

Неалкогольная жировая болезнь печени в общей врачебной практике

Ю. Н. Федулаев, д.м.н., проф., зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета
Ф. Д. Ахматова, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва

Non-alcoholic fatty liver disease in general practice

Yu. N. Fedulaev, F. D. Akhmatova

Russian National Research Medical University n. a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени является самой частой патологией печени невирусной этиологии, развитие ее тесно связано с абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью. Диагностика заболевания на ранней стадии имеет важное прогностическое значение и, учитывая зачастую бессимптомное течение процесса, требует проведения целенаправленного диагностического поиска заболевания у лиц, имеющих нарушения углеводного и липидного обмена. Модификация образа жизни является основой лечения неалкогольной болезни печени в условиях амбулаторной практики, а профилактику необходимо проводить с учетом сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, амбулаторная диагностика, гепатопротекторная терапия, модификация образа жизни.

Summary

Non-alcoholic fatty liver disease is the most frequent liver pathology of non-viral etiology. The development of it is closely related to abdominal obesity and insulin resistance. Diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease at an early stage is of great prognostic value, and, in view of the often asymptomatic course of the process, it is necessary to carry out a targeted diagnostic search for the disease in people who have diabetes mellitus and dyslipidemia. Lifestyle modification is the basis for treatment of non-alcoholic fatty liver disease in outpatient settings needs to be carried out taking into account the attendant factors of cardiovascular risk.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, diagnostics, hepatoprotective therapy, lifestyle modification.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является мультифакторным заболеванием, характеризующимся поражением печени различной степени тяжести, изменением метаболических параметров и повышением риска сердечно-сосудистых осложнений. НАЖБП является компонентом коморбидной патологии. Такие факторы риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет второго типа, часто сосуществуют с НАЖБП, способствуя повышению сердечно-сосудистого риска у этих пациентов [1]. Экспертами Национального института здоровья США НАЖБП признана составляющим компонентом метаболического синдрома. Учитывая многокомпонентность нарушений, возникающих при НАЖБП, а также тенденцию к увеличению ее распространенности в популяции, все более важной становится роль врача общей практики в своевременной диагностике и лечении заболевания. Однако диагностика НАЖБП на первичном амбулаторном приеме в Российской Федерации остается

на низком уровне, а информированность пациентов о своем заболевании ограничена [3, 4].

В экономически развитых странах частота НАЖБП в структуре заболеваний печени невирусной этиологии достигает 70%. В практическом руководстве AASLD 2018 года представлены данные эпидемиологических исследований, свидетельствующих о росте НАЖБП в популяции [2]:

- при исследовании 11 448 больных в течение пяти лет частота выявления заболевания, по данным УЗИ, увеличилась на 12%;
- в когортном исследовании 77 425 субъектов, не имевших НАЖБП, через 4,5 года наблюдения у 10 340 исследуемых выявлен стеатоз печени.

В 2015 году в Российской Федерации завершено масштабное (50 145 человек) эпидемиологическое исследование DIREG 2, по результатам которого НАЖБП зарегистрирована у 37,3% амбулаторных пациентов, что на 10,3% превышает число больных, выявленных в исследовании DIREG в 2007 году [3, 4].

Проблема распространения заболеваемости НАЖБП в популяции связана со значительным ростом числа лиц, страдающих ожирением. Повышение индекса массы тела более 30 кг/м² в 20–47% случаев сопровождается развитием неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [5]. НАЖБП встречается во всех возрастных группах. По оценке ВОЗ, она определяется у 27,6% детей и подростков с ожирением в возрасте от 5 до 18 лет, наибольшему риску ее развития подвержены женщины в возрасте 40–60 лет с признаками метаболического синдрома, частота заболевания увеличивается после 50 лет [6].

Возникновение и прогрессирование НАЖБП, как правило, связаны с инсулинорезистентностью, нарушениями липидного и углеводного обмена. Клинические рекомендации EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени относят наличие сахарного диабета второго типа к неблагоприятным прогностическим критериям развития фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [7]. Нарушения угле-

Таблица 1
Факторы, вызывающие стеатоз печени

Первичный процесс	Патологический фактор
Лекарственные препараты	Амиодарон, глюкокортикоиды, синтетические эстрогены, дилиазем, нифедипин, метотрексат, тамоксифен, рифампицин
Питание	Полное парэнтеральное питание. Голодание. Быстрое снижение массы тела. Низкобелковая диета
Хирургические вмешательства	Гастропластика. Еюниолеальное шунтирование. Обширная резекция тощей кишки
Метаболические	Болезнь Вебера-Крисчена. Липодистрофия. Абеталипопротеинемия
Экзогенные гепатотоксические вещества	Органические растворители, мышьяк, хлоронафтаген, тетрагидрид углерода, хлороформ, хром, диоксины, фосфор, дихлордифенилтрихлорэтан, свинец, тетрахлорэтан
Фитотоксины	Афлатоксины, амантины и горимитрин
Патология ЖКТ	Синдром избыточной бактериальной пролиферации в тонком кишечнике. Синдром нарушенного всасывания

водного обмена у 60 % пациентов сочетаются со стеатозом печени, у 15 % — неалкогольным стеатогепатитом. Дислипидемия при НАЖБП характеризуется «атерогенной триадой»: повышенным уровнем триглицеридов, уменьшением содержания липопротеинов высокой плотности. НАЖБП независимо связана с повышенным количеством малых плотных частиц липопротеидов низкой плотности — наиболее атерогенной фракцией ЛПНП [8].

Стеатоз печени может встречаться у 7 % лиц с нормальной массой тела, в основном у женщин молодого возраста с нормальным уровнем печеночных ферментов. Причиной стеатоза в таких случаях могут быть различные токсины, лекарственные препараты или осложненное течение других заболеваний. Необходимо тщательно анализировать возможную связь признаков заболевания с сопутствующими заболеваниями, предшествующим приемом лекарств и помнить о возможности отсроченных фармакологических реакций через два месяца и более от момента приема лекарства (табл. 1).

Генетическая детерминированность имеет важное значение в фенотипической манифестации заболевания, поскольку первичные нарушения, возникающие в печени, могут обуславливаться различными биохимическими путями. У некоторых пациентов преобладает увеличение печеночного липогенеза, у других — нарушение экскреции липидов из печени и окислации свободных жирных кислот. Носители аллеля *P148M* гена *PNPLA3* и аллеля

E167K гена *TM6SF2* имеют более высокое содержание жира в печени и повышенный риск развития неалкогольного стеатогепатита [9].

Нередко ранняя диагностика НАЖБП затруднена, поскольку симптомы стеатоза и стеатогепатита у больных, как правило, отсутствуют, либо они неспецифичны и не коррелируют с тяжестью поражения печени. При обычном течении НАЖБП у 15–20 % пациентов стеатозом печени через 8–13 лет возникает НАСГ. Из них у 10–15 % больных формируется цирроз печени и печеночная недостаточность. Современные представления о прогрессировании НАЖБП исходят из того, что стеатоз печени имеет низкий риск прогрессирования. НАСГ, напротив, является прогрессирующей формой патологии, которая может приводить к развитию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [10].

В мета-анализе распространенности НАСГ в популяции по данным биопсии печени, проводимой по различным показаниям, установлено, что морфологические признаки НАСГ определяются не только у лиц с клиническими признаками поражения печени — гепатомегалией, слабостью, изменением уровня печеночных ферментов, но и при отсутствии клинических симптомов [2, 11]:

- у пациентов, имеющих клинические симптомы — 59,10 %;
- у пациентов без клинической симптоматики — от 6,67 до 29,85 %.

Длительное время единственным проявлением заболевания могут быть гепатомегалия и стойкое

повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) в 75 % случаев. Морфологически заболевание проявляется крупнокапельным и (или) мелкокапельным стеатозом, поражающим более 5 % ткани печени, при наличии или отсутствии воспалительной реакции и фиброза. Цирроз печени у пациентов с НАЖБП в течение ряда лет протекает бессимптомно и проявляется тогда, когда появляются признаки декомпенсации. В 90 % случаев криптогенный цирроз печени, возникающий без очевидной этиологии, является исходом неалкогольного стеатогепатита.

Уровень трансаминаз при НАСГ может длительное время оставаться в норме, что затрудняет своевременную диагностику и приводит к отсутствию лечения у больных. Отличительной особенностью таких больных является наличие признаков метаболического синдрома: ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена, а также признаков субклинического атеросклероза — повышения толщины комплекса интима-медиа и возникновения атеросклеротических бляшек в каротидной зоне. Наличие коморбидной патологии, сопутствующей НАЖБП, определяет высокую смертность этих больных от различных причин. По данным AASLD, смертность, связанная с поражением печени, стоит на втором или третьем месте, тогда как основной причиной смерти является острое сердечно-сосудистое осложнение [2]. Повышение сердечно-сосудистой смертности, ассоциированное с неалкогольной жировой болезнью

печени, превалирует в мужской популяции [12]. Сочетание факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов является причиной более высокого риска ишемической болезни сердца в сравнении с лицами того же возраста и пола [13].

Учитывая наличие у больных высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, диагностику и лечение НАЖБП необходимо проводить на ранних стадиях заболевания. Согласно рекомендациям EASL-EASD-EASO (2016 года) и практическому руководству AASLD (2018 года) в стандартный план обследования пациентов с ожирением или метаболическим синдромом необходимо включать анализ ферментов печени и (или) УЗИ для выявления стеатоза печени. У пациентов высокого риска (возраст более 50 лет, сахарный диабет второго типа, метаболический синдром) целесообразно интенсивное выявление тяжелой формы заболевания — НАСГ, отягощенного фиброзом (уровень доказательности A2). Кроме того, всех пациентов со стеатозом печени необходимо обследовать на наличие проявлений метаболического синдрома независимо от уровня ферментов печени. Больным с постоянным повышенным уровнем ферментов следует проводить скрининг для выявления НАЖБП, поскольку она является основной причиной бессимптомного повышения уровня печеночных ферментов (уровень доказательности A1) [2, 7].

Диагностика НАЖБП представляет собой трудную задачу и осуществляется методом исключения других заболеваний печени. Оптимальной диагностической тактикой для диагностики НАЖБП в общей врачебной практике является использование последовательного алгоритма, применявшегося в клиническом исследовании DIREG 2 [14]. На первичном амбулаторном приеме проводятся сбор детального медицинского анамнеза, анамнеза жизни и клиническое обследование для исключения групп пациентов со следующей патологией:

- прием алкоголя в гепатотоксической дозе (среднесуточная доза этанола ≥ 40 мг для мужчин и ≥ 20 мг для женщин);

- наличие в анамнезе вирусного гепатита, аутоиммунного гепатита, токсического поражения печени, наследственных заболеваний печени;
- пациента относят в группу с подозрением на цирроз печени, если по данным физикального осмотра в условиях амбулаторной практики обнаружено не менее двух из нижеперечисленных признаков: телеангиоэктазии, иктеричность склер, пальмарная эритема, «хлопающий» тремор, гепатомегалия или спленомегалия, диаметр воротной вены более 12 мм или неоднородная структура печени по данным УЗИ.

При условии исключения иных хронических заболеваний печени к группе с подозрением на наличие НАЖБП относится каждый пациент, у которого имеется хотя бы один из известных факторов риска НАЖБП, а также любые отклонения в показателях крови, характеризующие поражение печени (активность АЛТ, аспаратаминотрансферазы [АСТ], гамма-глутамилтранспептидазы [ГГТП], уровень протромбинового времени, глюкозы, холестерина, триглицеридов, количество тромбоцитов) [15, 16]. Для подтверждения стеатоза печени используются методы визуализации: УЗИ или МРТ печени. В общей врачебной практике рекомендуется метод ультразвукового исследования, при котором стеатоз определяется при количестве жировых включений в ткани печени не менее 30%. Основными ультразвуковыми признаками стеатоза печени являются дистальное затухание эхосигнала, диффузная гиперэхогенность печени («яркая печень»), увеличение эхогенности печени по сравнению с почками, нечеткость сосудистого рисунка.

У каждого пациента с подозрением на НАЖБП проводится повторная оценка показателей биохимического анализа крови через один месяц и детальная регистрация режима приема алкоголя. Дополнительные лабораторные анализы крови проводятся с целью определения активности щелочной фосфатазы, уровня били-

рубина, альбумина, протромбинового времени, гамма-глобулина, сывороточного железа.

Пациенты, у которых отмечается повышение активности АЛТ/АСТ и (или) ГГТП более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы по результатам не менее двух последовательных лабораторных анализов, и определяются признаки стеатоза печени по данным УЗИ, классифицируются как больные с НАСГ. В Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП отмечено, что у каждого пациента важно исключить стадию фиброза печени и риск прогрессирования заболевания. Хорошие результаты получены при использовании транзитной фиброэластометрии, которая позволяет дополнительно выявлять фиброз печени и оценивать его степень. Для уточнения выраженности фиброза в общей врачебной практике можно использовать шкалу оценки стадии фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score) (уровень доказательности 1B). Шкала учитывает возраст, индекс массы тела, нарушения углеводного обмена, уровень АСТ и АЛТ, количество тромбоцитов и альбумина. Значение NAFLD fibrosis score 1,455 и ниже позволяет исключить наличие выраженного фиброза печени. Если показатель выше 0,676, то это свидетельствует в пользу фиброза стадии F3, пациента следует направить в специализированную клинику для выполнения транзитной эластографии [15].

Сочетанное использование маркеров фиброза и показателей транзитной эластографии обеспечивает дополнительную диагностическую эффективность и позволяет в ряде случаев избежать биопсии печени. При выраженном фиброзе или циррозе печени эффективность этих методов диагностики недостаточна, диагноз необходимо подтверждать с помощью биопсии печени, учитывая клиническое состояние пациента (уровень доказательности B2).

Диспансерному наблюдению подлежат больные НАЖБП, у которых имеются стойкое повышение уровня трансаминаз и риск

прогрессирования фиброза печени: проведение мониторинга печеночных тестов, УЗИ органов брюшной полости, сывороточных фибротестов, эластографии [17]. Цель врача общей практики должна состоять не только в лечении заболевания печени, но также связанных с ней сопутствующих метаболических нарушений, таких как дислипидемия и нарушения углеводного обмена. Основой лечения НАЖБП и сопутствующих ей метаболических нарушений является уменьшение ожирения. Нормализация массы тела играет положительную роль как в снижении стеатоза печени, так и коррекции сердечно-сосудистого риска. Имеются данные, что при своевременном лечении отмечается снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений, а регрессия НАЖБП приводит к уменьшению роста толщины комплекса интима-медиа [18, 19].

Для пациентов с избыточной массой тела и ожирением показано снижение общей энергетической ценности пищевого рациона на 500–1000 ккал [2]. Суточная калорийность подбирается индивидуально в зависимости от массы тела, возраста, пола, уровня физической активности. Минимальное потребление калорий в сутки должно быть не менее 1200 ккал для женщин и не менее 1500 ккал для мужчин. Доказано, что снижение массы тела на 3–5% коррелирует с регрессом стеатоза печени, а на 7–10% — с регрессом НАСГ и стабилизацией фибротических процессов [2]. Следует учесть, что быстрая потеря веса может привести к усилению проявлений НАСГ на фоне активации воспаления вследствие усиления периферического липолиза и увеличения поступления свободных жирных кислот в печень. Для больных ожирением и НАЖБП безопасным и эффективным является снижение массы тела на 500 г в неделю для детей и на 1600 г в неделю для взрослых. Хирургическое лечение морбидного ожирения можно проводить при неэффективности консервативных мероприятий у лиц в возрасте 18–60 лет при индексе массы тела более 40 кг/м² или более

35 кг/м², если имеются тяжелые заболевания, на течение которых можно воздействовать путем уменьшения веса.

Обязательным условием лечения больных НАЖБП является физическая нагрузка. Она оказывает положительный эффект на снижение массы тела и чувствительность к инсулину. Степень снижения инсулинорезистентности, как правило, коррелирует с интенсивностью физических упражнений, которые рекомендуется проводить не менее 3–4 раз в неделю продолжительностью 30–40 минут. Физическая нагрузка у пациентов с НАЖБП может уменьшить выраженность стеатоза печени, однако ее способность улучшить другие гистологические аспекты НАЖБП остается неизвестной (уровень доказательности 1В). Аэробные упражнения снижают содержание жира в печени вне зависимости от потери массы тела.

Основой медикаментозной терапии НАЖБП является коррекция дислипидемии и инсулинорезистентности. Среди препаратов, влияющих на инсулинорезистентность, метформин может назначаться больным с сопутствующим сахарным диабетом. Назначение метформина оправданно с целью профилактики стеатоза печени, однако при развитии и прогрессировании НАСГ он не оказывает выраженного эффекта на гистологическую картину печени и не рекомендуется для специфического лечения (уровень доказательства 1А) [15]. Для лечения стеатогепатита у пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ можно использовать тиазолидиндионы (пиоглитазон в дозе 30 мг в сутки), однако безопасность этой группы препаратов при длительном применении у больных НАСГ требует дальнейшего изучения.

Снижение массы тела благоприятно отражается на показателях липидного профиля, однако не всегда бывает достаточной для их нормализации. В рекомендациях EASL-EASD-EASO 2016 года полиненасыщенные жирные кислоты считаются препаратами первой линии для коррекции гипертриглицеридемии у пациентов

с признаками НАСГ, однако в практическом руководстве AASLD 2018 года отмечается необходимость получения дополнительных данных их эффективности [2, 7].

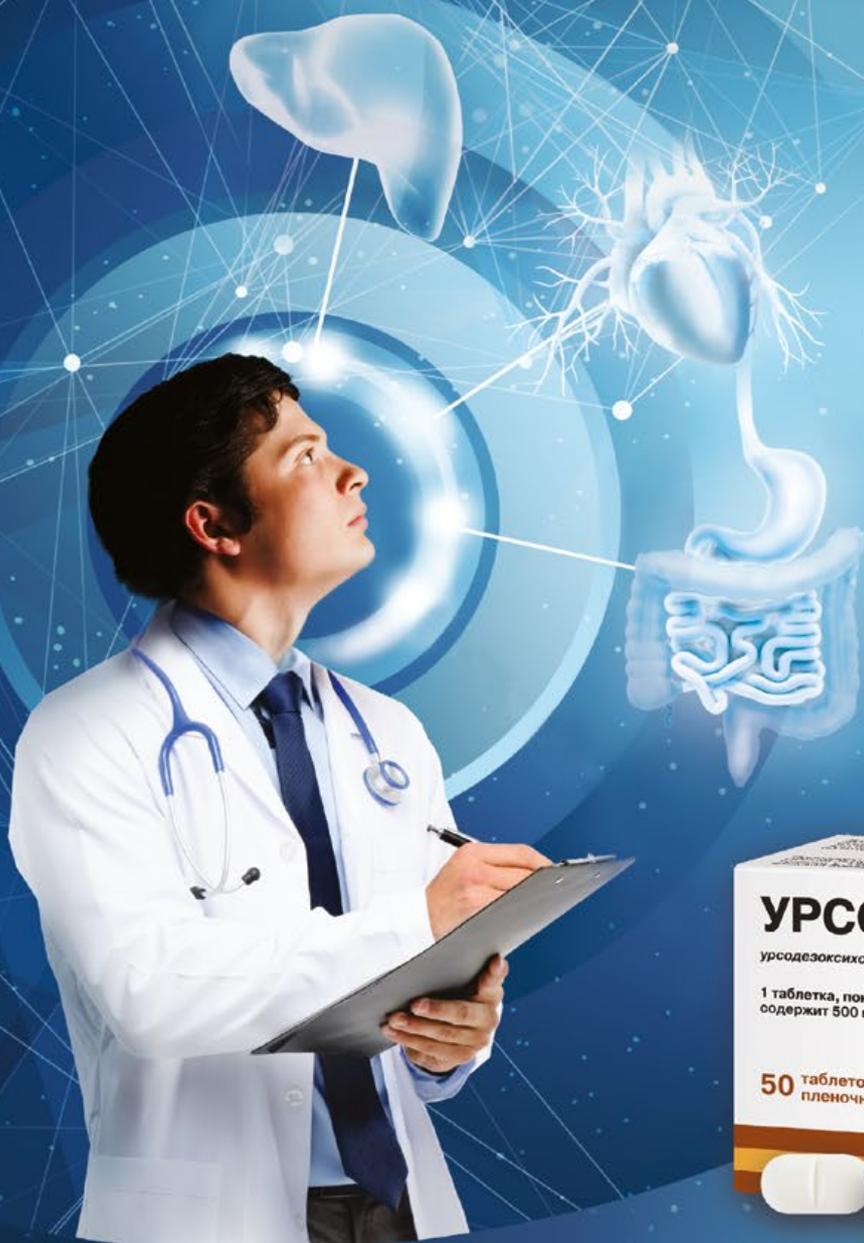
Статины большинством гастроэнтерологических обществ рекомендуются для коррекции дислипидемии у пациентов без нарушений функции печени [2, 7, 15]. Однако в реальной клинической практике необходимость их применения возникает у большинства больных с высоким сердечно-сосудистым риском, несмотря на повышение уровня трансаминаз. В таких случаях используется схема совместного назначения статинов с гепатопротектором — урсодезоксихолевой кислотой (УДХК), которая увеличивает утилизацию печеночного холестерина и противодействует эффектам липотоксичности [17].

Совместное назначение статинов и УДХК позволяет добиться нормализации показателей липидного спектра без повышения уровня трансаминаз. Если у пациента уровень трансаминаз более чем в три раза превышает верхнюю границу нормы, то рекомендуется начинать лечение с назначения урсодезоксихолевой кислоты в дозе 15 мг/кг массы тела в течение трех месяцев. После снижения уровня трансаминаз рекомендуется присоединить к терапии статины в дозе меньше рекомендуемой. Если же уровень трансаминаз не превышает трех норм, то пациентам с НАСГ и высоким уровнем холестерина ЛПНП можно сразу назначить комбинированную терапию статина и УДХК 15 мг/кг массы тела курсом от 3 до 6 месяцев или до нормализации уровня трансаминаз. Эффективность комбинированной терапии УДХК и статинов продемонстрирована 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» [20].

Лечение НАЖБП на ранней стадии имеет важное прогностиче-

УРСОСАН® БОЛЬШЕ ЧЕМ ГЕПАТОПРОТЕКТОР

NEW! Теперь и в форме таблеток в дозе **500 мг**



• ЗАЩИЩАЕТ ПЕЧЕНЬ

• ОБЕРЕГАЕТ СОСУДЫ*

• ПОМОГАЕТ ПРИ РЕФЛЮКСЕ



Реклама
П N016302/01 от 26.02.2010

УРСОСАН – препарат с высоким уровнем эффективности, доказательности и множественными регуляторными эффектами для патогенетической терапии заболеваний печени, желчевыводящих путей, билиарного рефлюкса и метаболического синдрома.

УРСОСАН – ЭТАЛОННЫЙ ПРЕПАРАТ УДХК В РОССИИ

- Основные исследования эффективности УДХК в России выполнены именно на препарате Урсосан*.
- Урсосан – лидер врачебных назначений среди препаратов УДХК* и гепатопротекторов в России.**

* Мультицентровое исследование РАКУРС, исследование СТОПГЭРБ. ** GFK, 2017 г.

PRO.MED.CS
Praha a.s.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ское значение, поскольку основной целью лечения является регрессия гистологических изменений в печени. На сегодняшний день не выработано единых стандартов проведения гепатопротективной терапии НАЖБП, кроме стран Азиатско-Тихоокеанского региона, необходимо дальнейшее расширение доказательной базы их эффективности [23]. Вместе с тем установлено, что наибольший эффект отмечается при терапии, начатой на стадии стеатоза, когда отсутствуют значительные морфологические и воспалительные изменения в печени. При развитии НАСГ или фиброза стадии F2 и выше эффективность лекарственной терапии снижается [2, 7, 15]. Одной из важных целей своевременно начатого лечения НАЖБП является снижение у больных кардиоваскулярного риска. Имеются данные, что при проведении профилактической терапии НАЖБП не ассоциируется с сердечно-сосудистыми осложнениями, поскольку коррекция метаболических нарушений, имеющих у больных, уменьшает степень сердечно-сосудистого риска [17].

Высокая распространенность в популяции, тенденция к росту заболевания, охват наиболее работоспособной части населения позволяет отнести НАЖБП к одной из актуальных проблем клинической медицины. Учитывая зачастую бессимптомное течение НАЖБП, возрастает роль врача общей врачебной практики в проведении целенаправленного диагностического поиска у лиц, имеющих нарушения углеводного и липидного обмена, своевременной диагностике и предотвращении прогрессирования заболевания.

Список литературы

1. Zhang QQ, Lu LG. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Dyslipidemia, Risk for Cardiovascular Complications, and Treatment Strategy. *J Clin Transl Hepatol*. 2015; 3 (1): 78–84.
2. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. *PRACTICE GUIDANCE*. *Hepatology*. 2018; 67 (1): 328–357.

3. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и соавт. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2015; № 6: 31–41.
4. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Liver disease structure explored in Russian Federation: national-wide DIREG-L-01903 study for non-alcoholic fatty liver diseases screening. *J. Hepatol.* — 2011; 54: 332.
5. Pasana T., Fuchs M. The cardiovascular link on nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2012; 16: 599–613.
6. Маколкин В.И. Метаболический синдром. Москва: МИА, 2010. 142 с.
7. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. of Hepatology*. 2016; 64: 1388–1402.
8. Sugino I, Kuboki K, Matsumoto T, et al. Influence of fatty liver on plasma small, dense LDL-cholesterol in subjects with and without metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2011; 18 (1): 1–7.
9. Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Тонких Ю.А., Васютин А.В. Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2015; 4: 34–38.
10. Anstee Q.M., Targher G., Day C.P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10 (6): 330–44.
11. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016; 64: 73–84.
12. Lazo M, Hernaiz R, Bonekamp S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2011; 343: d6891.
13. Treeprasertsuk S, Leverage S, Adams LA, et al. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2012; 32: 945–50.
14. Драпкина О.М. Алгоритм действий врача общей практики с целью выявления неалкогольной жировой болезни печени. *Справочник поликлинического врача*. 2014; 09: 28–31.
15. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. — 2016; № 2: 24–42.
16. Сторожаков Г.И., Чукаева И.И., Александров А.А. Поликлиническая терапия. Учебник + CD — ГЭОТАР-Медиа — 2013 г. — 640 с.
17. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: Методические рекомендации / Под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина. — М., 2014. 112 с.
18. Wong VW, Wong GL, Yip GW, et al. Coronary artery disease and cardiovascular outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2011; 60: 1721–1727.
19. Bhatia L, Scorletti E, Curzen N, et al. Improvement in nonalcoholic fatty liver disease severity is associated with a reduction in carotid intima-media thickness progression. *Atherosclerosis*. 2016; 246: 13–20.
20. Кутишенко Н.П., Марцевич С.Ю., Лерман О.В. и соавт. Повышение эффективности гиполипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска с сочетанной патологией печени (результаты дополнительного анализа исследования РАКУРС). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 11 (2): 300–306.
21. Dajani Al, Abu Hammour A.M., Zakaria M.A., Al Jaber M.R., Nounou M.A., Semrin Al. EPL in the management of primary NAFLD and NAFLD associated with co-morbid disease. *Hepatol. Int*. 2013; 7 (Suppl 1). S108.
22. Ивашкин В.Т., Бакулин И.Г., Богомолов П.О. и соавт. Результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого пострегистрационного (IV фаза) клинического исследования «ЕПАРД» (PHG-M2/P02–12), проведенного с целью оценки эффективности и безопасности комбинированного препарата глицирризирированной кислоты и эссенциальных фосфолипидов (Фосфоглиф) при неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2017; 27 (2): 34–43.
23. Farrell G.C., Chitturi S., K.K. Lau G. et al. Guidelines for the assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region: Executive summary. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 22: 775–777.

