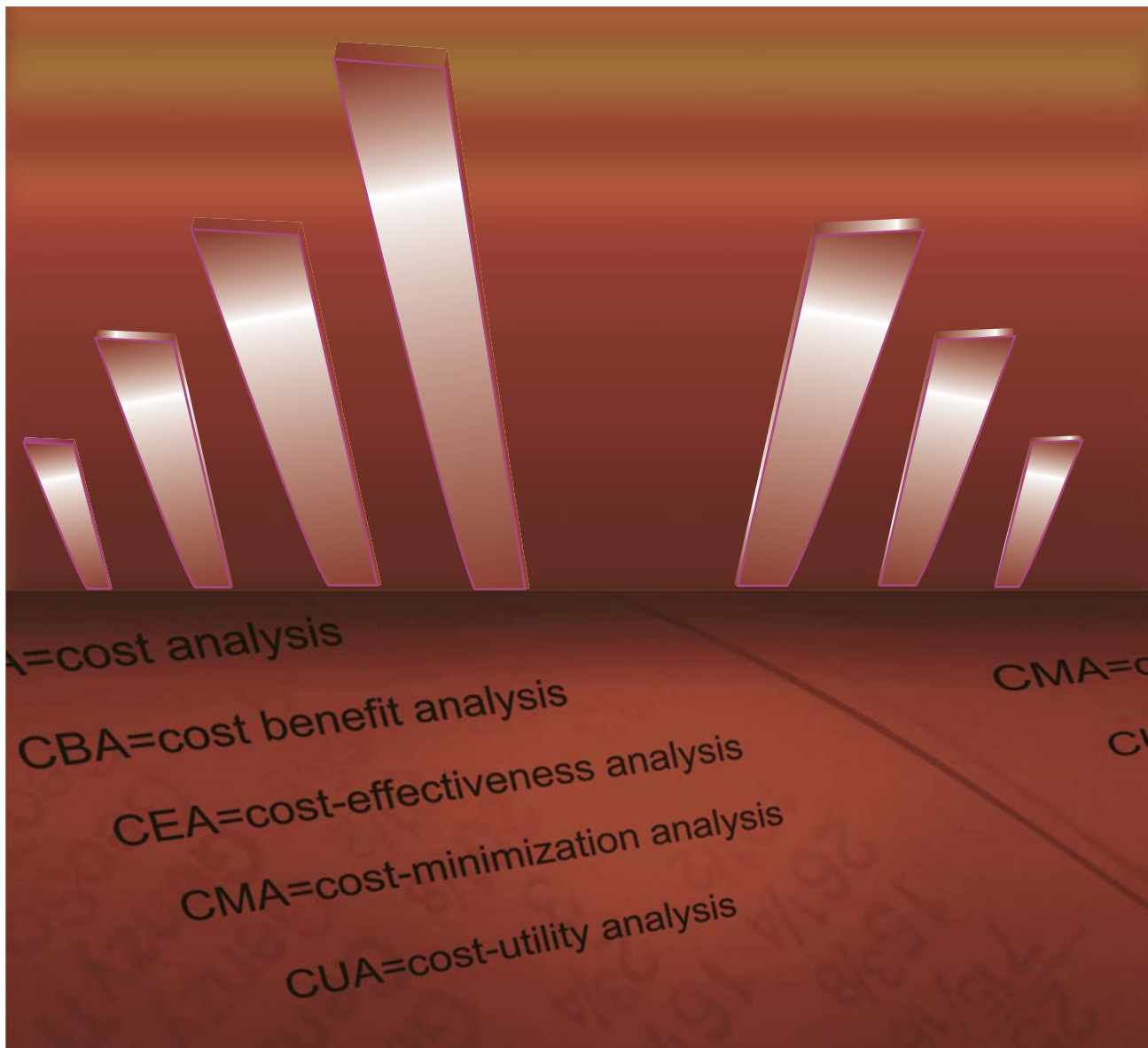


# Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2015 Vol. 8 No3

[www.pharmacoeconomics.ru](http://www.pharmacoeconomics.ru)

- Правовое регулирование государственного управления медицинской наукой
- Репутационный индекс как инструмент обеспечения взаимосвязи результатов научной деятельности с бюджетным финансированием

№3

Том 8

2015

# Воронка исходов неалкогольной жировой болезни печени

Блинов Д.В.

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

## Резюме

**Введение.** Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) все чаще рассматривается в качестве важной и всеобъемлющей проблемы общественного здоровья, которая способна привести к циррозу и раку печени (гепатоцеллюлярная карцинома – ГЦК). Известно, что это наиболее распространенное заболевание печени, при этом данные эпидемиологии ограничены. До настоящего времени основными ориентирами были результаты исследований, проводимых в Северной Америке, Западной Европе, Японии и Китае. Первое эпидемиологическое исследование НАЖБП (DIREG 1) было проведено в России в 2007 г. Тогда было показано, что распространенность НАЖБП у пациентов, приходящих на амбулаторный прием к врачам общей практики, составляет 27%. Глобальная тенденция роста распространенности данной патологии печени определила необходимость масштабного эпидемиологического исследования НАЖБП в РФ с оценкой динамики изменений за последние 7 лет. Этапы и вероятность развития цирроза и ГЦК у пациентов с НАЖБП можно представить в виде «воронки исходов НАЖБП».

## Ключевые слова

Эпидемиология, НАЖБП, неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ, неалкогольный стеатогепатит, гепатоцеллюлярная карцинома, ГЦК, распространенность.

Статья поступила: 14.07.2015 г.; в доработанном виде: 25.08.2015 г.; принята к печати: 25.09.2015 г.

## Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

## Для цитирования

Блинов Д.В. Воронка исходов неалкогольной жировой болезни печени. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2015; 3: 14-19.

## NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE OUTCOMES FUNNEL

Blinov D.V.

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

## Summary

**Introduction.** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasingly recognized as an important and common public health problem that can lead to cirrhosis and hepatic failure (hepatocellular carcinoma – HCC). It may be the most prevalent liver disease. However knowledge of the epidemiology is limited. Most data came from studies conducted in Northern America, Western Europe, Japan and China. A first disease registry in NAFLD (DIREG\_L\_01903) was performed in 2007 in Russia. This study showed high prevalence of NAFLD within the GP-s patient flow (27%). These findings encourage to conduct a larger sample size study to evaluate the real prevalence of NAFLD in the Russian population and if this prevalence of NAFLD patients has changed in the last 7 years.

## Key words

Epidemiology, NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease, NASH, non-alcoholic steatohepatitis, hepatocellular carcinoma, HCC, prevalence.

Received: 14.07.2015; in the revised form: 25.08.2015; accepted: 25.09.2015.

## Conflict of interests

The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

**For citation**

Blinov D.V. Non-alcoholic fatty liver disease outcomes funnel. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2015; 3: 14-19 (in Russian).

**Corresponding author**

Address: Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997, Russia.

E-mail address: blinov2010@gmail.com (Blinov D.V.).

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – одна из наиболее частых причин хронических заболеваний печени, которые представляют серьезную проблему для здравоохранения. Они являются достаточно распространенной причиной снижения качества жизни, могут приводить к инвалидизации и летальному исходу [11,14,41]. В восприятии общества и специалистов здравоохранения НАЖБП как обратимое метаболическое заболевание воспринимается менее серьезной патологией, чем инфекционные хронические гепатиты, цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). Однако, учитывая гораздо большую распространенность НАЖБП в популяции по сравнению с перечисленными выше нозологическими формами, ассоциацию с риск-факторами внепеченочной патологии и недостаточную осведомленность как специалистов здравоохранения, так и пациентов относительно течения и исходов в случае отсутствия лечения, НАЖБП представляет не менее значимую проблему междисциплинарного и социального значения.

В последнее десятилетие было показано, что НАЖБП не только прямо влияет на заболеваемость и смертность, обусловленную патологией печени, но также и растет количество доказательных представлений о НАЖБП, как о мультисистемном заболевании, имеющем влияние на несколько внепеченочных заболеваний и состояний. Так, НАЖБП способствует увеличению риска развития диабета II типа, сердечно-сосудистых заболеваний (нарушения питания миокарда, аритмия, склероз клапанов аорты), а также хронических почечных заболеваний [24]. НАЖБП сопровождается изменением клеточного метаболизма вследствие нарушения функционирования мембран, данный процесс неспецифичен и кроме печени присущ ряду других органов и тканей [12,16].

Уже давно было показано, что диабет II типа увеличивает риск ГЦК, но объяснения этому, с патогенетической точки зрения, до недавнего времени не было [24,27]. В последние годы это связывают с коморбидностью с НАЖБП и последующим прогрессированием патологического процесса. По современным зарубежным оценкам, приблизительно у 30-40% пациентов с НАЖБП развивается неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), и у 40-50% больных НАСГ наблюдается фиброз печени [29]. Мета-анализ, включивший 40 клинических исследований, показал, что НАСГ повышает риск смертности, ассоциированной с заболеваниями печени, в 5-10 раз (в зависимости от степени фиброза). В недавних исследованиях подтверждено, что фиброз является очевидным предиктором как общей смертности, так и смертности, обусловленной заболеваниями печени, у пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП, наблюдавшихся в среднем в течение 26,4 лет [30].

Следует отметить, что при общей распространенности порядка 20-40% в группе лиц, страдающих ожирением или сахарным диабетом (СД) II типа, уровень распространенности НАЖБП увеличивается до 70-90% [13,20,34]. Таким образом, метаболический синдром, ожирение, СД II типа могут являться факторами риска НАЖБП [4,21]. Наиболее значимыми факторами приобретенного характера для развития НАЖБП являются избыточное питание,

нарушения кишечного пищеварения и всасывания, длительное парентеральное питание, метаболические расстройства (СД, подагра, инфекции, хирургические вмешательства, воздействие лекарственных препаратов). В результате происходит повреждение митохондрий, нарушаются процессы окисления жирных кислот. Особенности питания современного человека с дефицитом пищевых волокон, резкое снижение массы тела также являются факторами риска развития НАЖБП [9,22].

В последнее время появились исследования, доказывающие наследственные механизмы развития НАЖБП. Обнаружено несколько генетических маркеров, в ряде исследований продемонстрирована предрасположенность к развитию НАЖБП у пациентов, имеющих метаболические нарушения, которая может быть обусловлена генетическим полиморфизмом. В частности, формирование НАЖБП может быть связано с носительством G-аллеля полиморфного гена rs6666089 ADIPOR1. К настоящему времени появились данные, что полиморфизм гена PNPLA3/148M является независимым генетическим предиктором прогрессирующего течения НАЖБП с риском, почти в 3,3 раза превосходящим риск в контрольной группе [1,2,17,18].

Согласно международным данным распространенность стеатоза составляет 20-40%. При этом количество пациентов с подозрением на диагноз НАЖБП за последние 20 лет увеличилось более чем в 2 раза [33,39]. В 2007 г. в России было проведено масштабное эпидемиологическое исследование распространенности НАЖБП DIREG (30754 пациента), до этого исследований с целью изучения эпидемиологических особенностей данной нозологии у населения различных регионов России не проводилось [8,28]. Публикация результатов недавно завершившегося исследования DIREG 2 (50 000 пациентов) представляет особый интерес в контексте сравнения с результатами DIREG, когда станет ясна динамика заболеваемости НАЖБП за последние 7 лет.

Хотя хронические гепатиты В и С на сегодняшний день являются наиболее значимыми факторами риска цирроза и развивающейся на его фоне ГЦК – быстропрогрессирующей формы рака с высокой смертностью, известно, что НАСГ в настоящее время также рассматривается в качестве заболевания с высоким риском трансформации в цирроз печени. По статистике, цирроз развивается у каждого 5-го больного НАСГ [25,36]. Крайне интересны опубликованные в 2015 г. данные эпидемиологического исследования ассоциации НАЖБП и ГЦК в США. Если в 54,9% случаев ГЦК были связаны с хроническим гепатитом С, 16,4% – с АБП, то в 14,1% – с НАЖБП (при этом с хроническим гепатитом В связано всего 9,5% ГЦК). Также в период с 2004 по 2009 г. зафиксирован ежегодный рост распространенности обусловленной НАЖБП ГЦК в 9%. Принимая внимание эту динамику, авторы исследования сделали вывод, что основной причиной ГЦК в США становится НАЖБП [42]. По частоте встречаемости ГЦК на сегодняшний день занимает 5-е место среди всех злокачественных опухолей у человека и является 3-й по частоте причиной летального исхода среди всех злокачественных опухолей в мире [11,32,35,38,40]. Таким



Рисунок 1. Воронка исходов неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

образом, становится очевидным развитие все более тяжелых, необратимых, инвалидизирующих состояний при отсутствии контроля и терапии: НАС – НАСГ – цирроз – ГЦК. Схематически этапы развития данных заболеваний можно представить в виде «воронки исходов НАЖБП» (см. рис. 1). Напротив, своевременные контроль и терапия НАЖБП (изменение образа жизни, профиля питания, физические упражнения, медикаментозная терапия) позволяют предупредить потенциальное развитие этих серьезных заболеваний печени.

Если на ранних этапах изменение образа жизни, контроль факторов риска и гепатотропная терапия позволяют контролировать и устранять НАЖБП, то консервативная терапия цирроза способна только замедлить его развитие и возможную трансформацию в ГЦК. В итоге радикальными методами лечения становятся хирургические, включая трансплантацию печени.

В мире ежегодно выполняется более 25 000 трансплантаций печени. Однако потребность в этой операции, по данным UNOS, составляет от 20 до 30 на 1 млн населения, то есть минимум в 4 раза больше. Следует отметить, что в 2009 г. пациенты с НАСГ составляли около 10% всех пациентов, которым была выполнена трансплантация печени в США. На тот момент НАСГ являлся третьей по распространенности причиной для трансплантации печени. Принимая во внимание рост распространенности НАЖБП и спектра заболеваний печени, ассоциированных с данной патологией, эксперты полагают, что НАЖБП может в скором будущем стать наиболее распространенной причиной трансплантации печени [26]. В Европе количество посмертных доноров печени за последние годы уменьшилось (с 2064 в 2010 г. до 1980 в 2014 г.), так же как и количество трансплантаций печени (с 1793 в 2010 г. до 1646 в 2014 г.). Время ожидания сейчас составляет около одного года [31]. В России специалисты говорят о критическом дефиците трансплантатов печени [19]. В 2014 г. в России было выполнено всего 302 трансплантации печени (2,1 на 1 млн населения). Хотя это на 30 трансплантаций (11,0%) больше, чем в 2013 г., и на 59 (24,3%) больше, чем в 2012 г., потребность в трансплантации печени растет опережающими темпами. Лист ожидания трансплантации печени увеличился на 56,8% в 2013 г. и еще на 24,0% – в 2014 г., составив 949 человек [6,7]. По данным Минздрава РФ (2014 г.), потребность в трансплантации печени составила около

2 000 трансплантаций, при этом было выполнено только 13,6% от данной потребности [23]. Эти реалии заставляют смещать акценты с высокотехнологичной оперативной помощи пациентам с циррозом и ГЦК на превенцию данных состояний.

Определенно, контроль НАЖБП на возможно более ранних этапах крайне важен и может рассматриваться в качестве профилактики развития серьезных необратимых заболеваний – цирроза и рака печени. Это тем более актуально в условиях, когда министерству здравоохранения РФ пришлось пересмотреть подходы к снижению смертности на ближайшую перспективу из-за резкого снижения количества женщин фертильного возраста – теперь сохранить и приумножить численность населения можно только за счет снижения смертности, а не увеличения рождаемости [15].

Данные о влиянии НАЖБП и ассоциированных с ней заболеваний на качество жизни ограничены. В обзоре, включающем 11 исследований, показано увеличение расходов и использования ресурсов, так же как и снижение показателя качества жизни, обусловленное состоянием здоровья (health-related quality of life – HR-QoL) у пациентов с НАЖБП [41]. Несмотря на существенные пробелы и отсутствие надежных данных, представляется возможным прогнозировать увеличение экономического бремени за счет повышения распространенности ожирения и метаболического синдрома, а также распространенности НАЖБП в детской популяции. Подтверждена связь НАЖБП со снижением HR-QoL, в большей степени за счет повышенной утомляемости и ухудшения физического состояния. Авторы обзора делают вывод о необходимости дальнейших долговременных исследований бремени НАЖБП с изучением экономических аспектов. Также имеются исследования моделирования экономической эффективности скрининга НАСГ. В одном исследовании показано, что ежегодный скрининг на предмет НАСГ популяции с высоким риском ожирения или диабета может быть эффективным в отношении затрат (cost-effectiveness) [43]. Другое исследование, включающее оценку добавленных лет жизни с поправкой на качество (Quality-adjusted life years – QALY) подтвердило эффективность затрат на эластографию, оценку по шкале фиброза НАЖБП и их комбинацию [37].

С точки зрения фармакоэкономики и оценки технологий здравоохранения, предупреждение развития цирроза и ГЦК более выгодно для государственного здравоохранения, нежели затраты на

терапию и уход за пациентами с данными нозологиями. Следует отметить, что системные фармакоэкономические исследования, направленные на определение экономического ущерба от потерь здоровья населения различных возрастных групп, потерянных лет жизни, снижение качества жизни самих пациентов с циррозом и ГЦК и их родственников, в России не проводились. Публикации в сфере оценки технологий здравоохранения, посвященные, как правило, экономическому обоснованию применения лекарственных препаратов, формированию ценообразования на медицинские услуги, в основном носят узкоспециальный характер и не учитывают стоимости общественного здоровья в масштабах страны и отдельных регионов, а также экономического ущерба, обусловленного недопроизводством валового внутреннего продукта из-за снижения уровня здоровья [3,5,10,20]. Однако доступны данные 2008 г. по социально-экономическому бремени, обусловленному ГЦК в РФ: с учетом стадии заболевания они составили 2,64 млрд руб. [3,10]. Лечение цирроза печени и/или ГЦК требует больших интеллектуальных и финансовых затрат, связанных с пересадкой печени и поддерживающей терапией. В масштабах государства ведение пациентов с циррозом и/или ГЦК требует колоссальных финансовых затрат: трансплантация печени стоит порядка 100 тыс. долл. США, а последующая иммуносупрессивная терапия на протяжении всей жизни – еще около 1000-1500 долл. США в месяц [3,5]. Поэтому оправданно своевременное выявление и консервативная терапия НАЖБП, как патологии, ведущей при отсутствии лечения к развитию данных серьезных и затратных заболеваний. Более углубленные фармакоэкономические исследования в этом направлении также необходимы.

Таким образом, НАЖБП, хотя и не является смертельной сама по себе, но, как и вирусный гепатит, может приводить к развитию инвалидизирующих жизнеугрожающих заболеваний, таких, как цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома. Важно принять меры к изменению распространенного стереотипа: «если пациент не злоупотребляет алкоголем, то у него отсутствует риск развития стеатоза, стеатогепатита, цирроза и рака печени». Повышение осведомленности о проблеме НАЖБП, своевременная диагностика и терапия позволят предотвратить развитие инвалидизирующих и затратных заболеваний печени.

## Литература:

1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Дубров К.Ю. Неалкогольный стеатоз печени – «аккорд» метаболических нарушений. Украинский терапевтический журнал. 2011; 1: 5.
2. Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Шуть И.В., Куринная Е.Г., Сытник К.А. Влияние генетического полиморфизма на формирование неалкогольной жировой болезни печени. Гастроэнтерология. 2013; 47 (1): 54-59.
3. Базин И.С., Омеляновский В.В., Авксентьева М.В. Анализ социально-экономического бремени гепатоцеллюлярной карциномы в России. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2010; 2: 22-27.
4. Блинов Д.В., Зимовина У.В., Ушакова Т.И. Фармакоэпидемиологическая оценка гепатотропной терапии в условиях реальной клинической практики. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2015; 1: 31-38.
5. Викулов Г.Х. Медико-социальные и экономические аспекты гепатита В в Российской Федерации. Фарматека. 2011; 5: 21-26.
6. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2013 году. VI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014; 2: 5-23.
7. Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году. VII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015; 2: 7-22.
8. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. РЖГГК. 2014; 4: 32-38.
9. Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т. НАЖБП. Современный взгляд на проблему. Лечащий врач. 2010; 5 (5): 57-61.
10. Игнатъева В.И., Авксентьева М.В. Анализ методологических особенностей исследований по изучению социально-экономического бремени заболеваний в РФ в рамках разработки стандартной методики анализа стоимости болезни с целью ее использования в оценке технологий здравоохранения. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 3: 3-11.
11. Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Ахтаева М.Л. Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома – звенья одной цепи. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012; 5: 3-11.
12. Липатова Л.В. Нейроиммунные механизмы эпилепсии как ключ к патогенетическому лечению заболевания. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 3: 20-27.
13. Макаров И.О., Боровкова Е.И., Казаков Р.Д. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у беременных с ожирением. Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; 4: 18-21.
14. Макаров И.О., Павлов Ч.С., Шеманаева Т.В., Воеводин С.М., Муравей А.Ю. Современный взгляд на проблему лечения хронического гепатита во время беременности. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 1: 22-25.
15. Материалы встречи министра здравоохранения РФ В. Скворцовой с членами комитета Совета Федерации РФ по социальной политике. 24.03.2015. Ремедиум. <http://remedium.ru/news/detail.php?ID=65259>. Дата обращения: 26.06.2015.
16. Одинак М.М., Базилевич С.Н., Дыскин Д.Е., Прокудин М.Ю. Возможности и опыт применения функциональных методов нейровизуализации в эпилептологии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 3: 45-50.
17. Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Буличенко М.А., Воробьев А.В., Никонов Е.Л., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней. РМЖ. 2010; 28: 1742-1748.
18. Пальгова Л.К. Генетические факторы патогенеза НАЖБП: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения? Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2014; 1: 18-23.
19. Погребниченко И.В. Эффективное использование печени мультиорганного донора для трансплантации. Дисс. ...канд. мед. наук. М. 2014; 143 с.
20. Поливанов В.А. Фармакоэкономический анализ терапии алкогольной болезни печени в стадии стеатоза и гепатита препаратами Эссливер Форте и Эссенциале Форте Н. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2009; 1: 7-11.
21. Сас Е.И., Блинов Д.В., Зимовина У.В. Характеристика пациентов, получающих лечение эссенциальными фосфолипидами в условиях реальной клинической практики. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2015; 1: 9-17.
22. Черкашина Е.А., Петренко Л.В., Евстигнеева А.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение. Ульяновский медико-биологический журнал. 2014; 1: 35-47.
23. Яковлева Т.В. Выступление на 7-м Всероссийском Съезде трансплантологов. 28-30 мая 2014 г.
24. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. J Hepatology. 2015; 62: 47-64.
25. Chagas A.L., Kikuchi L.O.O., Oliveira C.P.M.S. et al. Does hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis exist in cirrhotic and non-cirrhotic patients? Braz. J. Med. Biol. Res. 2009; 42 (10): 958-962.
26. Charlton M.R., Burns J.M., Pedersen R.A., Watt K.D., Heimbach

J.K., Dierkhising R.A. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011; 141: 1249-1253.

27. de Marco R., Locatelli F., Zoppini G., Verlato G., Bonora E., Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. *The Verona Diabetes Study. Diabetes Care*. 1999; 22: 756-761.

28. Drapkina O., Evsyutina Y., Ivashkin V. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Russian Federation: the open, multicenter, prospective study, DIREG 1. *American Journal of Clinical Medicine Research*. 2015; 3 (2): 31-36.

29. Ekstedt M., Franzen L.E., Mathiesen U.L., Thorelius L., Holmqvist M., Bodemar G. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006; 44: 865-873.

30. Ekstedt M., Hagstrom H., Nasr P., Fredrickson M., Stal P., Kechagias S. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015.

31. Eurotransplant Annual Report 2014. Eurotransplant International Foundation. 2014; 160 p.

32. Gomaa A.I., Khan S.A., Toledano M.B. et al. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *Wld J. Gastroenterol*. 2008; 14 (27): 4300-4308.

33. Mishra A., Younossi Z.M. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2012; 2: 135-144;

34. Pacana T., Fuchs M. The cardiovascular link to nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2012; 16: 599-613.

35. Shariff M.I.F., Cox I.J., Gomaa A.I. et al. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis and therapeutics. *Exp. Rev. Gastroenterol*. 2009; 3 (4): 353-367.

36. Takuma Y., Nouse K. Nonalcoholic steatohepatitis associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review. *Wld J. Gastroenterol*. 2010; 16 (12): 1436-1441.

37. Tapper E., Sengupta N., Hunink M., Afdhal N.H., Lai M. Cost-Effective Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With NAFLD Fibrosis Score and Vibration Controlled Transient Elastography. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110: 1298-1304.

38. Waly Raphael S., Yangde Z., Yuxiang C. Hepatocellular carcinoma: focus on different aspects of management. *ISRN Oncol*. 2012; 1-12.

39. Welsh J.A., Karpen S., Vos M.B. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *J Pediatrics*. 2013; 162 (3): 496-500.

40. Yang J.D., Roberts L.R. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Infect. Dis. Clin. North. Am*. 2010; 24 (4): 899-919.

41. Younossi Z.M., Henry L. Economic and Quality-of-Life Implications of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *PharmacoEconomics*. 2015; DOI 10.1007/s40273-015-0316-5.

42. Younossi Z.M., Otgonsuren M., Henry L., Venkatesan C., Mishra A., Erario M., Hunt S. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Hepatocellular Carcinoma (HCC) in the United States from 2004-2009. *Hepatology*. 2015 Aug 14. DOI: 10.1002/hep.28123.

43. Zhang E., Wartelle-Bladou C., Lepanto L., Laclaine J., Cloutier G., Tang A. Cost-utility analysis of nonalcoholic steatohepatitis screening. *Eur Radiol*. 2015; DOI 10.1007/s00330-015-3731-2.

## References:

1. Babak O.Ya., Kolesnikova E.V., Dubrov K.Yu. *Ukrainskii terapeuticheskii zhurnal*. 2011; 1: 5.

2. Babak O.Ya., Kolesnikova E.V., Shut' I.V., Kurinnaya E.G., Sytnik K.A. *Gastroenterologiya*. 2013; 47 (1): 54-59.

3. Bazin I.S., Omel'yanovskii V.V., Avksent'eva M.V. *Meditsinskii tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2010; 2: 22-27.

4. Blinov D.V., Zimovina U.V., Ushakova T.I. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2015; 1: 31-38.

5. Vikulov G.Kh. *Farmateka*. 2011; 5: 21-26.

6. Got'e S.V., Moisyuk Ya.G., Khomyakov S.M. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2014; 2: 5-23.

7. Got'e S.V., Moisyuk Ya.G., Khomyakov S.M. *Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov*. 2015; 2: 7-22.

8. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. *RZhGGK*. 2014; 4: 32-38.

9. Drapkina O.M., Smirin V.I., Ivashkin V.T. *Lechashchii vrach*. 2010; 5 (5): 57-61.

10. Ignat'eva V.I., Avksent'eva M.V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2014; 3: 3-11 / *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*.

11. Kucheryavyy Yu.A., Stukova N.Yu., Akhtaeva M.L. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2012; 5: 3-11.

12. Lipatova L.V. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2010; 3: 20-27.

13. Makarov I.O., Borovkova E.I., Kazakov R.D. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2012; 4: 18-21.

14. Makarov I.O., Pavlov Ch.S., Shemanaeva T.V., Voevodin S.M., Muravei A.Yu. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2013; 1: 22-25.

15. Proceedings of the meeting the Minister of Health of the Russian Federation V. Skvortsova with members of the Federation Council Committee on Social Policy. 03/24/2015. *Remedium [Materialy vstrechi ministra zdravookhraneniya RF V. Skvortsovoi s chlenami komiteta Soveta Federatsii RF po sotsial'noi politike. 24.03.2015. Remedium (In Russian)]*. <http://remedium.ru/news/detail.php?ID=65259>. Accessed 26.06.2015.

16. Odina M.M., Bazilevich S.N., Dyskin D.E., Prokudin M.Yu. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2010; 3: 45-50.

17. Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Bulichenko M.A., Vorob'ev A.V., Nikonov E.L., Ivashkin V.T. *RMJ*. 2010; 28: 1742-1748

18. Pal'gova L.K. *Consilium medicum. Gastroenterologiya*. 2014; 1: 18-23.

19. Pogrebnihenko I.V. Effective use of multiorgan donor liver transplantation. PhD. Diss. [*Effektivnoe ispol'zovanie pecheni mul'tiorganogo donora dlya transplantatsii. Diss. ...kand. med. Nauk (in Russian)*]. Moscow. 2014; 143 s.

20. Polivanov V.A. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2009; 1: 7-11.

21. Sas E.I., Blinov D.V., Zimovina U.V. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2015; 1: 9-17.

22. Cherkashina E.A., Petrenko L.V., Evstigneeva A.Yu. *Ul'yanovskii mediko-biologicheskii zhurnal*. 2014; 1: 35-47.

23. Yakovleva T.V. Speech at the 7th All-Russian Congress of Transplantation. [*Vystuplenie na 7-m Vserossiiskom S'ezde transplantologov (in Russian)*]. 28-30 May 2014.

24. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatology*. 2015; 62: 47-64.

25. Chagas A.L., Kikuchi L.O.O., Oliveira C.P.M.S. et al. Does hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis exist in cirrhotic and non-cirrhotic patients? *Braz. J. Med. Biol. Res*. 2009; 42 (10): 958-962.

26. Charlton M.R., Burns J.M., Pedersen R.A., Watt K.D., Heimbach J.K., Dierkhising R.A. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011; 141: 1249-1253.

27. de Marco R., Locatelli F., Zoppini G., Verlato G., Bonora E., Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. *The Verona Diabetes Study. Diabetes Care*. 1999; 22: 756-761.

28. Drapkina O., Evsyutina Y., Ivashkin V. Prevalence of non-alco-

holic fatty liver disease in the Russian Federation: the open, multi-center, prospective study, DIREG 1. *American Journal of Clinical Medicine Research*. 2015; 3 (2): 31-36.

29. Ekstedt M., Franzen L.E., Mathiesen U.L., Thorelius L., Holmqvist M., Bodemar G. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006; 44: 865-873.

30. Ekstedt M., Hagstrom H., Nasr P., Fredrickson M., Stal P., Kechagias S. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015.

31. Eurotransplant Annual Report 2014. Eurotransplant International Foundation. 2014; 160 p.

32. Goma A.I., Khan S.A., Toledano M.B. et al. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J. Gastroenterol*. 2008; 14 (27): 4300-4308.

33. Mishra A., Younossi Z.M. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2012; 2: 135-144;

34. Pacana T., Fuchs M. The cardiovascular link to nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis*. 2012; 16: 599-613.

35. Shariff M.I.F., Cox I.J., Goma A.I. et al. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis and therapeutics. *Exp. Rev. Gastroenterol*. 2009; 3 (4): 353-367.

36. Takuma Y., Nouse K. Nonalcoholic steatohepatitis associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review. *World J. Gastroenterol*. 2010; 16 (12): 1436-1441.

37. Tapper E., Sengupta N., Hunink M., Afdhal N.H., Lai M. Cost-Effective Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With NAFLD Fibrosis Score and Vibration Controlled Transient Elastography. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110: 1298-1304.

38. Waly Raphael S., Yangde Z., Yuxiang C. Hepatocellular carcinoma: focus on different aspects of management. *ISRN Oncol*. 2012; 1-12.

39. Welsh J.A., Karpen S., Vos M.B. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *J Pediatrics*. 2013; 162 (3): 496-500.

40. Yang J.D., Roberts L.R. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2010; 24 (4): 899-919.

41. Younossi Z.M., Henry L. Economic and Quality-of-Life Implications of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Pharmacoeconomics*. 2015; DOI 10.1007/s40273-015-0316-5.

42. Younossi Z.M., Otgonsuren M., Henry L., Venkatesan C., Mishra A., Erario M., Hunt S. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Hepatocellular Carcinoma (HCC) in the United States from 2004-2009. *Hepatology*. 2015 Aug 14. DOI: 10.1002/hep.28123.

43. Zhang E., Wartelle-Bladou C., Lepanto L., Laclaine J., Cloutier G., Tang A. Cost-utility analysis of nonalcoholic steatohepatitis screening. *Eur Radiol*. 2015; DOI 10.1007/s00330-015-3731-2.

#### Сведения об авторе:

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова». Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: blinov2010@gmail.com.

#### About the author:

Blinov Dmitry Vladislavovich – MD, PhD, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU). Address: Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997, Russia. E-mail: blinov2010@gmail.com.