пациентов (рис. 6) показал, что НАЖБП является фактором риска атеросклероза с отношением шансов 1,64 (95% ДИ: 1,42 – 1,89). В основе этого лежит способность печеночной ткани в условиях жировой дистрофии (стеатоза) и воспаления (стеатогепатита) вырабатывать ряд провоспалительных и прокоагулянтных факторов; кроме того, генетическая предрасположенность к атеросклерозу также имеет важное значение.



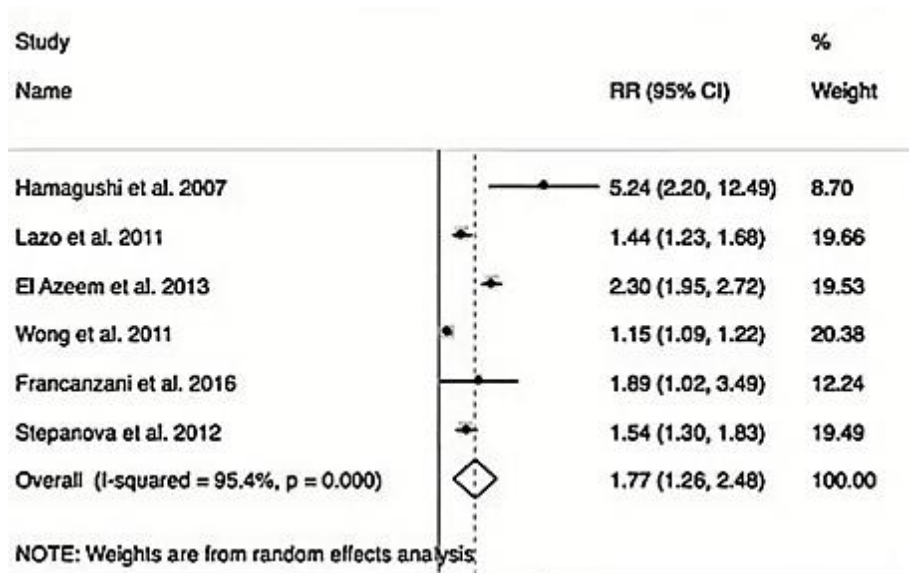


Рисунок 3. – Метаанализ 6 исследований, демонстрирующий связь НАЖБП и ССЗ

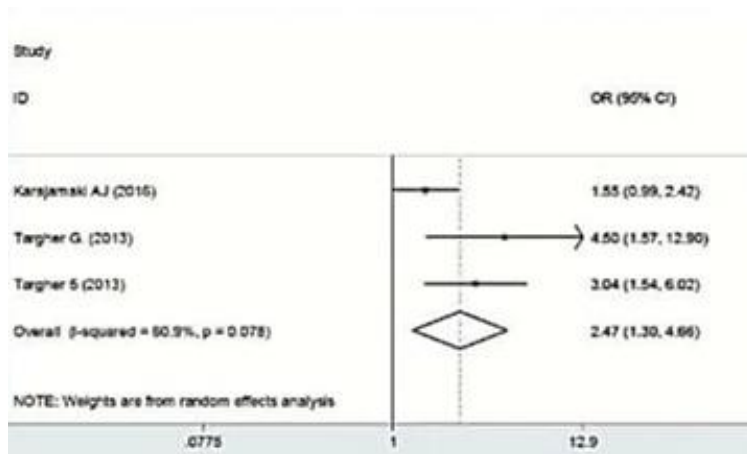


Рисунок 4. – Метаанализ 3 исследований, демонстрирующий, что НАЖБП является фактором риска ФП

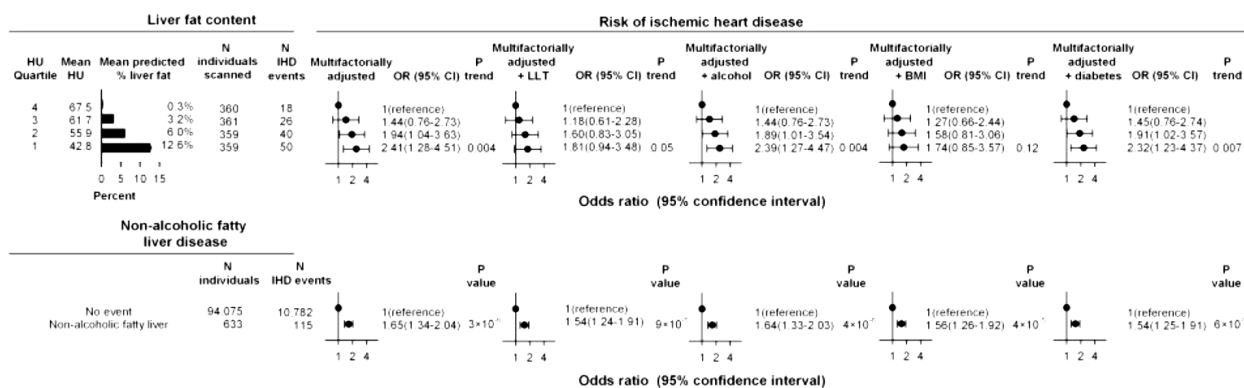


Рисунок 5. – Риск развития ИБС у пациентов с НАЖБП в зависимости от содержания триглицеридов в печени

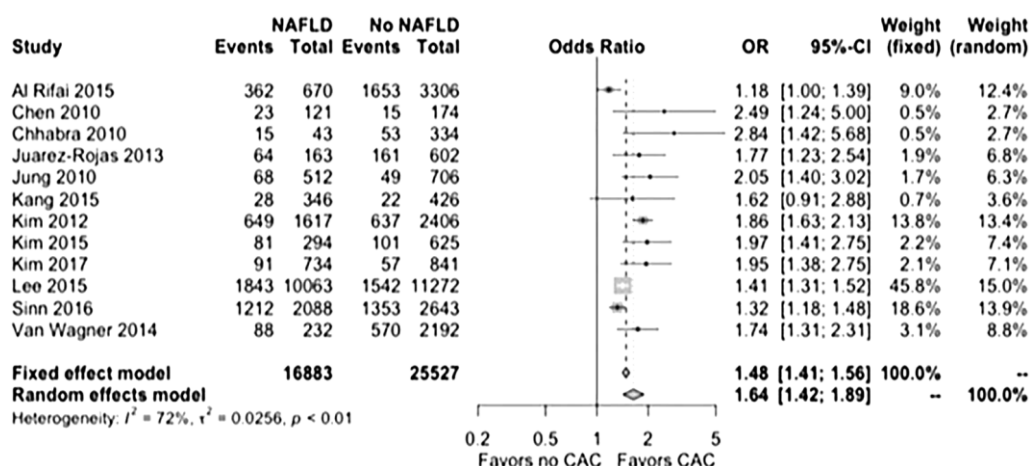


Рисунок 6. – Метаанализ 12 исследований, показывающий связь НАЖБП с субклиническим атеросклерозом

Существуют предикторы более частого вовлечения сердечно-сосудистой системы при НАЖБП (табл. 1). Это прежде всего целый ряд печеночных ферментов: гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), данные ультразвукового исследования (УЗИ), которые по данным целого ряда авторов могут рассматриваться в качестве может и не высокоспецифических, но достаточно чувствительных предикторов, позволяющих определять группы риска в отношении подобной патологии.

Таблица 1. - Предикторы ССЗ у пациентов с НАЖБП

Автор, год	Число участников	Период наблюдения, лет	Предиктор
Wannamethee 1995	7613	11,5	ГГТ
Ruttman 2005	163944	17	ГГТ
Lee 2006	28838	11,9	ГГТ
Schindheim 2007	1439	10	АЛТ
Lee 2007	3451	19	ГГТ
Targher 2007	2103	6,5	УЗИ
Hamaguchi 2007	1637	5	УЗИ
Stepanova 2012	11613	14	УЗИ
Loomba 2013	2364	13,7	ГГТ

Ряд исследований показывают четкую ассоциацию между НАЖБП и уровнем артериального давления (АД) как у страдающих АГ, так и у лиц с нормальным АД. Также показана связь НАЖБП с плотностью стенки артериальных сосудов, субклиническим ремоделированием и дисфункцией миокарда, постепенным развитием хронической болезни почек, ретинопатии,

хронической сердечной недостаточности и смерти от сердечно-сосудистой патологии. Проводимые исследования свидетельствуют о том, что связь НАЖБП с АГ – двунаправленная: сама по себе АГ - фактор риска развития НАЖБП, а НАЖБП – фактор риска развития АГ. Так в исследование К.S. Sung и соавт. было включено 11 448 пациентов без АГ, которые обследовались на момент включения в исследование и через 5 лет наблюдения. Результаты исследования свидетельствуют о том, что АГ развилась у 911 пациентов к концу периода наблюдения, стеатоз печени - у 1418 пациентов, разрешился стеатоз печени к концу периода наблюдения у 684 пациентов. Развитие стеатоза печени ассоциировалось с появлением АГ, что коррелировало с другими факторами риска. Напротив, при разрешении стеатоза печени к концу наблюдения риск АГ аналогичен контрольной группе (ОШ 1,21; 95% ДИ 0,90–1,63,  $p=0,21$ ). Авторы делают заключение о том, что развитие стеатоза печени ассоциируется с появлением АГ.

Известное Фрамингемское исследование показало, что его участники с СД 2 типа имели более высокий риск развития НАЖБП в сравнении с лицами без диабета (ОШ 4,15; 95% ДИ 1,2–14,5). С другой стороны, недавний метаанализ, объединивший почти 117 тыс. пациентов без диабета из 20 наблюдательных исследований, показал, что как отклонения в печеночных тестах, так и данные УЗИ в пользу НАЖБП ассоциируются почти с двукратным увеличением риска развития СД 2 типа в течение в среднем 5 лет. Степень выраженности фиброза, оцениваемая по NFS (NAFLD Fibrosis Score) также увеличивает риск развития СД 2 типа: для пациентов с фиброзом 3-4-й стадии он выше, чем для пациентов с фиброзом 0-2-й стадии. Следует отметить, что большое количество исследований четко показывают ассоциацию НАЖБП, в том числе стадию стеатоза, с удвоением риска развития СД 2 типа независимо от избыточной массы тела / ожирения и других традиционных факторов риска развития этого заболевания. Также следует отметить, что при повторном исследовании биоптатов печени пациентов с НАЖБП, именно развитие СД 2 типа являлось самым сильным предиктором прогрессирования до НАСГ и фиброза печени. При этом разрешение стеатоза/стеатогепатита ассоциируется со снижением риска развития СД 2 типа.

Недавний метаанализ с включением почти 34 тыс. пациентов из 16 наблюдательных когортных исследований показал, что НАЖБП ассоциируется с почти 65% увеличением риска развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений в течение почти 7 лет наблюдения. Этот риск увеличивается в последующем с утяжелением течения НАЖБП, т. е. развитием и прогрессированием фиброза.

Имеется ряд исследований, показавших, что НАЖБП может приводить к повышенному риску развития кальцификации клапанов сердца, диастолической дисфункции ЛЖ и гипертрофии миокарда ЛЖ, что может обладать дополнительным риском запуска нарушений ритма через механизм re-entry. Результаты работ А. L. Fracanzani и соавт., G. Sebastiani и соавт. свидетельствуют в пользу того, что признаки коронарного атеросклероза, кальцификация аортального клапана, а также, эндотелиальная дисфункция коррелируют с тяжестью морфологических изменений в печени. Кроме того, в некоторых научных исследованиях установлена высокая частота встречаемости коронарного атеросклероза у пациентов с НАЖБП.

В целом ряде рандомизированных клинических исследований с использованием субклинических маркеров ССЗ показано, что у пациентов с морфологически верифицированной НАЖБП наблюдаются эндотелиальная дисфункция, нарушение диастолической функции левого желудочка, увеличение толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) сонных артерий по сравнению с пациентами без НАЖБП. При этом положительная корреляционная связь была выявлена между ТКИМ сонной артерии и выраженностью гистологических изменений НАЖБП независимо от наличия других факторов кардиометаболического риска. Получены данные о том, что НАЖБП уже на стадии стеатоза ассоциируется с увеличением индекса коронарного кальция и ТКИМ сонной артерии - основного субклинического предиктора атеросклероза вне зависимости от традиционных факторов риска (таких как возраст, пол, курение, АГ, СД и С-реактивный белок) и инсулинорезистентности (ИР). В исследовании R. Pais и соавт. показано, что развитие стеатоза печени ассоциировалось со значительно большим утолщением ТКИМ, а обнаруженный на момент начала исследования стеатоз печени стал предиктором формирования каротидной атеросклеротической бляшки после корректировки с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска. Риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы определялся ТКИМ сонной артерии, так как это доказанный предиктор инфаркта миокарда и инсульта: увеличение ТКИМ на 0,1 мм повышает риск развития инфаркта миокарда на 10-15% и риск развития инсульта на 13-18%. Все эти данные позволяют сделать обоснованное предположение о том, что стеатоз печени вносит существенный вклад в процесс атерогенеза. И стеатоз, и фиброз печени приводят к формированию диастолической дисфункции, что, по-видимому, имеет связь с нарушением захвата глюкозы кардиомиоцитами на фоне ИР, которая также распространяется и на миокард. Интересны результаты исследования Fallo с соавт., показавших, что у пациентов с НАЖБП значимо выше степень

гипертрофии левого желудочка. У этих пациентов уровень активности ГГТП выступил в качестве независимого предиктора сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, НАЖБП является самостоятельным фактором риска развития ССЗ независимо от наличия традиционных факторов. ССЗ и НАЖБП имеют общие факторы риска, в том числе ИР (периферическую и печеночную), атерогенную дислипидемию, абдоминальное ожирение, что требует их своевременного выявления и коррекции.

## **ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ**

НАЖБП представляет собой избыточное накопление жира в печени, связанное с ИР и характеризующееся наличием стеатоза в более чем 5% гепатоцитов по результатам гистологического анализа, или более 5,6% по данным оценки жировой фракции методом протонного магнитного резонанса, или количественного анализа жир/вода при проведении селективной магнитно-резонансной томографии (EASL - EASD - EASO, 2016).

НАЖБП включает в себя два различных патологических состояния с разными прогнозами: неалкогольный стеатоз и НАСГ; последний охватывает широкий спектр различных по тяжести заболеваний, включая фиброз, цирроз печени и ГЦК. Диагноз НАЖБП требует исключения вторичных причин накопления жира в печени – алкогольная болезнь печени; лекарственное поражение печени (прием стеатогенных лекарств: амиодарон, метотрексат, тамоксифен, кортикостероиды, вальпроаты, антиретровирусные препараты и др.); инфицирование вирусом гепатита С (генотип 3); наследственный гемахроматоз; аутоиммунный гепатит и первичный билиарный цирроз печени у женщин; болезнь Вильсона-Коновалова; целиакия; недостаточность  $\alpha$ -1-антитрипсина; дефицит кислой лизосомальной липазы; гипопитуитаризм; гипотиреоз; голодание; парентеральное питание; врожденные нарушения. В исследованиях последних лет установлено, что количество алкоголя, не вызывающее повреждение печени, у мужчин составляет 30 г, у женщин – 20 г в сутки в перерасчете на спирт.

При естественном течении заболевания через 8-13 лет у 12-40 % пациентов развивается НАСГ, у 15% больных НАСГ развиваются цирроз печени и печеночная недостаточность, а у 7% больных циррозом печени в течение 10 лет – ГЦК (рис. 7). В метаанализе Younossi et al. эволюция НАЖБП представлена следующим образом: 30-40 % жителей США имеют НАЖБП (при этом среди больных с СД 2 типа данная патология встречается

у 55-80%), у 15-25% из них развивается НАСГ, со временем у 30-40 % пациентов с НАСГ развивается фиброз печени с формированием цирроза у 15-20 % пациентов и развитием ГЦК (2-3%/год). Одно из исследований 2014 года демонстрирует, что частота трансформации НАСГ в ГЦК составляет 2,6% в год, при этом возраст пациентов на момент обнаружения ГЦК оказался на порядок выше, чем у пациентов, имеющих другую этиологическую причину ГЦК (71,3 лет против 67,1 лет,  $p < 0,001$ ). А выживаемость пациентов с ГЦК в исходе НАЖБП оказалась крайне низкой – 11,4 месяца, что очень значимо, так как когорта пациентов с НАЖБП растет. Основными причинами смерти пациентов с НАЖБП являются ССЗ, на втором месте находятся онкология и заболевания печени.

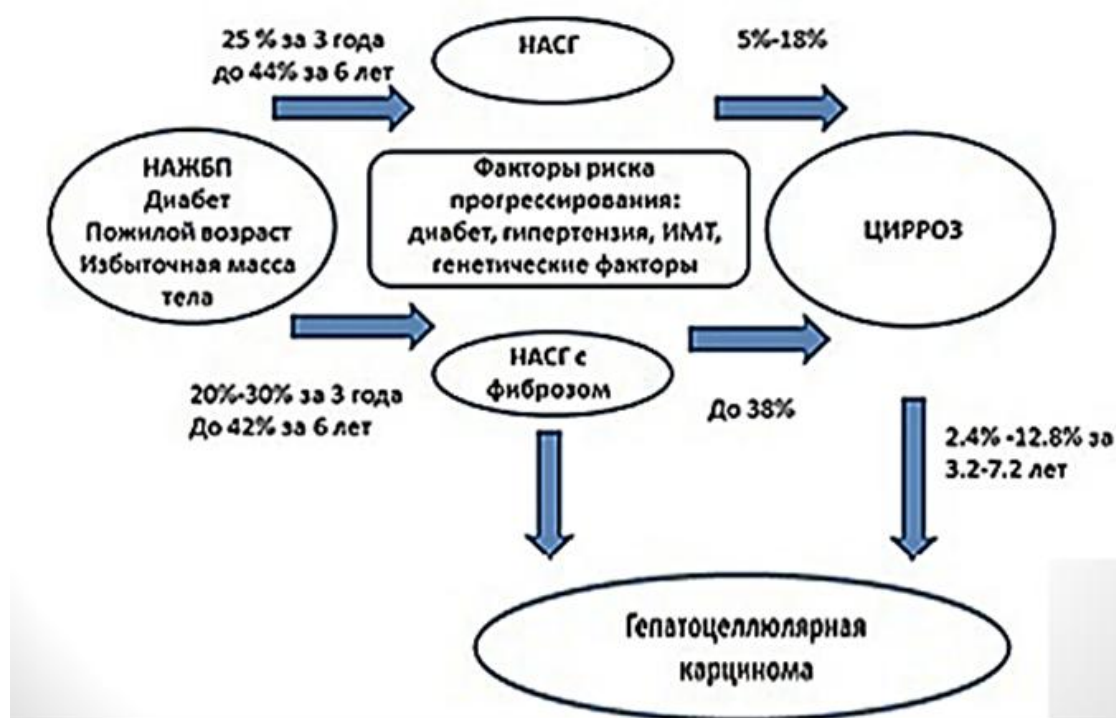


Рисунок 7. - Схема прогрессирования НАЖБП. Адаптировано из L. Calzadilla Bertot, L. A. Adams.

Доказанными и признанными во всем мире предикторами высокого риска прогрессирования НАЖБП с развитием гепатита и фиброза являются: возраст старше 45 лет, женский пол, ИМТ более 28 кг/м<sup>2</sup>, постоянное увеличение уровня АЛТ более 2 норм, уровень ТГ более 1,7 ммоль/л, АГ, СД 2 типа, индекс ИР (НОМА-ИР) более 5, гиперферритинемия. Наличие 2 и более критериев свидетельствует о высоком риске фиброза печени и требует повышенного внимания к пациенту.

По данным литературы распространенность НАЖБП в западных странах колеблется от 3 до 58%. В странах Юго-Восточной Азии распространенность составляет от 21 до 27,3%. С целью оценки

распространенности НАЖБП среди пациентов амбулаторной практики в Российской Федерации было проведено два эпидемиологических исследования – DIREG 1 и DIREG 2, которые свидетельствуют о стремительном росте заболеваемости. В 2007 году (DIREG\_L\_01903) было обследовано 30417 человек в возрасте от 18 до 80 лет, средний возраст которых составил 47,8 лет. В результате проведенного исследования НАЖБП была выявлена у 27% пациентов, при этом стеатоз был обнаружен у 80,3%, стеатогепатит – у 16,8%, цирроз печени – у 2,9% пациентов. Также было выявлено увеличение встречаемости НАЖБП с возрастом: до 48 лет НАЖБП отмечалась у 15,0%, а в возрастной группе от 48 лет – у 37,4% пациентов. По результатам этого исследования ведущими факторами риска НАЖБП у населения России являлись МС и его компоненты: абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемия, гипергликемия и СД 2 типа, АГ. Среди пациентов с НАЖБП у 27,8% были зарегистрированы ССЗ. В 2013-2014 гг. было проведено исследование DIREG 2, в рамках которого было обследовано 50 145 пациентов. Доля лиц с выявленным диагнозом НАЖБП составила 37,3%, при этом стеатоз был обнаружен у 75,6% пациентов, НАСГ – у 24,4%; 80,5% пациентов имели ИМТ >27 кг/м<sup>2</sup>, а абдоминальное ожирение – 67,2%. Данные этого исследования свидетельствуют о том, что распространенность НАЖБП прогрессивно возрастала по мере увеличения возраста пациентов с 2,90% (12-17 лет) до 42,96% (60-69 лет). Максимальная распространенность неалкогольного стеатоза отмечена в возрастной группе 70-80 лет (34,26%), НАСГ – у пациентов 50-59 лет (10,95%). Таким образом, выявляемость НАЖБП у амбулаторных пациентов в России увеличилась за период с 2007 по 2015 г. более чем на 10% и данная нозология заняла первое место среди заболеваний печени (71,6%). Согласно этим исследованиям также отмечается неуклонный рост распространенности НАЖБП у детей и подростков, что связано с увеличением числа детей, страдающих ожирением и МС. Частота МС в общей детской популяции составляет от 1,2 до 22,6%, при этом среди детей с ожирением МС достигает 60%, а НАЖБП встречается в 40-70% случаев. По данным ретроспективного изучения данных аутопсии детей от 2 до 19 лет, умерших от разных причин, средняя частота стеатоза печени составила 13% с возрастным нарастанием (0,7% в возрасте 2-4 года, 17,3% в возрасте 15-19 лет).

Основную роль в патогенезе и МС, и НАЖБП играет развитие ИР и активация системного воспаления. Известно, что и основные процессы атерогенеза также осуществляются на уровне гепатоцита.



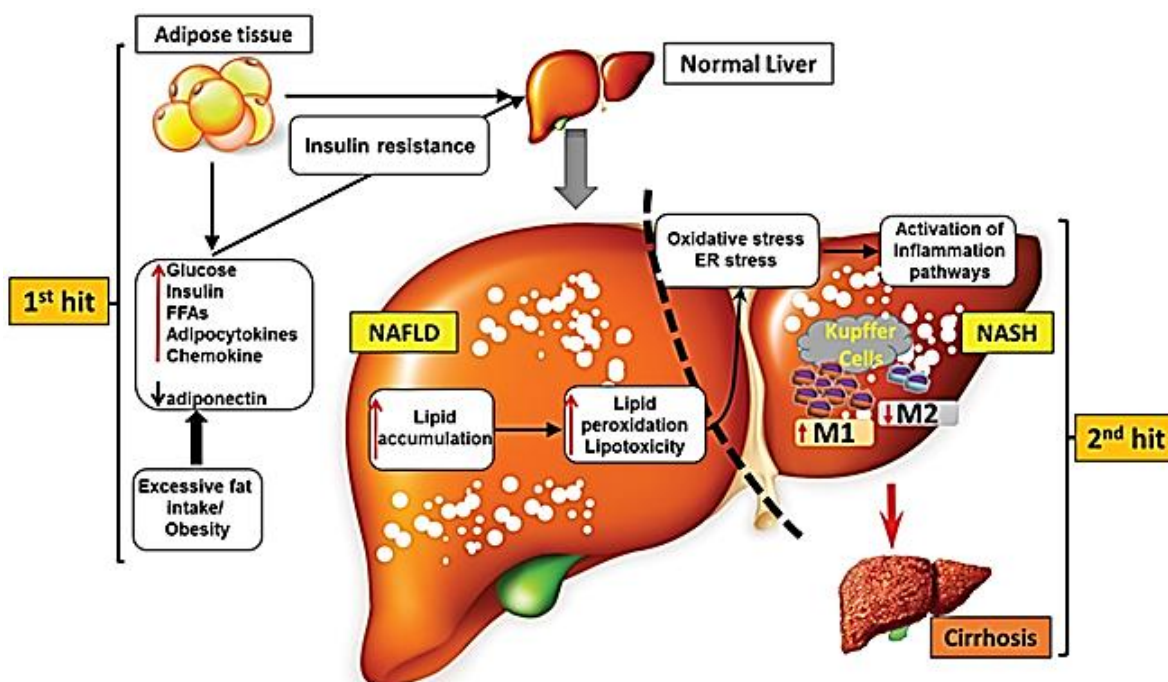


Рисунок 8. - Теория «двух ударов» («two hits») развития НАЖБП

С. Day [и соавт.] в 1998 году предложили теорию «двух ударов» развития НАЖБП (рис. 8), согласно которой «первым ударом» является чрезмерное поступление свободных жирных кислот (СЖК), триглицеридов (ТГ) в печень и их накопление в гепатоцитах на фоне ИР с развитием стеатоза печени. Это приводит к торможению  $\beta$ -окисления, компенсаторной гиперинсулинемии, феномену липотоксичности и предрасполагает к развитию иммунных реакций и хронического системного воспаления. Печень становится уязвима для агрессивных провоспалительных цитокинов ( $\text{TNF-}\alpha$ ,  $\text{TGF-}\beta$ ,  $\text{IL-6}$ ,  $\text{IL-8}$  и др.), а липотоксичность инициирует перекисное окисление липидов, образование активных форм кислорода и запускает апоптоз гепатоцитов. Под воздействием окислительного стресса, липотоксичности, адипоцитокинов, изменений митохондриальной проницаемости и активации звездчатых клеток (потенциальные медиаторы, вызывающие хроническое поражение печени) происходит «второй удар», приводящий к трансформации стеатоза в стеатогепатит с последующим развитием соединительной ткани и фиброза печени.



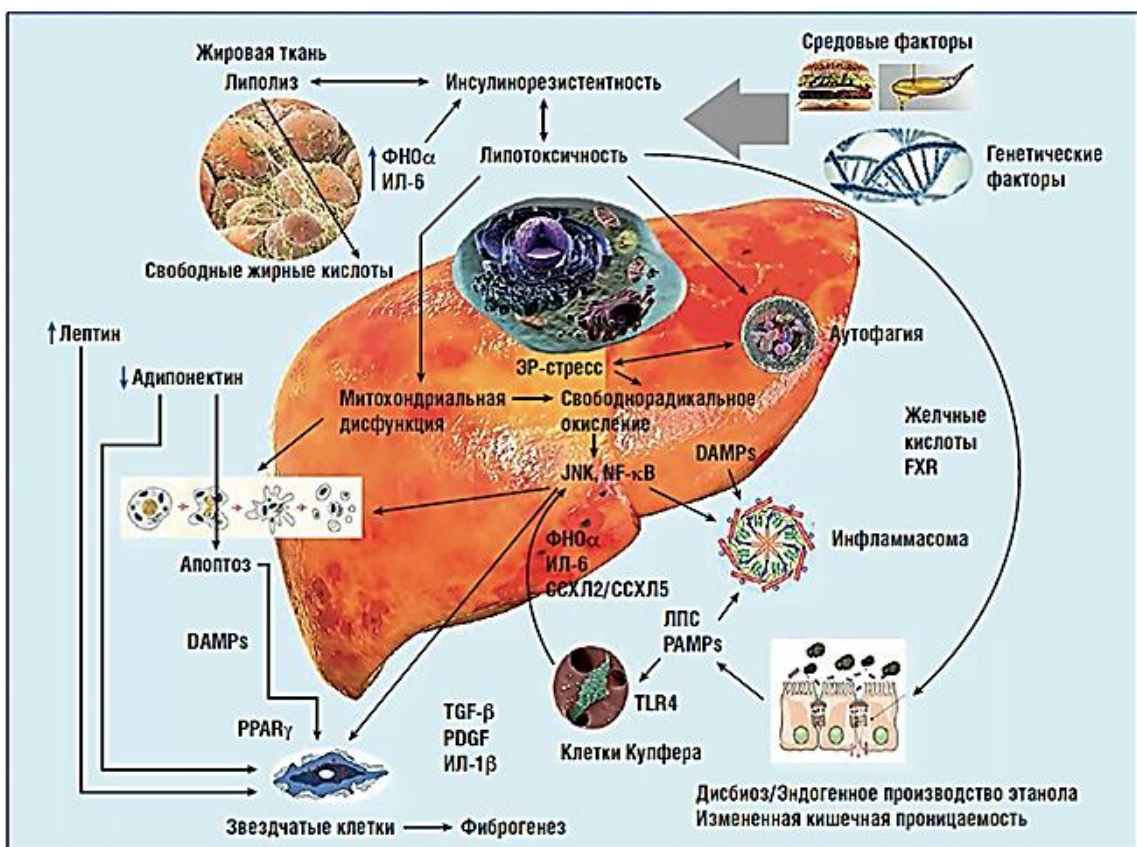


Рисунок 9. - Схематическое описание патогенеза НАЖБП

В связи с ростом распространенности данной патологии в последние годы множество исследований направлено на изучение патогенеза НАЖБП, которые свидетельствуют о том, что механизмы развития НАЖБП сложнее и многофакторнее, и на данный момент НАЖБП рассматривают как результат «множественных ударов». В качестве основных звеньев патогенеза выступают ИР, гормоны, выделяемые из жировой ткани, факторы питания, микробиота кишечника, генетические и эпигенетические факторы (рис. 9). Как и в патогенезе МС большая роль придается влиянию современного образа жизни (рафинированное питание с большой долей жиров, особенно насыщенных жиров и трансизомеров жирных кислот в сочетании с гиподинамией, курением, повышением активности симпатической нервной системы в результате множества стрессовых ситуаций), что связывают с ростом ожирения, СД 2 типа, МС и НАЖБП. Высокое потребление фруктозы может увеличить риск НАСГ и прогрессирующего фиброза. Так называемая «западная диета» приводит к изменению состава кишечной микробиоты и избыточному бактериальному росту: увеличивается доля бактерий, деконъюгирующих желчные кислоты (ЖК) и снижается процент бактерий, превращающих первичные ЖК во вторичные. Также отмечается увеличение количества бактерий, образующих липополисахариды, которые совместно с микробной ДНК воздействует на печеночные толл-рецепторы TLR 4 и 9, что

приводит к росту TNF- $\alpha$  и способствует развитию в печени воспаления и ИР. Нарушение метаболизма желчных кислот через влияние на рецепторы FXR и TGR5 также приводит к ИР и стеатозу печени. Также рассматривается роль генетического полиморфизма в патогенезе НАЖБП. Развитию НАЖБП способствуют дефекты в генах, участвующих в метаболизме глюкозы и липидов, играющие роль в развитии АГ, ожирения, а полиморфизм гена PNPLA3 (кодирует синтез белка адипонутрина, участвующего в транспорте СЖК) может способствовать повышению риска развития НАЖБП независимо от наличия ожирения. Носители гена PNPLA3 I148M и TM6SF2 вариант E167K имеют более высокое содержание жира в печени и повышенный риск НАСГ. Прогрессирование НАЖБП в НАСГ также связывают с наследственной предрасположенностью к ИР, в развитии которой участвуют мутации генов субстрата инсулинового рецептора (СИР-1), гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы,  $\beta$ 3-адренорецепторов, фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), разобщающего протеина (UCP-1), а также молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина. Фиброгенезу способствует и депонирование железа в клетках печени, которое приводит к избыточному окислительному стрессу, последующей митохондриальной дисфункции и прямой активации звездчатых клеток. Генетические варианты генов наследственного гемохроматоза (HFE), бета-глобина и TMPRSS6 предрасполагают к депонированию железа в печени и связаны с развитием фиброза печени у пациентов с НАЖБП. Изучается роль печеночных рецепторов, в частности, печеночного фарнезоидного X-рецептора (FXR), чьим эндогенным лигандом являются ЖК. Связываясь с ЖК в цитоплазме, FXR транспортируется в ядро, где активирует экспрессию множества генов. FXR отвечает за синтез и транспорт ЖК, метаболизм липидов, контролирует метаболизм глюкозы и гликогенолиз в печени, «метаболическую память» гепатоцита, чувствительность к инсулину периферических тканей, приводит к снижению уровня воспаления в поврежденной печени и ускоряет регенерацию этого органа. Между прогрессией ожирения и НАЖБП существует двусторонняя связь – висцеральное ожирение приводит к нарушению баланса адипоцитокинов (особое значение для патогенеза НАЖБП имеет снижение секреции адипонектина и увеличение секреции лептина, грелина), а гепатоциты в ответ на избыточное поступление СЖК продуцируют гепатокины (фетуин А, адропин, ангиопоэтинподобный белок 4, фактор роста фибробластов-21, селенопротеин Р, глобулин, связывающий половые гормоны, гепазоцин, лейкоцитарный хемотаксический фактор, ретинолсвязывающий белок-4), которые также участвуют в патогенезе

НАЖБП и рассматриваются как потенциальные медиаторы ИР при НАЖБП. В частности, гепатокин фетуин-А значительно усиливает воспаление печеночной ткани и ИР, ингибируя тирозинкиназу рецептора инсулина как в печени, так и в скелетных мышцах. В ряде исследований доказано, что фетуин-А связан с начальными стадиями воспаления, эндотелиальной дисфункцией, атеросклерозом коронарных артерий и СД 2-го типа. Изучается влияние печеночных церамид (сфинголипиды, участвующие в формировании клеточной мембраны, клеточной дифференцировке, пролиферации и апоптозе) и диацилглицеролов (липидные сигнальные молекулы) в развитии печеночной ИР - рассматриваются как основные медиаторы развития липид-индуцированной ИР. В эксперименте показано, что избыточное содержание диацилглицеролов активирует протеинкиназу С и нарушает активацию тирозинкиназы инсулинового рецептора. Таким образом, под воздействием всех этих факторов повышается уровень СЖК и ТГ, развивается печеночная ИР, которая воздействует на жировую ткань, усугубляя дисфункцию адипоцитов, индуцирует липолиз и выброс адипокинов, гепатокинов, провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, тоже вносят вклад в поддержание состояния ИР, замыкая порочный круг. Длительно существующая ИР и компенсаторная гиперинсулинемия приводят к развитию высоко атерогенной дислипидемии, которая характеризуется гипертриглицеридемией, повышением уровня липопротеинов низкой и очень низкой плотности и снижением концентрации липопротеинов высокой плотности (2b-типа по Фредриксону). Печеночная ИР способствует липогенезу *de novo*, синтезу и аккумуляции триглицеридов и «токсическому» уровню СЖК, что приводит к развитию митохондриальной дисфункции с оксидативным стрессом, продукцией реактивных форм кислорода, стрессу эндоплазматического ретикулума, ведущему к активации N-терминальных киназ и ядерного фактора κВ β-клеток, являющихся двумя главными регуляторами воспалительных путей (транскрипции провоспалительных цитокинов). Эти факторы в совокупности потенцируют воспаление печени, которое становится важнейшим независимым фактором прогрессирования НАЖБП до НАСГ и фиброза печени.

При НАЖБП накопление липидов в печени является причиной ухудшения качества желчи за счет перенасыщения ее холестерином с последующей кристаллизацией и образованием камней, что увеличивает риск ЖКБ. Ассоциация НАЖБП и ЖКБ прослежена в нескольких наблюдательных исследованиях. Так, Koller [et al.] выявили существенно более высокую распространенность ЖКБ среди лиц с НАЖБП по сравнению с контрольной группой (47 vs. 26% соответственно;  $p < 0,0001$ ), при этом НАЖБП оказалась

независимым предиктором холелитиаза. С другой стороны, Fracazani [et al.] указывают, что среди 524 итальянцев с гистологически доказанной НАЖБП стеатогепатит выявлялся значительно чаще при наличии ЖКБ по сравнению с ее отсутствием (77 vs. 56%,  $P < 0,01$ ). Систематический обзор и метаанализ 8 исследований с общим числом участников 43749 человек разных рас позволил установить, что НАЖБП, а также МС и его компоненты по отдельности являются независимым предиктором ЖКБ с усредненным относительным риском 1,75. Многие авторы придают ключевое значение ИР как общему звену патогенеза МС, НАЖБП и ЖКБ.

## **КЛАССИФИКАЦИЯ ПО МКБ-10 и проект МКБ-11**

К настоящему времени в перечне заболеваний МКБ–10 (международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, десятого пересмотра, принятой в 1989 году сорок третьей сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения) отсутствует единый код, отражающий полноту диагноза НАЖБП, поэтому целесообразно использовать один из нижеприведенных кодов:

К73.0 – хронический персистирующий гепатит, неклассифицированный в других рубриках;

К73.9 – хронический гепатит неуточненный;

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

К74.6 – другой неуточненный цирроз печени.

В настоящее время закончена разработка новой, одиннадцатой версии Международной классификации болезней (МКБ-11).

МКБ-11 была представлена 18 июня 2018 года и планируется ее введение с 1 января 2022 г.

DB92 Неалкогольная жировая болезнь печени

DB92.0 Неалкогольная жировая болезнь печени без неалкогольного стеатогепатита

DB92.1 Неалкогольный стеатогепатит

DB92.Y Другие уточненные неалкогольные жировые заболевания печени

DB92.Z Неалкогольная жировая болезнь печени, неуточненная

## ДИАГНОСТИКА

Диагностика НАЖБП требует комплексной оценки анамнеза, данных лабораторного и инструментального исследований, что позволяет исключить другие заболевания печени. При сборе анамнеза имеет значение оценка употребления алкоголя (опросники AUDIT, CAGE) для исключения алкогольного поражения печени, однако возможно и сочетание данных нозологий. Также необходимо исключить лекарственное поражение печени (сведения о приеме новых лекарственных средств за последние 6 месяцев) и оценить наличие факторов риска развития вирусного гепатита (контакт с кровью, гемо-трансфузии, посещение стоматолога, тату-салона) с обязательным обследованием на маркеры вирусных гепатитов. Сведения о наследственных заболеваниях позволяют предположить наличие вторичной НАЖБП, а наличие МС свидетельствует в пользу НАЖБП.

Ранняя диагностика НАЖБП затруднена, поскольку симптомы у пациентов, как правило, либо отсутствуют, либо они неспецифичны и не соответствуют тяжести поражения печени. Часто стеатоз печени диагностируется случайно при обследовании пациента по другому поводу, в частности по поводу АГ, ИБС, заболеваний периферических сосудов, ожирения, СД 2 типа и др. К основным неспецифическим клиническим симптомам НАЖБП относятся: астенический синдром (слабость, повышенная утомляемость, нарушение сна), диспепсический синдром (метеоризм, тошнота, нарушения стула), болевой синдром (тупые боли и/или тяжесть в правом подреберье), гепатомегалия и/или спленомегалия. Слабость и утомляемость – ведущие клинические проявления НАЖБП, а также депрессия, что существенно снижает качество жизни данных пациентов (отмечается отрицательная корреляция со всеми аспектами качества жизни).

При осмотре, как правило, выявляют признаки повышенной массы тела или ожирения. Объективно у пациентов со стеатозом и НАСГ обнаруживают умеренное безболезненное увеличение печени, край ее закруглен, консистенция тестоватая, а при выраженном фиброзе печень становится плотной. При прогрессировании заболевания и развитии цирроза печени, появляются симптомы печеночной недостаточности и/или портальной гипертензии: «печеночные знаки», асцит, отеки, геморрагический синдром, энцефалопатия и др. Представленные в 2016 году данные метаанализа распространенности НАСГ в популяции демонстрируют, что морфологические признаки НАСГ определяются у 59,10% пациентов, имеющих клинические симптомы поражения печени (слабость,

гепатомегалия, изменения уровня печеночных ферментов), но также и у 6,67 – 29,85 % пациентов без клинической симптоматики поражения печени.

Наиболее характерным лабораторным проявлением НАЖБП служит незначительное или умеренное повышение (не более чем в 4-5 раз от верхней границы нормы) активности сывороточных трансаминаз (АЛТ, АСТ), являющихся маркерами некротически-воспалительных и фиброзных изменений в печени. При этом у большинства больных НАЖБП преобладает активность АЛТ. Однако не всегда данные биохимического анализа крови коррелируют с тяжестью поражения печени. По данным исследований, повышение активности АЛТ, АСТ отмечается лишь у 20 % пациентов со стеатозом печени и у 70% – с НАСГ. Диагностическую значимость имеет и соотношение АСТ/АЛТ - коэффициент де Ритиса, при фиброзе печени превышает 1 и увеличивается при прогрессировании фиброза. При проведении дифференциальной диагностики имеет значение, если данный коэффициент больше 2 (указывает на алкогольную болезнь печени) или выше 4,5 (характерно для болезни Вильсона). В работе McPherson S. [et al.] была показана высокая прогностическая ценность соотношения АСТ / АЛТ в обнаружении выраженного фиброза печени ( $F \geq 3$ ) с чувствительностью 74% и специфичностью 78% (AUROC 0,83), что позволяет использовать данный коэффициент в качестве независимого предиктора выраженного фиброза печени, а также в качестве первичного скрининга для исключения выраженного фиброза печени. Однако при оценке результатов соотношения АСТ / АЛТ следует помнить о возрастной особенности данных показателей: с возрастом уровень АЛТ постепенно снижается, а уровень АСТ остается стабильным, что может привести к ложному увеличению коэффициента де Ритиса у пациентов без выраженного фиброза. В 30% случаев отмечается повышение активности ГГТП (не более чем в 1,5-2 раза), при этом у некоторых пациентов это может быть единственным отклонением в биохимическом анализе крови. У трети пациентов с НАЖБП при обследовании выявляется повышение активности ЩФ (не превышает нормальные значения более чем в 2 раза) и примерно у 20% больных отмечается умеренное (в 1,5-2 раза) увеличение содержания общего билирубина за счет прямой фракции. При прогрессировании болезни отмечаются лабораторные признаки, характерные для цирроза печени: гипоальбуминемия, гипопротромбинемия, гипербилирубинемия, тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени и международного нормализованного отношения. Учитывая двунаправленные ассоциации между НАЖБП и компонентами МС, следует обращать внимание при обследовании на изменения липидного и углеводного спектров (гипертриглицеридемия, повышение уровня липопротеинов низкой и очень

низкой плотности, снижением концентрации липопротеинов высокой плотности, нарушенная гликемия натощак и/или нарушенная толерантность к глюкозе, гиперинсулинемия, ИР).

Диагностика стеатоза печени осуществляется с помощью методов визуализации (УЗИ, КТ, МРТ, ПМРС), которые позволяют достоверно диагностировать стеатоз средней и тяжелой степени тяжести и предоставляет дополнительную информацию о гепато-билиарной системе.

УЗИ печени рекомендуется в качестве метода первой линии диагностики и характеризуется высокой диагностической точностью в выявлении НАЖБП с чувствительность метода 60-94 % и специфичностью - 66-97%, однако при стеатозе <20% или ИМТ обследуемого >40 кг/м<sup>2</sup> чувствительность УЗИ ограничена (у пациентов с ожирением чувствительность 49,1%, специфичность 75%). УЗ-признаками НАЖБП являются (рис. 10):

- 1) диффузное увеличение яркости печеночной паренхимы - «яркая белая печень» (эхогенность печени превышает эхогенность почек)
- 2) неоднородность структуры печени;
- 3) нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка;
- 4) дистальное затухание эхо-сигнала.

Основными КТ-признаками НАЖБП являются: снижение рентгенологической плотности печени на 3-5 HU (условные единицы плотности Хаунсфилда, норма 50-75 HU), рентгенологическая плотность печени меньше рентгенологической плотности селезенки, более высокая плотность внутривенных сосудов, воротной и нижней полой вен по сравнению с плотностью печеночной ткани (рис. 11). По данным литературы, чувствительность КТ варьирует от 33 до 93% с позитивной предсказательной ценностью 62-76%, при этом проведение КТ с болюсным усилением более информативно.

МРТ печени с использованием фазового контраста позволяет оценить количественное содержание жировой ткани, а также выявить локальное накопление жира в печени, о чем свидетельствуют очаги снижения интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях (рис. 12). МРТ имеет чувствительность 80% и специфичность 95% для выявления стеатоза печени умеренной и тяжелой степени и чувствительность 85% и специфичность 100% при определении легкого стеатоза. Высокоинформативным методом, позволяющим неинвазивно оценить количество триглицеридов в печени, является метод ПМРС, чувствительность и специфичность которого составляет >85% и >95% соответственно



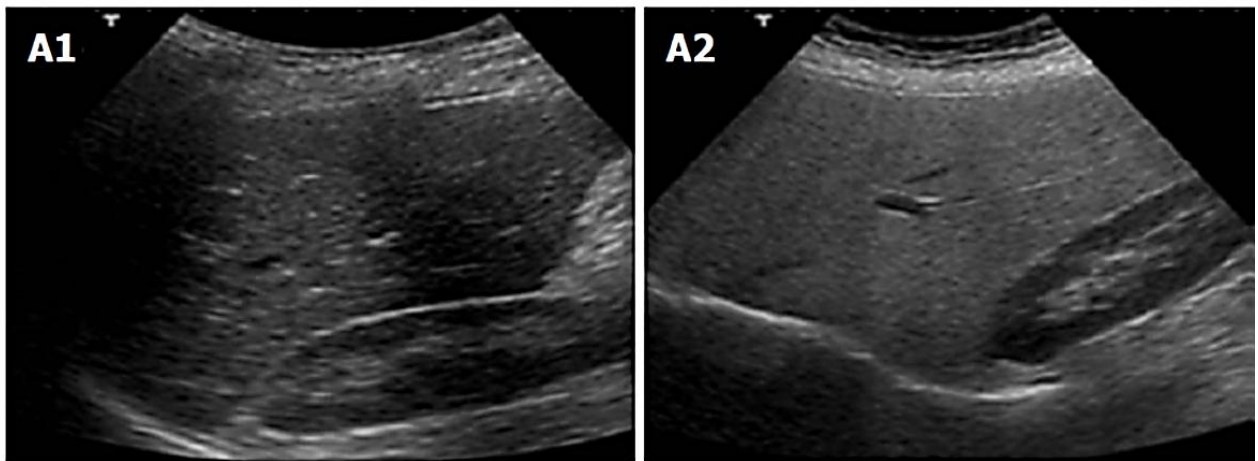


Рисунок 10. - УЗИ печени пациента с НАЖБП. В норме паренхима печени изоэхогенна почечной паренхиме (A1) и становится гиперэхогенной при наличии стеатоза печени (A2)

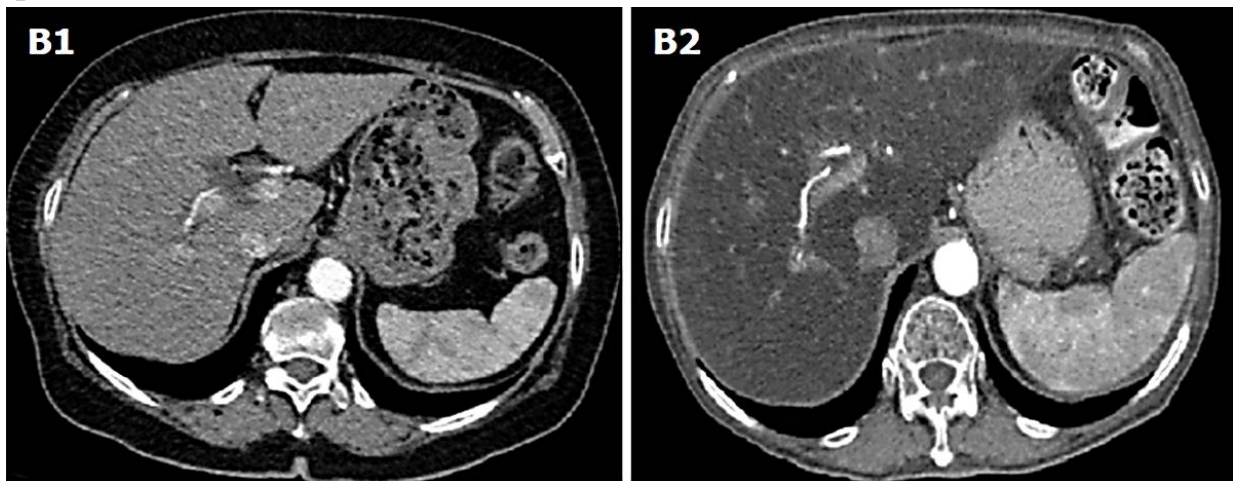


Рисунок 11. - КТ печени пациента с НАЖБП. По сравнению с нормальной печенью (B1), у жирной печени появляется гиподензия по сравнению с селезенкой и печеночными венами (B2) при компьютерной томографии

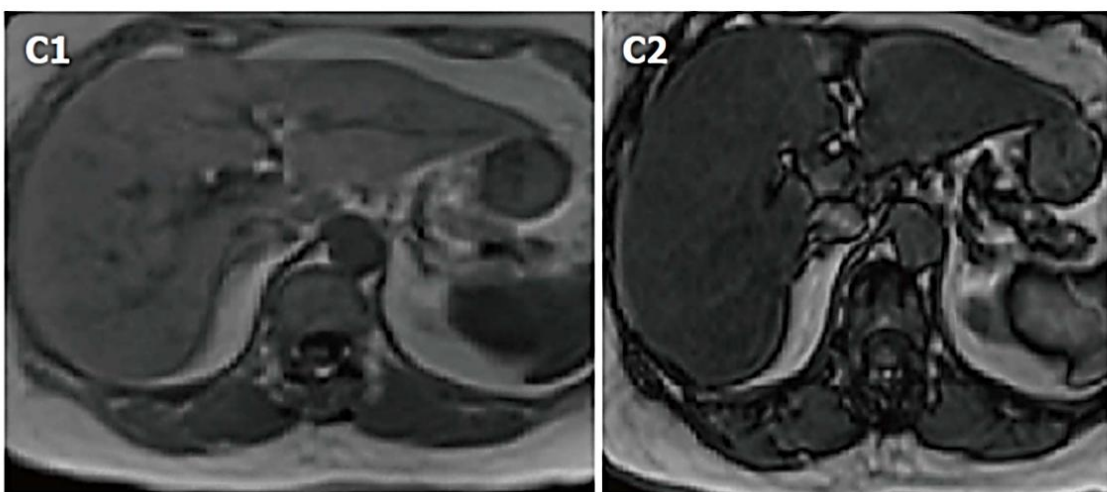


Рисунок 12. - МРТ печени при стеатозе: магнитно-резонансный сигнал имеет четкое снижение сигнала от фазы (C1) к последовательности фаз (C2)



При невозможности использования методов визуализации, либо в дополнении к ним рекомендуется использовать для диагностики стеатоза расчетные индексы. Согласно клиническому руководству EASL - EASD - EASO (2016) наиболее проверенными шкалами для оценки стеатоза являются индекс ожирения печени (FLI), SteatoTest и шкала содержания жира при НАЖБП (NLFS). Эти показатели связаны с ИР и позволяют надежно прогнозировать наличие стеатоза, но не его тяжесть. D. Bedogni [et al.] (2006) был предложен индекс ожирения печени, алгоритм которого предусматривает определение ИМТ, окружности талии, ТГ и ГГТТ. При уровне FLI <30 вероятность стеатоза низкая (чувствительность 87%, специфичность 64%), а при FLI  $\geq$ 60 высокая (чувствительность 61%, специфичность 86%) с точностью AUROC 0,84. Высокое значение FLI ассоциируется с высоким риском смертности как от сердечно-сосудистых причин, так и от патологии печени. Диагностическая панель SteatoTest включает следующие показатели:  $\alpha^2$ -макроглобулин, гаптоглобулин, аполипопротеин А1, ГГТП, общий билирубин, АЛТ, глюкоза, ТГ, ХС, возраст, рост, массу тела, связанные в дискриминантную функцию и оценивает в процентном отношении количественное содержание жировой ткани в печени. NLFS рассчитывается по формуле с использованием показателей инсулина, АСТ, соотношения АСТ/АЛТ и учитывает наличие / отсутствие МС, СД 2 типа. Значение NLFS >- 0,640 свидетельствует в пользу НАЖБП с чувствительностью 86% и специфичностью 71% с точностью AUROC 0,86.

На практике большое значение имеет выявление НАСГ, так как именно эта группа пациентов требует более пристального наблюдения в связи с более высоким риском развития фиброза и цирроза печени, а также ГЦК. Однако на данный момент неинвазивные методы диагностики не позволяют достоверно дифференцировать стеатоз и стеатогепатит. Согласно мировым клиническим руководствам (EASL - EASD - EASO 2016, NICE 2016, AISF 2017, AASLD 2018 и Азиатско-Тихоокеанского региона 2017) для установления диагноза НАСГ необходимо наличие стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов и лобулярного воспаления в биоптате печени. Фрагменты цитокератина-18 (M30 и M65) в настоящее время являются наиболее изученными неинвазивными биомаркерами для оценки наличия воспаления, свидетельствуют о гепатоцеллюлярной апоптотической активности и, следовательно, о НАСГ с чувствительностью – 66% и специфичностью – 82%. По результатам проводимых исследований отмечено, что уровни цитокератина-18 имеют хорошую прогностическую ценность для дифференциальной диагностики между НАСГ и нормальной

печенью, но не различают НАСГ и простой стеатоз. С другой стороны, было продемонстрировано, что сывороточные уровни цитокератина-18 снижаются параллельно с гистологическим улучшением, но его прогностическая ценность не лучше, чем АЛТ.

В связи с тем, что ведущим прогностическим фактором НАЖБП является фиброз, выраженность которого коррелирует с исходами и смертностью от заболеваний печени, в последние десятилетия активно изучаются неинвазивные методы диагностики фиброза печени. Это имеет огромное значение, так как появляются доказательства обратимости ранних стадий фиброза при своевременном начале лечения. Согласно клиническому руководству Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD) 2018 года, рекомендуется использовать шкалу оценки фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score, NFS), или индекс фиброза-4 (FIB-4), или транзитную эластографию для выявления лиц с низким или высоким риском фиброза печени, либо их сочетание. Шкала NFS разработана в 2007 году Р. Angulo [et al.], в клинике Мейо, и включает такие параметры, как возраст (количество лет), ИМТ, соотношение АСТ/АЛТ, количество тромбоцитов, содержание альбумина в сыворотке крови и наличие нарушений углеводного обмена (СД или нарушение гликемии натощак). Степень фиброза рассчитывается по формуле (он-лайн калькулятор <http://www.naflscore.com>), чувствительность шкалы составляет 90%, специфичность 97%, AUROC 0.85, прогностичность положительного результата (ППР) 90%; прогностичность отрицательного результата (ПОР) 88-91%. Индекс NFS <-1,455 свидетельствует об отсутствии значительного фиброза (F0-F1); значения в интервале от - 1,455 до 0,675 являются неопределенными, так называемая «серая зона», а NFS >0,675 - свидетельствует о выраженном фиброзе (F3-F4) [9, 10]. По результатам данного индекса от 20 до 58% пациентов попадают в «серую зону», что требует проведения дополнительных диагностических мероприятий и динамического наблюдения за этими пациентами. В проведенном Chang Y. [et al.] когортном исследовании было отмечено, что риск развития СД у пациентов с НАЖБП без нарушений углеводного обмена напрямую связан с исходным значением NFS. В других исследованиях была отмечена корреляция показателей поток-зависимой вазодилатации и толщины комплекса интима-медиа со значением NFS, а также было доказано, что шкала NFS обладает прогностическим значением в отношении риска смерти пациентов с хронической сердечной недостаточностью, имеющих сохраненную фракцию выброса. Таким образом, шкала NFS позволяет прогнозировать развитие СД и летальность. В клиническом руководстве

EASL-EASD-EASO (2016) подчеркиваются, что шкала NFS имеет более сильное отрицательное прогностическое значение для прогрессирующего фиброза, чем соответствующее положительное прогностическое значение. Шкала FIB-4 предложена McPherson [et al.] для использования у пациентов с НАЖБП в 2010, для расчета индекса фиброза используются такие параметры, как возраст, сывороточные уровни АЛТ, АСТ и количество тромбоцитов (AUROC 0.86, ПОР 95%, ППР 62%). Индекс FIB-4  $<1,3$  свидетельствует об отсутствии фиброза (F0); значения в интервале от 1,3 до 2,6 свидетельствуют о наличии фиброза (F1-F2), а FIB-4  $>2,67$  – свидетельствует о выраженном фиброзе (F3-F4). Исследования прогностического потенциала индекса фиброза FIB-4 показали, что его высокие значения связаны с повышенным риском развития хронической болезни почек. В недавнем исследовании Kaswala D.H. [et al.] отмечено, что шкалы NFS и FIB-4 показали лучшую прогностическую ценность в определении прогрессирующего фиброза среди гистологически подтвержденной НАЖБП по сравнению с другими методами. Важно отметить, что отрицательные прогностические значения при исключении выраженного фиброза выше, чем соответствующие положительные прогностические значения, поэтому можно уверенно использовать неинвазивные тесты как методы первой линии стратификации риска для исключения тяжелой формы заболевания.

Руководство NICE (2016) рекомендует всем пациентам с диагнозом НАЖБП использовать расширенную шкалу фиброза печени (ELF) в связи с тем, что она показала лучшую экономическую эффективность при выявлении пациентов с выраженным фиброзом. ELF рассчитывается на основе концентрации трех прямых сывороточных маркеров фиброза: гиалуроновой кислоты (HA), аминотерминального пептида проколлагена III (PIIIP), тканевого ингибитора металлопротеиназы (TIMP-1) и результат ниже 7,7 интерпретируется как отсутствие фиброза либо его легкая стадия, результат выше 9,8 свидетельствует о тяжелой стадии фиброза (AUROC 0,9, чувствительность 80%, специфичность 90%, ПОР 92%).

Согласно клиническому руководству EASL - EASD - EASO (2016) NFS, FIB-4, ELF и FibroTest прогнозируют общую и сердечно-сосудистую смертность, а также смертность, вызванную заболеваниями печени. Расширенная шкала фиброза печени FibroTest (BioPredictive, Франция), расчет индекса фиброза по специальной формуле с предварительным определением содержания в сыворотке крови  $\alpha_2$ -макроглобулина, аполипопротеина A<sub>1</sub>, билирубина, ГГТП, гаптоглобина и с учетом возраста и пола пациента. На основании показателя FibroTest стадию фиброза печени оценивают следующим образом: 0,75-1,0 (F4 – цирроз печени);

0,73-0,74 (F3 - F4); 0,59 - 0,72 (F3); 0,49 - 0,58 (F2); 0,32 - 0,48 (F1 - F2); 0,28 - 0,31 (F1); 0,22 - 0,27 (F0 - F1); 0 - 0,21 (F0). В исследовании Ratziu V. [et al.] панель FibroTest продемонстрировала высокую прогностическую значимость для прогнозирования фиброза F2-4 и фиброза F3-4 (AUROC 0,86 и 0,92 соответственно) с чувствительностью метода 77% и специфичностью 98% для выраженного фиброза. Тест имеет высокую надежность при выраженных стадиях фиброза (ПОР - 90 %, ППР - 70 %), однако при синдроме Жильбера, высоком цитолизе, высокой концентрации ЛПВП результаты FibroTest не достоверны. При НАЖБП данная панель демонстрирует умеренную диагностическую точность (AUROC 0,75-0,86 для фиброза F2 - 4 и 0,81-0,92 для фиброза F3 - 4).

Основными мировыми руководствами (EASL - EASD - EASO 2016, Азиатско-Тихоокеанского региона 2017, AASLD 2018, клинические рекомендации РФ, 2016) рекомендуется проведение транзиентной эластографии в качестве неинвазивного метода диагностики, позволяющего определить эластичность печеночной ткани. Tapper E.B. [et al.] установили пороговое значение эластичности до 9,9 кПа для прогрессирующего фиброза у взрослых с НАЖБП с чувствительностью 95% и специфичностью 77%. Также результаты эластографии показали хорошую диагностическую точность на наличие клинически значимого фиброза с AUROC 0,93 при выраженном фиброзе ( $\geq F3$ ) и циррозе и с прогностическим значением 90% в исключении цирроза при использовании порогового значения эластичности 7,9 кПа. Однако при данной методике затруднительно различать F2 и F3 фиброз, а также недостатком метода является недостоверные результаты при высоком ИМТ ( $>30 \text{ кг/м}^2$ ) и/или значительной толщине жировой складки. Использование у этих пациентов датчика размера XL позволяет уменьшить частоту недостоверных результатов.

При подозрении на прогрессирующий фиброз должна быть выполнена биопсия печени, которая и на сегодняшний день остается «золотым стандартом» в диагностике НАЖБП. Биопсия печени позволяет верифицировать НАСГ и стеатоз (рис. 13), предоставляет информацию о тяжести стеатоза, выраженности воспаления и степени фиброза.

Показания для выполнения биопсии печени:

- 1) возраст старше 45 лет и хронический цитолитический синдром неустановленной этиологии;
- 2) сочетание хронического цитолитического синдрома неустановленной этиологии по крайней мере с двумя проявлениями МС независимо от возраста;

3) невозможность другими методами исключить наличие конкурирующих этиологических факторов и сопутствующих хронических заболеваний печени;

4) высокая вероятность наличия стеатогепатита и прогрессирующего фиброза печени;

5) подозрение на НАЖБП в сочетании с устойчивым выраженным увеличением содержания железа и сывороточного ферритина на фоне гомозиготной или гетерозиготной мутации С282У в гене HFE.

Биопсия печени не показана лицам с НАЖБП со стеатозом, выявленным при инструментальном обследовании, в случае отсутствия признаков или симптомов печеночного заболевания и нормальных биохимических показателях, а также пациентам с установленной НАЖБП в рутинном обследовании для динамического наблюдения.

Гистологическая картина НАСГ характеризуется наличием крупнокапельного стеатоза преимущественно в 3-й зоне ацинуса в виде крупных одиночных липидных капель в цитоплазме со смещением ядра к периферии клетки и баллонной дистрофией гепатоцитов. Воспалительная реакция представлена преимущественно внутريدольковыми инфильтратами (более выраженными, чем инфильтрация портальных трактов), состоящими из полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов. Тельца Мэллори обнаруживаются не во всех случаях и в меньшем количестве, чем при алкогольном гепатите. Перисинусоидальный и перичеллюлярный фиброз в ранней стадии выявляется в 3-й зоне ацинуса и может прогрессировать с образованием септ и формированием ЦП. Также могут встречаться жировые кисты, «оптически пустые» ядра гепатоцитов, липогранулемы, мегамитохондрии в гепатоцитах, небольшое отложение железа в 1-й зоне ацинуса. Доказано, что 4 стадия фиброза сопровождается значительным уменьшением содержания жира в гепатоцитах при сохранении баллонной дистрофии, а также возможно изменение соотношения лобулярное/портальное воспаление, что значительно затрудняет диагностику НАСГ с исходом в ЦП. Диагноз НАСГ сомнителен при выявлении мелкокапельной жировой дистрофии гепатоцитов, преобладании портального воспаления и/или фиброза над лобулярным, отсутствии перисинусоидального фиброза в 3-й зоне ацинуса, холангита или пролиферации желчных протоков, признаков веноокклюзионной болезни.

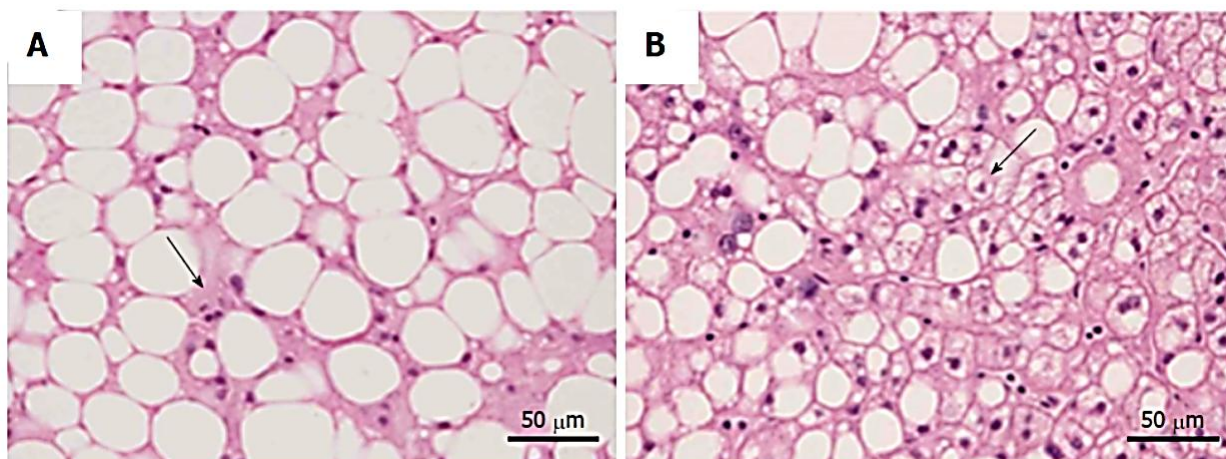


Рисунок 13. - Биопсия печени: А - стеатоз (характеризуется минимальной воспалительной инфильтрацией без баллонной дистрофии гепатоцитов); В - НАСГ (характеризуется дольчатой воспалительной инфильтрацией и дегенерацией гепатоцитов)

В 2005 году экспертами-морфологами CRN предложена шкала оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score – NAS), которая представляет собой модификацию используемых ранее шкал E. Brunt и Matteoni (1999) и позволяет оценить степень морфологических изменений в баллах (от 0 до 8): выраженность стеатоза печени, внутридолькового (лобулярного) воспаления, баллонной дистрофии гепатоцитов и стадию фиброза (табл. 2). Результаты оценки по шкале NAS интерпретируют следующим образом: NAS 0 - 2 - диагноз НАСГ маловероятен; NAS 3 - 4 - «серая зона», возможно наличие НАСГ; NAS  $\geq$  5 - диагноз НАСГ вероятен. Шкала NAS используется и для оценки эффективности лечения НАЖБП, поскольку позволяет достоверно определить динамику морфологических изменений на фоне терапии за короткий период времени. В клинической практике часто используется шкала SAF для полуколичественной оценки тяжести течения НАЖБП (табл. 3), предложенная в 2014 году, обеспечивающая более точное и полное описание. Данная шкала включает такие характеристики, как выраженность стеатоза (S, steatosis), баллонной дистрофии и лобулярного воспаления (A, activity), стадию фиброза печени (F, fibrosis) и результат оценки отражается в виде индекса  $S_{1-3}A_{1-4}F_{1-4}$ .



Таблица 2. Шкала NAS для полуколичественной оценки тяжести и стадии НАЖБП (CRN, Clinical Research Network, 2005)

Характеристика	Балл	Выраженность	Описание и комментарии
Стеатоз (при небольшом и умеренном увеличении)	0	< 5%	Учитывают площадь долек, вовлеченных в жировую дистрофию
	1	5-33%	
	2	> 33-66%	
	3	> 66%	
Внутридольковая воспалительная инфильтрация (при увеличении 200)	0	Отсутствуют	Наличие ацидофильных телец и инфильтрации портальных трактов не учитывают
	1	< 2 фокусов	
	2	2-4 фокуса	
	3	> 4 фокусов	
Баллонная дистрофия гепатоцитов	0	Отсутствует	При выраженной баллонной дистрофии также часто обнаруживают тельца Мэллори, которые отдельно не оценивают
	1	Поражение отдельных клеток	
	2	Поражение большого числа клеток/выраженная дистрофия	
Стадия фиброза (оценивают отдельно)			
Фиброз	0	Отсутствует	
	I	Перисинусоидальный или перипортальный	
	IA	Перисинусоидальный/periцеллюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, очаговый	"Деликатный" фиброз
	IB	Перисинусоидальный/periцеллюлярный фиброз в 3-й зоне ацинуса, распространенный	"Плотный" фиброз
	IC	Портальный/перипортальный	Данная категория включает случаи портального и/или перипортального фиброза без сопутствующего periцеллюлярного/перисинусоидального фиброза
	II	Перисинусоидальный и портальный/перипортальный	
	III	Мостовидный	
	IV	Цирроз	

Таблица 3. Шкала SAF для полуколичественной оценки тяжести НАЖБП (FLIP pathology consortium)

Параметр	Выраженность изменений	Оценка, баллы
S: стеатоз (0-3), %	Менее 5	0
	5-34	1
	34-66	2
	Более 66*	3
A: активность (0-4)	Баллонная дистрофия	
	Отсутствует	0
	Скопления гепатоцитов нормального размера, но округлой формы и с бледной цитоплазмой	1
	То же, но встречаются и увеличенные клетки, которых как минимум в 2 раза больше, чем нормальных	2
	Лобулярное воспаление (2 и более воспалительных клеток при увеличении 20)	
	Отсутствует	0
	Менее 2 фокусов в пределах 1 дольки	1
	Более 2 фокусов в пределах 1 дольки	2
F: фиброз (0-4)	Отсутствует	0
	Перисинусоидальный или портальный фиброз	1
	Перисинусоидальный и портальный фиброз без мостовидного	2
	То же и мостовидный фиброз	3
	Цирроз	4
Сумма баллов		0-11

\* наличие (суб)тотального стеатоза печени у молодых пациентов, особенно без признаков МС, требует оценки активности лизосомальной кислой липазы (lysosomal acid lipase, LAL) для исключения болезни накопления эфиров холестерина/болезни Вольмана или обследования пациента на предмет болезни Вильсона. Более редкой причиной может быть носительство рецессивных мутаций POLG, DGUOK или MPV17, характерных для митохондриальных заболеваний.

Биопсия печени имеет решающее значение в диагностике НАСГ и определении стадии фиброза, однако ее широкое применение ограничено высокой стоимостью, возможными ошибками и осложнениями. Продолжается поиск неинвазивных методов диагностики. Тщательного изучается контролируемый параметр затухания ультразвука (КПЗУ) – неинвазивный метод, базирующийся на технологии эластографии на основе контролируемой вибрации, встроенной в фиброскан. КПЗУ позволяет определить как степень стеатоза, так и фиброза печени с чувствительностью 86%, специфичностью – 69,5%, точностью – 78% (AUROC 0,77). Также в качестве альтернативных методик определения фиброза печени предлагается использовать акустическую импульсно-волновую (ARFI)-эластографию (высокая диагностическая точность при диагностике F3 - 4 стадии фиброза - AUROC 0,97) и магнитно-резонансную эластографию (высокочувствительная методика для дифференциации разных стадий фиброза печени с чувствительностью 85,4%, специфичностью 88,4%). Для определения функциональной активности печени, её функционального резерва, оценки динамики метаболических процессов предлагается использовать изотопные дыхательные тесты. М. Браун [и соавт.] объединили два теста для оценки степени печеночного повреждения у пациентов с НАЖБП: <sup>13</sup>С-метацетин дыхательный тест (может предсказать степень фиброза печени) и <sup>13</sup>С-октаноат дыхательный тест (позволяет надежно различать НАЖБП и НАСГ), которые оценивают цитохром P450 и активность митохондриальной дисфункции, так как оба эти механизма увеличивают окислительный стресс и участвуют в патогенезе НАСГ.

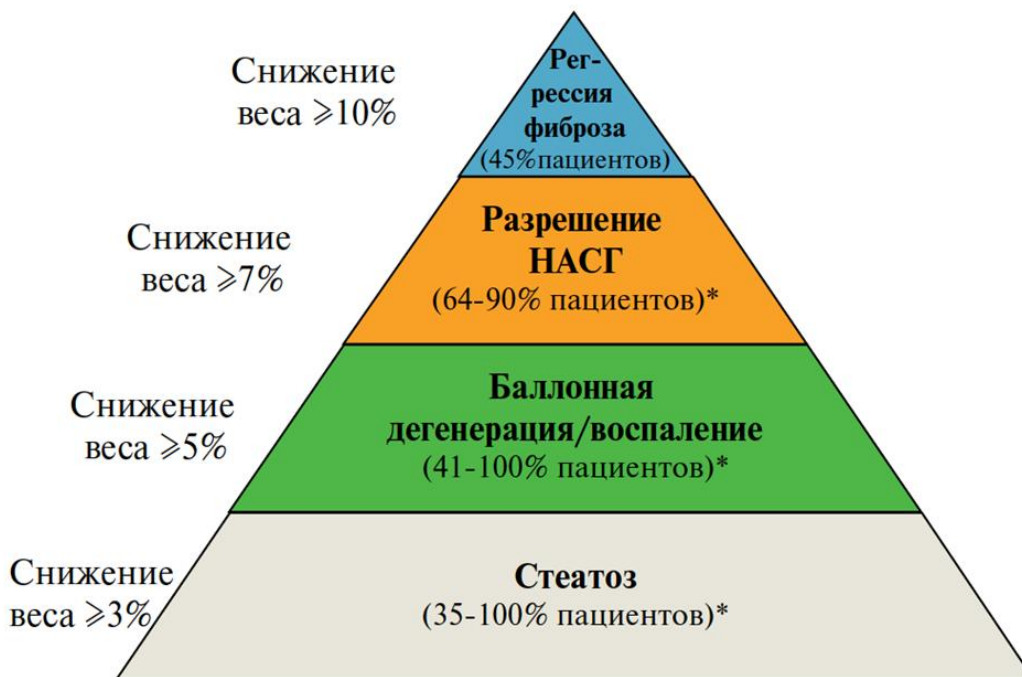
## **ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ**

Основными принципами лечения коморбидных пациентов с НАЖБП является прежде всего изменение образа жизни и снижение массы тела, обязательная отмена потенциально гепатотоксичных препаратов, коррекция метаболических нарушений (дислипидемии, гипергликемии), контроль АД.

Согласно мировым клиническим руководствам (EASL – EASD - EASO 2016, NICE 2016, AISF 2017, Азиатско-Тихоокеанского региона 2017, AASLD 2018) лучший терапевтический подход в лечении НАЖБП – это адекватная модификация образа жизни, состоящая из диеты и физических упражнений, приводящая к снижению веса. Рекомендуется рацион с ограничением энергии за счет низкокалорийного (1200-1600 ккал/сутки), с низким



содержанием жира (менее 10% насыщенных жирных кислот), низкоуглеводного (< 50% от общего калоража) питания, а также исключение консервированных пищевых продуктов и продуктов/напитков с высоким содержанием фруктозы. Предлагаются структурированные программы изменения образа жизни, предполагающие постепенное снижение веса на 7-10% (рис. 14), что приводит к нормализации печеночных ферментов и улучшению гистологической картины при НАСГ.



\*в зависимости от снижения веса

Рисунок 14. - Пирамида снижения веса: снижение веса приводит к регрессии стеатоза, фиброза и разрешению НАСГ (анализ данных 4 рандомизированных исследований), адаптировано из: Hannah W.N., et al. Clin Liver Dis. 2016; 20: 339-50

Средиземноморская диета рекомендуется в качестве наиболее эффективного диетического варианта питания, способствующего снижению веса вместе с благотворным воздействием на все кардиометаболические факторы риска, связанные с НАЖБП. На сегодняшний день существует положение о том, что только средиземноморская диета (или средиземноморский тип питания) имеет научные доказательства пользы для здоровья человека. Она рекомендована пациентам с НАЖБП российскими и международными клиническими рекомендациями. Данный тип питания содержит большое количество природных антиоксидантов, биологически активных компонентов с противовоспалительной активностью и имеет низкий гликемический индекс, характеризуется высоким потреблением оливкового масла в качестве основного источника жира, овощей, фруктов и

орехов, бобовых культур, цельного зерна, рыбы и морепродуктов, и напротив, низким потреблением молочных продуктов, мяса и мясных продуктов и умеренным потреблением этанола (рис. 15). Суточная калорийность этой диеты – 2200 ккал.

Молекулярные механизмы благоприятного воздействия на здоровье человека доказаны для таких компонентов средиземноморской диеты, как полифенолы, каротиноиды, олеиновая кислота, полиненасыщенные жирные кислоты и пищевые волокна. Обогащение средиземноморской диеты оливковым маслом (+10 г) снижает риск развития СД на 40%, добавление в пищу омега-3 жирных кислот приводит к уменьшению риска развития гепатоцеллюлярного рака. Сбалансированное соотношение омега-3/омега-6 в диете более важно, чем абсолютное количество отдельных жирных кислот. Несбалансированное соотношение омега-3/омега-6 в «западной диете» способствует развитию ожирения и стимулирует тромботическую и провоспалительную активность, что приводит к развитию атеросклероза, СД, рака и других заболеваний. Овощи и фрукты содержат два основных класса антиоксидантов: полифенолы и каротиноиды. У пациентов с НАЖБП *in vivo* и *in vitro* они оказывают противовоспалительное и антифибротическое действие. Общим для всех полифенолов является способность ингибировать липогенез *de novo* и стимулировать бета-окисление жирных кислот в печени, более того, они способны подавлять активность стеллатных клеток и карциногенез.

Употребление цельных зерен в пищу способствует профилактике НАЖБП посредством сложного механизма: позитивное влияние на композицию кишечной микробиоты, что является одним из наиболее важных свойств, и действие определенных фитосоединений. Пища, приготовленная из цельных зерен, имеет меньший энергетический потенциал в сравнении с продуктами из очищенного зерна. В трех исследованиях было показано, что употребляемые в пищу цельные зерна оказывают пребиотический эффект на бифидо- и лактобактерии; увеличивают число бактерий, продуцирующих короткоцепочечные жирные кислоты (бутират и пропионат), которые обладают противовоспалительными свойствами и повышают чувствительность тканей к инсулину. Одно из наиболее известных фитосоединений в цельных зернах – это донор метильных групп бетаин. Он содержится в пшенице, ржи и в киноа. Эффект бетаина при стеатозе печени заключается в том, что через ряд молекулярных реакций он способствует выведению липидов из печени. Другим важным компонентом цельных зерен служит феруловая кислота. В экспериментальной модели (мыши с МС) она уменьшала содержание триглицеридов в гепатоцитах.

Одним из основных положений средиземноморской диеты является редкое употребление в пищу красного мяса и минимизация высоко

переработанных мясных продуктов (сосиски, сардельки, копчености и т. п.). Высоко переработанные (фабрично обработанные, рафинированные) мясные продукты содержат трансжиры и соль. Мясо содержит различные нутриенты, такие как белки, железо, цинк, витамин В<sub>12</sub>, а также натрий, насыщенные жирные кислоты и холестерин, которые служат факторами риска развития НАЖБП и других кардиометаболических отклонений. Прямая связь между употреблением в пищу мяса и развитием НАЖБП показана в нескольких исследованиях, где не учитывался способ и степень обработки мяса.

Несмотря на то что умеренное количество вина входит в состав средиземноморской диеты, его употребление пациентами с НАЖБП требует индивидуального решения в каждом конкретном случае совместно с лечащим врачом. Некоторые исследования показывают положительный эффект умеренных количеств вина на профилактику ССЗ, однако эти данные противоречивы.

Средиземноморский тип питания дает возможность поддерживать достигнутые результаты по снижению веса тела в течение длительного времени, улучшать и корректировать метаболические изменения (липидный профиль, ИР), уменьшать стеатоз печени. В нескольких наблюдательных исследованиях показано, что данный тип питания уменьшает воспалительные изменения в печени и фиброз, профилактирует развитие заболеваний сердечно-сосудистой системы и СД.



Примечание. Хлеб, злаки, макаронные изделия: 1–2 порции в каждый прием пищи; овощи: 2 и более порций в каждый прием пищи; фрукты: 1–2 порции в каждый прием пищи; оливковое масло: каждый прием пищи; бобовые: 2 и более порций в неделю; орехи, семечки: 1–2 порции в день; молочные продукты, сыры: 2 порции в день; рыба и морепродукты: 2 и более порций в неделю; яйца: 2–4 порции в неделю; птица – 2 порции в неделю; красное мясо – менее 2-х порций в неделю, сладости – менее 2-х порций в неделю.

Рисунок 15. - Пирамида питания: средиземноморский тип питания

Доказано, что аэробные упражнения и силовые тренировки эффективно снижают содержание жира в печени, при этом упражнения подбирают индивидуально с учетом предпочтений пациента, чтобы повысить его приверженность. Предпочтительный режим – 150-200 минут аэробных упражнений в неделю за 3-5 сеансов. В руководстве ACG и национальных рекомендациях особенно отмечено, что умеренная физическая нагрузка является обязательным условием лечения больных НАЖБП. Она способствует снижению массы тела и повышению чувствительности рецепторов к инсулину за счет увеличения поступления СЖК в мышечную ткань, где происходит их окисление, при этом степень снижения ИР коррелирует с интенсивностью физических упражнений, которые рекомендуется проводить не менее 3-4 раз в неделю, продолжительностью 30-40 минут.

В ряде исследований на фоне применения комплексных мер по модификации образа жизни продемонстрировано снижение смертности пациентов с НАЖБП от сердечно-сосудистых осложнений на 40%, что сопоставимо с эффективностью медикаментозной коррекции.

Согласно руководству EASL – EASD – EASO, фармакологическая терапия должна быть назначена пациентам с НАСГ, особенно при выраженном фиброзе (стадия F2 и выше), а также пациентам с менее тяжелым течением заболевания, но с высоким риском его прогрессирования (при СД, МС, устойчивом повышении уровня АЛТ, выраженном некро-воспалительном процессе). Аналогичным образом, в руководствах AASLD и Азиатско-Тихоокеанского региона фармакологический подход рекомендуется только для пациентов с НАСГ и фиброзом, в руководстве NICE – только пациентам с прогрессирующим фиброзом печени (тест ELF >10.51), в позиционном документе AISF лекарственная терапия рекомендуется пациентам с высоким риском прогрессирования заболевания.

В настоящее время ни один препарат не был оценен в исследовании III фазы или одобрен регулирующими органами для лечения НАСГ. Метформин не рекомендуется для лечения НАЖБП из-за отсутствия доказательств его эффективности в улучшении гистологических показателей, однако для коррекции сопутствующего нарушения толерантности к углеводам и СД 2 типа пациентам с НАЖБП рекомендуется применять метформин в дозе 20 мг/кг/сутки. По результатам большого многоцентрового плацебо-контролируемого исследования PIVENS (2010) рекомендуется назначение пиоглитазона (30 мг\сут) и витамина Е (800 Ед\сут). Тиозалидиндионы назначаются для лечения пациентам с НАСГ в сочетании с СД 2 типа или предиабетом; витамин Е является антиоксидантом и рекомендуется для

лечения пациентов с НАСГ без СД и цирроза печени. Однако долгосрочная безопасность витамина Е вызывает сомнения, поскольку было отмечено увеличение общей смертности, частоты геморрагического инсульта и оказалось, что витамин Е может увеличивать риск развития рака предстательной железы у мужчин старше 50 лет, что ограничивает его широкое назначение в клинической практике. Лечение пиоглитазоном улучшает чувствительность тканей к инсулину, но основными побочными эффектами этой группы является способность препарата вызывать прибавку массы тела (в среднем на 4,4 кг) и остеопению у женщин в менопаузе, а также данный препарат может способствовать прогрессированию хронической сердечной недостаточности, что ограничивает его широкое назначение. Аналоги глюкагоноподобного пептида-1 показали положительные результаты в дорегистрационных исследованиях: в опубликованном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (2015) лираглутид вводился подкожно в дозе 1,8 мг один раз в день в течение 48 недель и была достигнута гистологическая ремиссия НАСГ без ухудшения фиброза. Силимарин упоминается как потенциально полезный в лечении НАСГ только в Азиатско-Тихоокеанском руководстве. Другие препараты продолжают изучаться. Обетихоловая кислота - синтетический агонист фарнезоид-х-рецепторов, способствующий преодолению ИР при СД 2 типа. В исследовании IIb фазы FLINT 72-недельный курс лечения обетихоловой кислотой у пациентов с НАСГ и без цирроза снизил выраженность НАСГ и фиброз, однако отмечалось повышение уровня ЛПНП и кожный зуд. В настоящее время данный препарат изучается в клиническом исследовании фазы III под названием REGENERATE у пациентов с НАСГ, продолжительность исследования - 6 лет. Еще один препарат для лечения НАСГ, который находится в фазе III клинических исследований RESOLVE-IT, это элафибранор (двойной ( $\alpha$ -,  $\delta$ -) агонист PPAR-рецепторов), цель которого – показать влияние препарата на риск развития цирроза печени, смертность от всех причин, от заболеваний печени; планируемая продолжительность терапии – 4 года. Эффективность и безопасность элафибранора изучались в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом международном исследовании IIb фазы GOLDEN-505. Элафибранор достоверно снижал уровни общего ХС, ЛПНП, ТГ, повышал концентрацию ЛПВП, способствовал нормализации глюкозы у лиц с СД. Также изучается сеникривирок (антагонист рецепторов хемокинов CCR2/CCR5), который влияет на воспаление и фиброз при НАСГ. Препарат изучался в исследовании IIb фазы под названием CENTAUR у пациентов с НАСГ и фиброзом 2-3-й стадии на фоне метаболического синдрома и/или

диабета. Оказалось, что сеникривирок не способствовал разрешению НАСГ ( $p=0,49$ ) в сравнении с плацебо, но содействовал некоторому уменьшению степени тяжести фиброза ( $p=0,02$ ). Последнее свойство будет изучаться в дальнейших исследованиях. Проводятся исследования и с селонсертибом, или GS-4997, – это селективный низкомолекулярный ингибитор киназы, регулирующей сигнал апоптоза (ASK1) и таким образом участвующий в клеточной смерти вследствие оксидативного стресса. В открытом рандомизированном исследовании II фазы, проведенном с участием больных с гистологически верифицированным НАСГ и 2 - 3-й стадией фиброза ( $n=72$ ), доказано, что комбинированная терапия селонсертибом (6 или 18 мг/сут) в сочетании с симтузумабом (гуманизированные моноклональные антитела для лечения фиброза) превосходила монотерапию симтузумабом в редукции фиброза и способствовала замедлению прогрессирования фиброза печени в цирроз.

Согласно российским клиническим рекомендациям (2016) в лечении НАЖБП также патогенетически оправдано назначение лекарственных средств метаболического действия с антиоксидантной активностью. С этой целью могут назначаться УДХК, эссенциальные фосфолипиды, L-орнитин-L-аспартат, силимарин, адеметеонин, метадоксин. УДХК как препарат, обладающий антиоксидантным, мембраностабилизирующим и иммуномодулирующим действиями, может быть использована для лечения НАЖБП с признаками стеатоза и стеатогепатита (сила – 1, уровень – В). УДХК назначается в дозе 10-15 мг/кг/сутки в 2 приема не менее года, иногда до 2-х лет и более. Применение УДХК при НАЖБП приводит к уменьшению активности воспалительных процессов в печени, ее стеатоза, а также улучшает показатели липидного обмена и обладает потенциальными антиатерогенными свойствами и на фоне применения УДХК не было отмечено прогрессирования фиброза печени. Однако, убедительных данных о положительном влиянии УДХК на некро-воспалительные изменения и фиброз печени, а также на долгосрочный прогноз пациентов с НАЖБП не получено. УДХК показала свою эффективность в комбинации со статинами, что доказано в российском мультицентровом исследовании РАКУРС «Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата Урсосан». Установлено, что применение УДХК в сочетании со статинами приводит к более существенному снижению показателей общего ХС и ЛПНП, чем монотерапия статинами. В Методических рекомендациях Минздрава России «Диспансерное наблюдение больных хроническими

неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития» под редакцией С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина (2014 г.) предложена следующая схема совместного назначения УДХК и статинов пациентам с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, дислипидемией и сопутствующей патологией печени: «Если у пациента уровень трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, то рекомендуется начинать лечение с назначения УДХК в дозе 15 мг/ кг массы тела в течение 3 месяцев. После снижения уровня трансаминаз рекомендуется присоединить к терапии статины. Доза статинов может быть меньше рекомендуемой. Совместное назначение статинов и УДХК позволяет добиться нормализации показателей липидного спектра без повышения уровня трансаминаз. Если же уровень трансаминаз не превышает трех норм, то пациентам с патологией печени (в том числе неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом) с высоким уровнем общего ХС и ХС ЛПНП, можно сразу назначить комбинированную терапию: статин + УДХК 15 мг/кг массы тела курсом от 3 до 6 месяцев или до нормализации уровня трансаминаз». Прием эссенциальных фосфолипидов 1800 мг/сутки (2 капсулы 3 раза/сутки во время еды, курсами по 3 месяца 2-3 раза в год) стабилизирует мембраны и улучшает антитоксическую функцию печени, а также снижает внутрипеченочный синтез ХС и усиливает его элиминацию, снижает уровень ТГ и ЛПНП в сыворотке крови, активизирует синтез белка. С целью лечения окислительного стресса рекомендуется назначение силимарина (140 мг 3 раза/сутки курсами до 6 месяцев), что предотвращает активацию звездчатых и купферовских клеток (путем снижения содержания реактивных форм кислорода и синтеза лейкотриенов В<sub>4</sub> и PDE4). Метадоксин (500 мг 3 раза/сутки), являясь мощным антиоксидантом, усиливает антитоксическую функцию печени, способствует уменьшению жировых отложений в печени, снижает коллагенообразование. Адеметионин (400 мг 3 раза/сутки) у больных с НАЖБП снижает активность ферментов цитолиза и способствует регрессии клинических симптомов. L-орнитин-L-аспартат, гепатопротективное действие которого обусловлено способностью улучшать энергетические процессы (за счет участия в орнитиновом цикле), активировать синтез белка и антиоксидантным эффектом. Важным действием препарата также является усиление β-окисления жирных кислот в митохондриях, снижение которого является одним из ведущих патогенетических факторов формирования избытка СЖК и отложения их в печени при НАЖБП. В научной работе из Великобритании (2016) впервые показано, что снижение сывороточного аммиака является важным патогенетическим звеном терапии хронических заболеваний печени,

поскольку гипераммониемия вызывает значительные, но обратимые изменения пролиферации и метаболической активности клеток печени, активирует звездчатые клетки и опосредованно может способствовать повышению портального давления за счет развития нитрозативного стресса. L-орнитин-L-аспартат улучшает показатели внутрипеченочного кровотока у больных НАЖБП с нарушениями портопеченочного кровотока и способствует регенерации и восстановлению функции поврежденных гепатоцитов, препятствуя прогрессированию фиброза печени. С учетом полученных в исследованиях данных о механизмах действия L-орнитин-L-аспартата в обновленной в 2015 г. МЗ РФ инструкции зарегистрированы новые показания к применению – стеатозы и стеатогепатиты различного генеза.

Для восстановления нарушений микробиоценоза кишечника рекомендуется назначение пробиотиков, пребиотиков, симбиотиков, синбиотиков на 3-4 недели (сила – 1, уровень – С).

У пациентов, не реагирующих на изменение образа жизни и медикаментозное лечение, бариатрическая хирургия позволяет снизить массу тела и частоту метаболических осложнений со стабильными результатами в долгосрочной перспективе (снижает содержание жира в печени и уменьшает прогрессирование НАСГ; проспективные данные показали улучшение гистологической картины при НАСГ, в том числе фиброза). Хирургическое лечение можно проводить при морбидном ожирении и неэффективности консервативных мероприятий у лиц в возрасте 18-60 лет: при ИМТ  $>40$  кг/м<sup>2</sup> независимо от наличия сопутствующих заболеваний или ИМТ  $>35$  кг/м<sup>2</sup> при наличии тяжелых заболеваний, на течение которых можно воздействовать путем уменьшения массы тела. Улучшение биохимической и гистологической картины в течение 2 лет после хирургического лечения отмечается у 89-100% пациентов.

Во всех руководствах подчеркивается безопасность назначения или продолжения приема статинов у пациентов с НАЖБП, даже с компенсированным циррозом печени, но не рекомендуются их назначение пациентам с декомпенсированным циррозом печени и острой печеночной недостаточностью. ПНЖК способствуют снижению уровня жира в плазме и печени, но нет никаких данных в поддержку их использования именно при НАСГ.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая большое количество факторов риска заболевания, бессимптомность течения и более тяжелое течение сопутствующей патологии существует необходимость раннего выявления заболевания. Скрининг на наличие НАЖБП целесообразен в группах высокого риска – у пациентов с избыточной массой тела или ожирением, МС и СД 2 типа в связи с высоким риском возникновения у них заболеваний печени и сердечно-сосудистой системы. Мониторинг пациентов с НАЖБП с нормальными печеночными ферментами и низким риском развития фиброза рекомендуется каждые два года (клиническое, лабораторное и инструментальное обследование неинвазивными методами). Пациенты с доказанным НАСГ или выраженным фиброзом должны обследоваться ежегодно, а с циррозом печени - каждые шесть месяцев с целью своевременного выявления ГЦК. Биопсию печени по показаниям можно повторить через 5 лет. Согласно рекомендациям NICE, пациенты с СД 2 типа или МС без стеатоза печени по УЗИ должны обследоваться каждые три года.

В последние годы НАЖБП рассматривалась как печеночный компонент МС, однако последние обобщенные данные, опубликованные в обзоре Lonardo A. [et al.], 2018, свидетельствуют о более сложной и двунаправленной взаимосвязи между НАЖБП и компонентами МС. Анализ проводимых клинических исследований показывает, что негативные последствия наличия НАЖБП распространяются далеко за пределы печени и НАЖБП может предшествовать и/или способствовать развитию СД 2 типа, АГ и атеросклероз-ассоциированных ССЗ. И риск развития этих заболеваний и осложнений параллелен тяжести НАЖБП.

Таким образом, проблема НАЖБП и МС остается актуальной и не решенной до конца, при этом своевременное выявление и обследование данных пациентов с последующим воздействием на модифицируемые факторы риска может позволить предотвратить кардиометаболические осложнения.

На данный момент мировое научное сообщество обсуждает возможность переименования НАЖБП (NAFLD) на термин «жировая болезнь печени, связанная с метаболизмом» (MAFLD), который более точно отражает суть данного заболевания.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмедов, В.А. Неалкогольная жировая болезнь печени – драматическое последствие ожирения / В.А. Ахмедов // Медицинский алфавит, 2019. – № 3 (20). – С. 37–40.
2. Буеверов, А.О. Клинико-патогенетические параллели неалкогольной жировой болезни печени и желчнокаменной болезни / А.О. Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2019. – № 29 (1). – С. 17–23.
3. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) / Л.Б. Лазебник [и др.] // Терапия, 2017. – № 3 (13). – С. 6–23.
4. Маевская, М.В. Печень и питание. Оптимальная диета при неалкогольной жировой болезни печени / М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2018. – № 28 (5). – С. 105–116. – режим доступа : <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-5-105-116>.
5. Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. Особенности фармакотерапии. Место урсодезоксихолевой кислоты / М.В. Маевская [и др.] // Терапевтический архив, 2019. – № 02. – С. 109–117.
6. Семененкова, А.Н. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени / А.Н. Семененкова // Медицинские новости, 2019. – № 11. – С. 4–9.
7. Семененкова, А.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: патогенетические параллели / А.Н. Семененкова, М.В. Штонда // Лечебное дело, 2019. – № 6 (70). – С. 42–48.
8. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease / S. Ballestri, A. Lonardo, S. Bonapace, C.D. Byrne, P. Loria, G. Targher // World J Gastroenterol, 2014. – Vol. 20. – P. 1724–1745.
9. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. PRACTICE GUIDANCE / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine [et al.] // Hepatology, 2018. – Vol. 67 (1). – P. 328–357.
10. Liver fat, hepatic enzymes, alkaline phosphatase and risk of incident type 2 diabetes: a prospective study of 132,377 adults / Chen S.C., Tsai S.P., Jhao J.Y., Jiang W.K., Tsao C.K., Chang L.Y. // Sci. Rep., 2017. – Vol. 7. – P. 46–49. – doi : 10.1038/s41598-017-04631-7.

11. The Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 2: Management and special groups / S. Chitturi [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2018. – Vol. 33. – P. 86–98.

12. Serum gamma-glutamyl transferase and risk of heart failure in the community / R. Dhingra, P. Gona, T.J. Wang, C.S. Fox, R.B. D'Agostino Sr. R.S. Vasan // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2010. – Vol. 30. – P. 1855–1860.

13. Modeling the Epidemic of Nonalcoholic Fatty Liver Disease Demonstrates an Exponential Increase in Burden of Disease / C. Estes, H. Razavi, R. Loomba, Z. Younossi, A.J. Sanyal // *HEPATOLOGY*, 2018. – Vol. 67 (1). – P. 123–133.

14. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.*, 2016. – Vol. 64 (6). – P. 1388–1402.

15. Progression of carotid vascular damage and cardiovascular events in non-alcoholic fatty liver disease patients compared to the general population during 10 years of follow-up / A.L. Fracanzani [et al.] // *Atherosclerosis*, 2016. – Vol. 246. – P. 208–213.

16. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis / A. Fraser, R. Harris, N. Sattar, S. Ebrahim, G.D. Smith, D.A. Lawlor // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007. – Vol. 27. – P. 2729–2735.

17. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis / T.M. Haddad, S. Hamdeh, A. Kanmanthareddy [et al.] // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 2017. – Vol. 11 (1). – P. 209–216.

18. Association of Hepatic Steatosis With Subclinical Atherosclerosis: Systematic Review and Meta-Analysis / D. Kapuria, V.K. Takyar, O. Etzion [et al.] // *Hepatol. Commun.*, 2018. – Vol. 2. – P. 873–883.

19. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification / Kim D., Choi S.Y., Park E.H., Lee W., Kang J.H., Kim W., Kim Y.J. [et al.] // *Hepatology.*, 2012. – Vol. 56. – P. 605–613.

20. Using genetics to explore whether the cholesterol-lowering drug ezetimibe may cause an increased risk of cancer / B.K. Lauridsen, S. Stender, R. Frikke-Schmidt [et al.] // *International Journal of Epidemiology*, 2017. – Vol. 46 (6). – P. 1777–1785.

21. Liver fat content, non-alcoholic fatty liver disease, and ischaemic heart disease: Mendelian randomization and meta-analysis of 279 013 individuals / B.K. Lauridsen, S. Stender, T.S. Kristensen [et al.] // *European Heart Journal*, 2018. – Vol. 39 (5). – P. 385–393.

22. Association of non-alcoholic steatohepatitis with subclinical myocardial dysfunction in non-cirrhotic patients / Lee Y.H., Kim K.J., Yoo M.E., Yoon H.J., Jo K., Youn J.C. [et al.] // *J. of Hepatol.*, 2018. – Vol. 68. – P. 764–772.

23. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis / S. Leoni, F. Tovoli, L. Napoli, I. Serio, S. Ferri, L. Bolondi // *World J. Gastroenterol.*, 2018. – Vol. 24 (30). – P. 3361–3373.

24. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective / S. Mahmood, D. Levy, R. Vasan, T. Wang // *Lancet.*, 2013. – Vol. 383 (9921). – P. 999–1008. – doi :10.1016/S0140-6736(13)61752–3.

25. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management / S. McPherson, T. Hardy, E. Henderson [et al.] // *J. Hepatol.*, 2015. – Vol. 62. – P. 1148–1155.

26. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management. Available from : URL : <http://www.nice.org.uk/guidance/ng49>.

27. Fatty liver is an independent predictor of early carotid atherosclerosis / R. Pais, P. Giral, J.F. Khan, D. Rosenbaum, Ch. Housset, Th. Poynard, V. Ratziu // *J. Hepatol.*, 2016. – Vol. 65 (1). – P. 95–102. – doi : 10.1016/j.jhep.2016.02.023.

28. Cardiovascular risk across the histological spectrum and the clinical manifestations of non-alcoholic fatty liver disease / G. Sebastiani [et al.] // *World J. Gastroenterol.*, 2015. – Vol. 21 (22). – P. 6820–6834.

29. Sung, K.C. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes / K.C. Sung, S.H. Wild, C.D. Byrne // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2013. – Vol. 98. – P. 3637–3643. – doi : 10.1210/jc.2013-1519.

30. Sung, K.S. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension / K.C. Sung, S.H. Wild, C.D. Byrne // *J. Hepatol.*, 2014. – Vol. 60 (5). – P. 1040–1045. – doi : 10.1016/j.jhep.2014.01.009.

31. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis / G. Targher, C.D. Byrne, A. Lonardo [et al.] // *J. Hepatol.*, 2016. – Vol. 65. – P. 589–600. – doi : 10.1016/j.jhep.2016.05.013.

32. Targher, G. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Causal association or epiphenomenon? / Targher G., Marchesini G., Byrne C.D. // *Diabetes Metab.*, 2016. – Vol. 42. – P. 142–156. – doi : 10.1016/j.diabet.2016.04.002.

33. Associations between nonalcoholic fatty liver disease and subclinical atherosclerosis in middle-aged adults: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study / L.B. VanWagner, H. Ning, C.E. Lewis, C.M. Shay, J. Wilkins, J.J. Carr, J.G. Terry [et al.] // *Atherosclerosis*, 2014. – Vol. 235. – P. 599–605.

34. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies / G. Whitlock, S. Lewington, P. Sherliker, R. Clarke, J. Emberson, J. Halsey, N. Qizilbash, R. Collins, R. Peto // *Lancet.*, 2009. – Vol. 373 (9669). – P. 1083–1096.

35. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017-Part 1: Definition, risk factors and assessment / V.W. Wong, W.K. Chan, S. Chitturi [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2018. – Vol. 33. – P. 70–85.

36. Independent association between improvement of nonalcoholic fatty liver disease and reduced incidence of type 2 diabetes / H. Yamazaki, T. Tsuboya, K. Tsuji [et al.] // *Diabetes. Care.*, 2015. – Vol. 38. – P. 1673–1679. – doi : 10.2337/dc15-0140.

37. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease - meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / Z.M. Younossi, A.B. Koenig, D. Abdelatif [et al.] // *Hepatology.*, 2016. – Vol. 64. – P. 73–84.

Учебное издание

**Семененкова** Анна Николаевна  
**Штонда** Марина Викторовна  
**Сухих** Жанна Леонидовна

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ  
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ  
В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 22.03.2021. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 2,81. Уч.- изд. л. 3,36. Тираж 120 экз. Заказ 79.

Издатель и полиграфическое исполнение –  
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская  
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра терапии

**А.Н. Семененкова, М.В. Штонда, Ж.Л. Сухих**

**ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ  
ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ  
В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ**

Минск, БелМАПО  
2021



