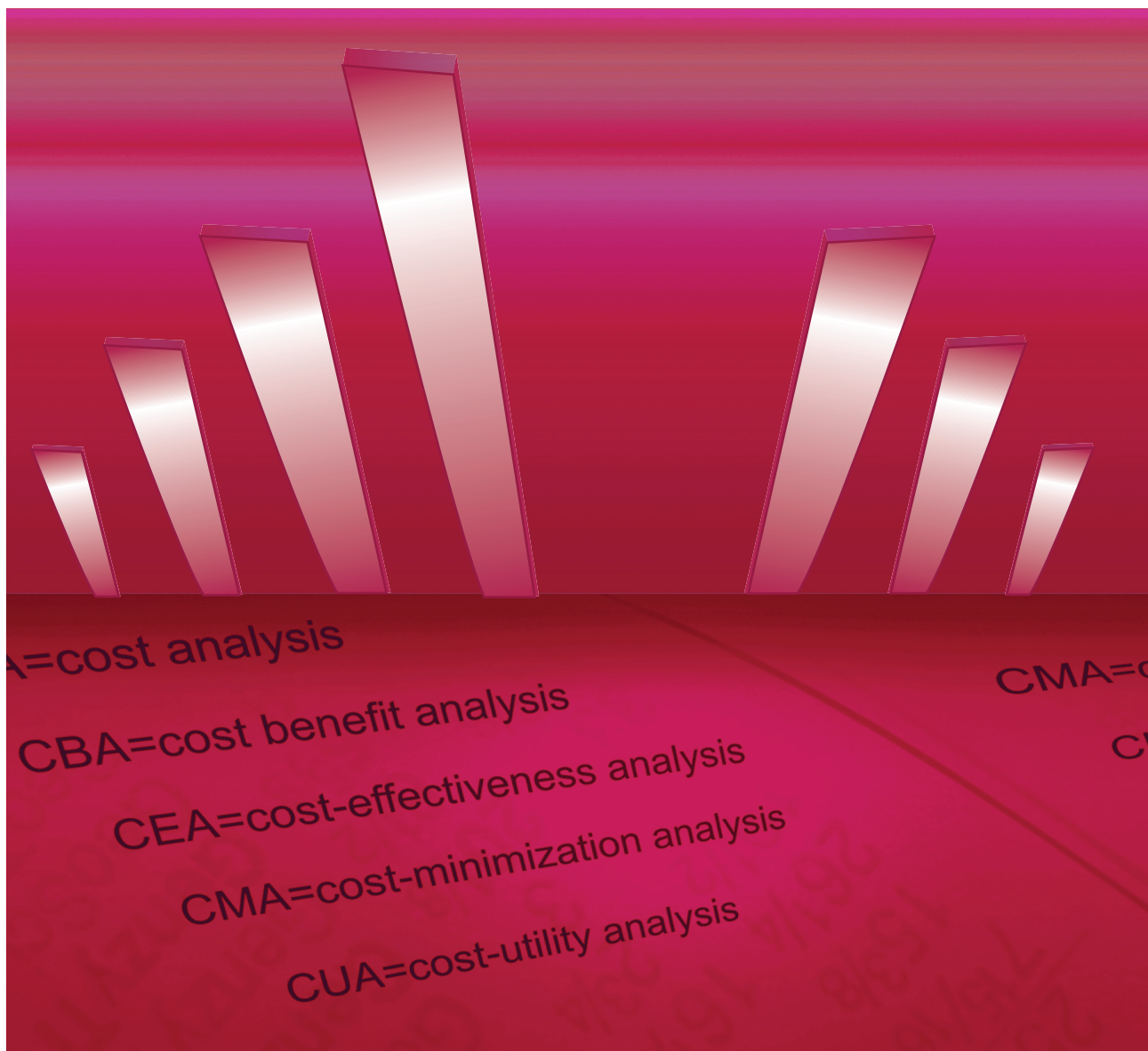


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2016 Vol. 9 No2

www.pharmacoeconomics.ru

- Стоимость лечения метастатического колоректального рака во второй и последующих линиях терапии с использованием таргетных препаратов
- Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Новосибирске (Сибирский федеральный округ): региональные данные открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2

№2

Том 9

2016

Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Новосибирске (Сибирский федеральный округ): региональные данные открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2

Цуканов В. В.¹, Юркина А. С.², Ушакова Т. А.³, Блинов Д. В.⁴

¹ ФГБНУ НИИ медицинских проблем Севера, г. Красноярск

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва

³ ООО «КМ Практика», Москва

⁴ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является важной медицинской и социальной проблемой. По существу, ее можно отнести к проблемам междисциплинарным, поскольку она включает в себя вопросы, связанные с инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом, дислипидемией. Ввиду стертой клинической манифестации неалкогольная жировая болезнь печени нередко диагностируется на поздних стадиях болезни — фиброза и цирроза печени. Недостаток эпидемиологических данных по России определил необходимость крупного исследования по изучению распространенности НАЖБП в РФ. Исследование DIREG 2 стало самым масштабным эпидемиологическим исследованием по данной тематике, которое координировалось ведущими специалистами в партнерстве с Санофи Россия. **Цель исследования** состояла в оценке распространенности НАЖБП среди пациентов поликлинического звена гастроэнтерологами и терапевтами. Важно также сопоставить данные по распространенности НАЖБП в Новосибирске (Сибирский федеральный округ) с результатами DIREG 2 по России. **Материалы и методы.** Эпидемиологическое, наблюдательное, кросс-секционное, мультицентровое исследование распространенности НАЖБП у амбулаторных пациентов в РФ. Всего в соответствии с критериями включения/исключения в исследование были включены 50145 пациентов, 3220 — пациентов в Новосибирске). Исследователями были квалифицированные специалисты (терапевты, гастроэнтерологи), ведущие амбулаторный прием. Эпидемиологические данные были получены в ходе двух рутинных визитов пациентов в исследовательские центры. **Результаты.** Доля пациентов с выявленным диагнозом НАЖБП, первично или повторно обратившихся в амбулаторные ЛПУ вне зависимости от причины обращения, включая пациентов с подозрением на диагноз НАЖБП, составила 37,3% по России в целом и 56,9% в Новосибирске (Сибирский федеральный округ). **Заключение.** Распространенность НАЖБП у амбулаторных пациентов в России увеличилась. Высокая распространенность НАЖБП была зарегистрирована у первичных или повторно обратившихся в амбулаторные ЛПУ пациентов вне зависимости от причины обращения.

Ключевые слова

DIREG 2, эпидемиология, НАЖБП, неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ, неалкогольный стеатогепатит, распространенность

Статья поступила: 18.02.2016 г.; в доработанном виде: 15.04.2016 г.; принята к печати: 17.06.2016 г.

Для цитирования

Цуканов В. В., Юркина А. С., Ушакова Т. А., Блинов Д. В. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Новосибирске (Сибирский федеральный округ): региональные данные открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 2: 17-27.

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN NOVOSIBIRSK (SIBERIAN FEDERAL DISTRICT): REGIONAL DATA OF OPEN MULTICENTER PROSPECTIVE STUDY DIREG 2Tsukanov V. V.¹, Yurkina A. S.², Ushakova T. A.³, Blinov D. V.⁴¹ Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk² First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation³ LLC «KM Practice», Moscow⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow**Summary**

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is an important medical and social problem. Essentially, it can be attributed to the problems of interdisciplinary, since it involves issues related to insulin resistance, metabolic syndrome, dyslipidemia. Due to erased clinical manifestation of nonalcoholic fatty liver disease often is diagnosed at late stages of the disease — fibrosis and cirrhosis. The lack of epidemiological data in Russia has identified the need for a larger study to research the prevalence of NAFLD in the Russian Federation. DIREG 2 was the most extensive epidemiological study on the subject, which is coordinated by the leading experts in partnership with Sanofi Russia. Objective: to estimate the prevalence of NAFLD within the general practitioner's and gastroenterologist's patient flow. It is important to know current prevalence of NAFLD in Novosibirsk (Siberian Federal district) and to compare with DIREG 2 results. Materials and methods. Epidemiologic, observational, multicenter study assessing the prevalence of NAFLD among patients outpatient practice. A total of 50145 patients (3220 in Novosibirsk) including those suspected of having NAFLD criteria were enrolled in the Program. The investigators were qualified doctors (GPs \ therapist's \ gastroenterologists), providing outpatient care for the population. The epidemiological data were obtained, recorded during two routine patient visits to investigating centers. Study results. Percentage of patients with revealed NAFLD within the patient flow primary or consistently coming to selected doctors for any reason including those suspected of having NAFLD was 37.3% in Russia vs 56.9% in Novosibirsk (Siberian Federal district). Conclusion. Prevalence of NAFLD among patient flow of doctors in Russia is quite high. It has been revealed a high prevalence of NANCFLD within the patient flow primary or consistently coming to selected by doctors for any reason.

Key words

DIREG 2, epidemiology, NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease, NASH, non-alcoholic steatohepatitis, prevalence.

Received: 18.02.2016; **in the revised form:** 15.04.2016; **accepted:** 17.06.2016.**For citation**

Tsukanov V. V., Yurkina A. S., Ushakova T. A., Blinov D. V. Epidemiological Features of Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Novosibirsk (Siberian Federal District): Regional Data of Open Multicenter Prospective Study DIREG 2. FARMACOECONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 2: 17-27 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moskva, Russia, 119991.

E-mail address: yurkinaalina@gmail.com (Yurkina A. S.).

Введение

По данным ВОЗ, за последние 20 лет во всем мире наблюдается отчетливая тенденция к росту числа заболеваний печени. Среди них неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — самое распространенное хроническое заболевание печени, характеризующееся патологическим накоплением жира и включающее в себя спектр клинко-морфологических понятий: стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени [25].

История изучения НАЖБП берет начало еще в XIX веке. В клинической практике использовались термины «диабетический гепатоз», «жировой гепатоз», которые описывали гистологические изменения печени у пациентов, страдающих метаболическим синдромом. Так, в 1884 г. немецкий клиницист и патолог F.T. von Frerichs впервые описал изменения, происходящие в печени у больных «сахарной болезнью» [53]. В 1957 г. Н. Thaler исследовал патологию печени при сахарном диабете, которую охарактеризовал как «стеатоз с воспалительной реакцией» [27]. В 1952 г. S. Zelman описал изменения печени у пациентов с ожирением [55], а в 1958 г. J. Westwater и D. Fainer подтвердили, что у многих пациентов с ожирением выявляются отклонения печеночных тестов и морфологические изменения, уменьшающиеся

после снижения веса [54]. И спустя 20 лет, в 1980 г., J. Ludwig впервые сформулировал термин «неалкогольный стеатогепатит», наблюдая характер изменений биоптатов печени у пациентов с ожирением и сахарным диабетом. Он выделил НАСГ как самостоятельное заболевание и обозначил его основные диагностические критерии: признаки жировой дистрофии печени с лобулярным гепатитом и отсутствие употребления алкоголя в анамнезе [43].

На сегодняшний день все также важным отличительным критерием НАЖБП от алкогольной болезни печени служит отсутствие употребления пациентами алкоголя в гепатотоксических дозах, то есть более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г — для женщин [8]. Но проблема правильной постановки диагноза до сих пор существует, и в настоящее время в МКБ-10 отсутствует единый код НАЖБП, в полной мере отражающий полноту диагноза, равно как и общепринятые российские стандарты диагностики и терапии этого заболевания. В 2015 г. ведущими профессиональными ассоциациями сформированы клинические рекомендации по НАЖБП для гастроэнтерологов и терапевтов [5,14], но единый системный подход еще не выработан. Определенно, это связано с тем, что НАЖБП является сложным много-

факторным процессом, и поэтому до сих пор не существует консенсуса в отношении механизма развития заболевания.

В 1998 г. С.Р. Day и O.F. James для объяснения патогенеза НАЖБП предложили гипотезу «двух ударов», которая считается актуальной и по сей день. На первом этапе происходит избыточное накопление липидов в гепатоцитах, что приводит к развитию стеатоза печени и является «первым ударом». На втором этапе, на фоне существующего стеатоза, происходит реакция окисления свободных жирных кислот с образованием продуктов перекисного окисления липидов и реактивных форм кислорода — оксидативный стресс («второй удар»), что приводит к повреждению клеток печени и развитию фиброза. Среди множества механизмов, которые могут способствовать развитию стеатоза печени, большинство исследователей выделяют первичные факторы, такие как инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, дислипидемия, изменение профиля гормонов, регулирующих жировой обмен (лептин, адипонектин и др.), что делает НАЖБП одним из компонентов метаболического синдрома, ожирения, сахарного диабета [10]. В случаях развития НАЖБП при заболеваниях различной этиологии, не связанных с инсулинорезистентностью, ее принято называть вторичной. Она может индуцироваться внешними воздействиями и развиваться на фоне приема ряда медикаментов (амиодарон, метотрексат, тамоксифен, ГК, синтетические эстрогены, тетрациклин, НПВП (ацетилсалициловая кислота, нимесулид, ибупрофен) и т.д.), при быстром уменьшении массы тела (более 1,6 кг в неделю), при длительном парентеральном питании, при синдроме мальабсорбции, при врожденных аномалиях обмена (болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз) и т.д. [4,16,17,20,21].

Актуальность проблемы НАЖБП в мировом медицинском сообществе прогрессивно увеличивается. Об этом свидетельствует возрастающее число работ, посвященных данной тематике. Согласно популяционным исследованиям последних 10-20 лет распространенность неалкогольного стеатоза печени у жителей экономически развитых стран мира составляет в среднем 20-35% [33,41]. Причем среди азиатов стеатоз выявляли в 14-16% случаев, у афроамериканцев и европейцев — в 31-33%, максимальное значение распространенности стеатоза регистрировалось среди латиноамериканцев — 45%, такую разрозненность данных автор объясняет различным распределением висцерального ожирения [34]. Долгое время из-за отсутствия эпидемиологических данных нельзя было полностью оценить картину заболеваемости в России, но в 2007 г., в ходе крупного клинико-эпидемиологического исследования DIREG 1, была оценена распространенность НАЖБП среди амбулаторных пациентов, обратившихся к терапевтам поликлиник, которая составила 27% [6,32]. Спустя семь лет ведущие профессиональные ассоциации в партнерстве с компанией Санофи Россия реализовали самое масштабное в мире эпидемиологическое исследование распространенности неалкогольной жировой болезни печени DIREG 2 с участием более 50000 пациентов амбулаторных ЛПУ. Общая распространенность НАЖБП по России составила 37,3%, что приблизило Россию к средним показателям распространенности среди других европейских стран [12,37,38]. Представляет большой научный и практический интерес оценка распространенности НАЖБП у пациентов, обращающихся к специалистам амбулаторного звена в Сибирском федеральном округе РФ и сравнение результатов с данными по России для понимания региональных особенностей структуры заболеваемости НАЖБП.

Цель исследования — оценить распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди пациентов амбулаторных ЛПУ. Также в рамках исследования оценивалась распространенность факторов риска НАЖБП и определялась оценка их значимости по частоте встречаемости среди различных возрастных подгрупп. Кроме того, в ходе исследования анализировалось

соотношение количества случаев нецирротической стадии заболевания (неалкогольный стеатоз и стеатогепатит) и цирроза печени. Полученные данные скринированной популяции пациентов г. Новосибирск Сибирского федерального округа сравнивались с данными по Российской Федерации.

Материалы и методы

Работа проводилась в рамках эпидемиологического открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2 по изучению распространенности НАЖБП и определению факторов риска развития заболевания среди пациентов амбулаторно-поликлинической практики.

В исследовании принимали участие пациенты г. Новосибирск Сибирского федерального округа, отвечающие критериям включения/невключения. В ходе исследования были получены данные, регистрируемые во время двух рутинных визитов пациентов в амбулаторные лечебно-профилактические учреждения. Визит 1 включал в себя обработку основных данных о пациенте: проводился сбор анамнеза и регистрация жалоб, а также физикальный осмотр и лабораторно-инструментальные исследования, такие как определение маркеров гепатитов В и С, печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), липидного спектра крови: триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), уровня глюкозы, а также ультразвуковое исследование гепатобилиарной зоны, поджелудочной железы и селезенки. Во время Визита 2 проводился сбор дополнительных данных о заболевании у пациентов с подозрением на НАЖБП: повторялись биохимические тесты при наличии какого-либо отклонения на первичном приеме, или, при необходимости, дополнялись исследованием уровня щелочной фосфатазы, билирубина, альбумина, гамма-глобулина, сывороточного железа. Также Визит 2 включал оценку режима приема алкоголя в случае каких-либо изменений его приема. Длительность наблюдения за пациентами между визитами составляла приблизительно один месяц.

К группе с подозрением на НАЖБП относили пациентов, у которых на 1-м визите выявляли хотя бы один из известных факторов риска или признаков НАЖБП:

1. Любые фенотипические признаки хронического заболевания печени (печеночные стигматы): гепатомегалия, телеангиоэктазии, иктеричность склер, эритема ладоней, «хлопающий» («порхающий») тремор и т.д.;
2. Отклонения биохимических показателей крови, характеризующих повреждение печени, таких как: печеночные трансаминазы, гамма-глутаминтранспептидаза, уровень протромбинового времени, триглицеридов и т.д.;
3. Патологические изменения в структуре паренхимы печени, признаки расширения воротной и селезеночной вен, по данным УЗИ.

Если у пациента при физикальном осмотре выявляли наличие хотя бы двух фенотипических признаков хронического заболевания печени, таких как телеангиоэктазии, иктеричность склер, гепатомегалия, пальмарная эритема и т.д., а по данным УЗИ регистрировали неоднородную структуру печени и диаметр воротной вены более 12 мм, то его относили в группу с подозрением на цирроз печени.

К группе неалкогольного стеатоза (НАС) отнесли всех пациентов, у которых был исключен диагноз цирроза печени, и не отмечалось повышения активности трансаминаз или других печеночных показателей ни на одном из визитов (не подтверждаются данными двух последовательных лабораторных анализов с интервалом 1 мес.), а также имелись признаки стеатоза печени, по данным УЗИ. Если помимо ультразвуковых признаков стеатоза у па-

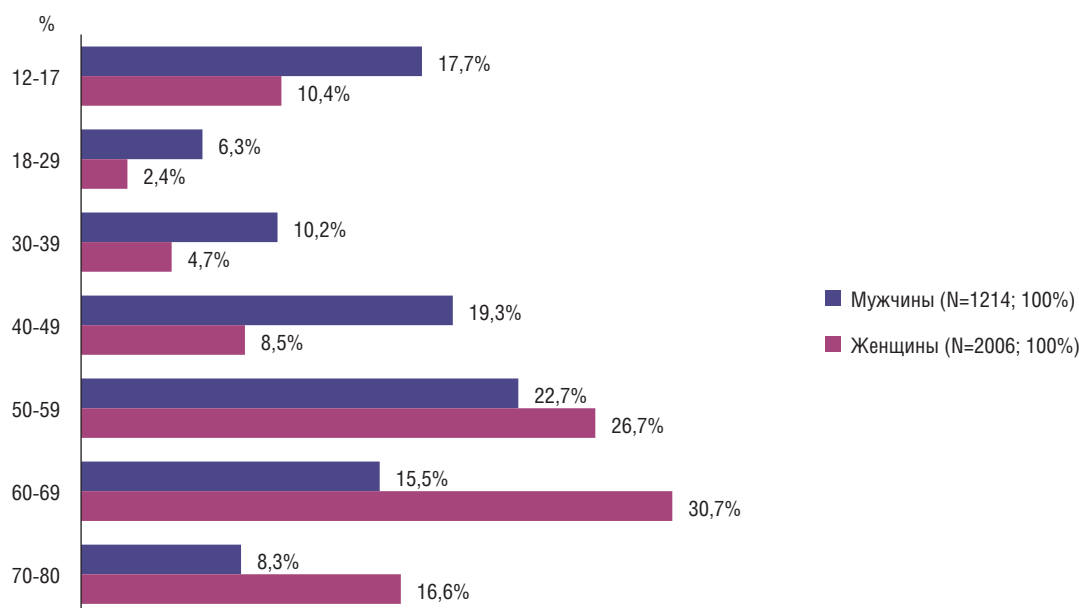


Рисунок 1. Распределение пациентов DIREG 2 по полу и возрасту в г. Новосибирск (%).

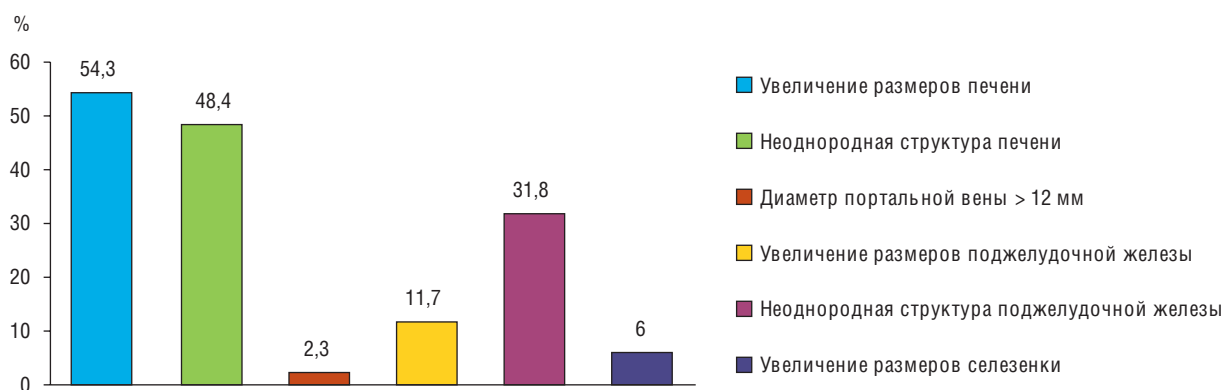


Рисунок 2. Результаты УЗИ печени, поджелудочной железы и селезенки при включении в исследование DIREG 2 в г. Новосибирск (%).

циентов отмечали повышение активности АЛТ/АСТ и/или ГГТ более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы во время двух визитов, то их относили в группу неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Группы пациентов с НАСГ и НАС составили группу с неалкогольной формой нецирротической жировой болезни печени (НАНЦЖБП).

В случае подозрения на наличие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) пациентам назначалась компьютерная томография и чрескожная биопсия печени вне рамок настоящего исследования.

Все применяемые статистические методы носили описательный характер. Уровень статистической значимости исследования составлял 5% (или 0,05). Выбор статистического критерия оценки зависел от вида распределения данных и выполнения условия равенства дисперсий. Анализ нормально распределенных величин проводили с помощью параметрических методов (дисперсионный анализ, t-критерий Стьюдента), в остальных случаях использовали непараметрические методы (Критерий Вилкоксона-Манна-Уитни). Сравнительный анализ качественных переменных проводили с помощью критерия Хи-квадрат и точного двустороннего критерия Фишера. Для описания количественных признаков представлены средние значения и стандартные ошибки среднего, стандартные отклонения, медиана, 25%-е и 75%-е квартили. Статистический анализ проведен в стандартном пакете статистических программ SAS 9.3 (SAS Institute Inc, США).

Результаты

Исследователями являлись 66 квалифицированных врачей, которые обеспечивают амбулаторное обслуживание населения (42 терапевта, 15 гастроэнтерологов и 9 педиатров). В исследование были включены 3220 пациентов, из них 1214 мужчин, средний возраст которых составил $44,8 \pm 18,8$ лет, и 2006 женщин со средним возрастом $54,4 \pm 17,8$ лет. В возрастной структуре мужчин преобладала группа 50-59 лет (22,7%), а в возрастной структуре женщин преобладала группа 60-69 лет (30,7%). Стоит заметить, что в возрастной категории до 50 лет преобладали мужчины, а начиная с пятидесятилетнего возраста, зарегистрировано преобладание женщин (см. рис. 1). Большинство пациентов на момент исследования имели постоянное место работы — 42,4% исследуемых. В меньшей пропорции участие приняли пенсионеры — 39,9%, студенты и школьники — 14,4% и всего лишь 3,2% исследуемых пациентов на момент включения в исследование не имели определенного места работы.

Среди всех пациентов, включенных в исследование, НАЖБП была диагностирована более чем у половины (55,2%), или у 1776 из 3220 пациентов. По данным УЗИ, чаще визуализировалось увеличение размеров печени — в 54,3%, неоднородная структура печени — в 48,4% случаев, неоднородная структура поджелудочной железы — в 31,8% (см. рис. 2).

По результатам УЗИ, в Новосибирске регистрировалась достоверно более высокая, по сравнению с данными по России, доля стеатоза печени: данную патологию имели 56,9% исследуемых

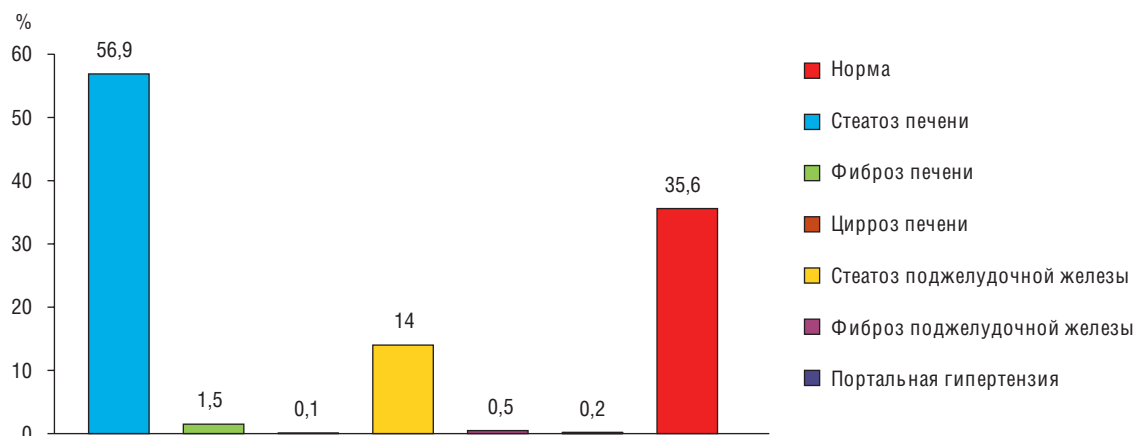


Рисунок 3. Патология печени, поджелудочной железы и селезенки, выявленная на УЗИ при включении в исследование DIREG 2 в г. Новосибирск (%).

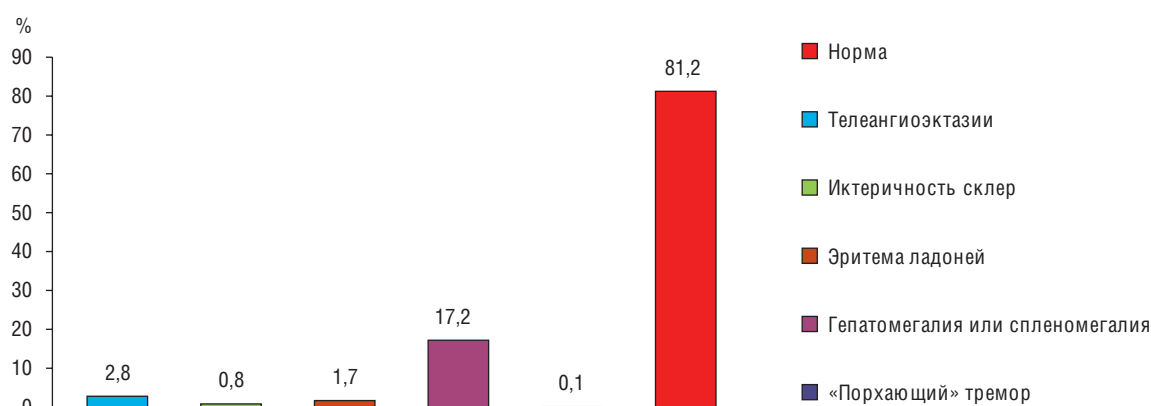


Рисунок 4. Наличие печеночных стигмат при физикальном обследовании пациентов в рамках исследования DIREG 2 в г. Новосибирск (%).

пациентов в Сибирском федеральном округе (см. рис. 3), в то время как в целом по России диагностированный на УЗИ стеатоз имели 38,6% пациентов, принимавших участие в DIREG 2. Нормальные данные УЗИ были зарегистрированы у 35,6% пациентов г. Новосибирск Сибирского федерального округа, хотя в целом по России этот показатель не превысил одной пятой исследуемых в рамках DIREG 2 пациентов и составил 19,2%.

При физикальном обследовании внешние признаки хронического заболевания печени (печеночные стигматы) не были выявлены у 81,2% пациентов. Лишь в редких случаях удавалось обнаружить некоторые печеночные стигматы, такие как телеангиоэктазии — у 2,8% исследуемых пациентов, ладонную эритему — 1,7% и желтушность склер, определяющуюся лишь у 0,8% участников исследования. Затем в ходе рутинного обследования были оценены размеры печени. При перкуссии и пальпации врачи чаще всего обнаруживали гепатомегалию или спленомегалию — у 17,2% пациентов (см. рис. 4). Полученные нами данные сопоставимы с результатами DIREG 2 в целом по России, где у 80% пациентов не были выявлены фенотипические признаки заболеваний печени, а гепатомегалия или спленомегалия определялись лишь у 15,7% пациентов. Таким образом, наши данные подтверждают понимание печени в качестве «молчаливого органа», заболевания которого часто протекают практически бессимптомно.

Интерес представляло определение сопутствующих заболеваний, которые регистрировались у обследуемых пациентов на 2-м визите. Лидером по распространенности стала гипертония, которую имели 57,6% участников исследования DIREG 2 в Новосибирске. Это неудивительно, ведь многократно, в ходе различных работ, была доказана тесная взаимосвязь между наличием НАЖБП

и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий [36,51]. Далее результаты были предоставлены в следующей ранжированной последовательности: высокий уровень холестерина — 53,4%; ожирение — 52,7%; гипертриглицеридемия — 41,2%; метаболический синдром — 24,7%; сахарный диабет — 23,2%; климактерический синдром у женщин — 18,9%; сердечно-сосудистые заболевания, кроме гипертонии — 15,3% (см. рис. 5). В Новосибирске достоверно чаще, чем в общероссийской популяции пациентов исследования DIREG 2, зарегистрирована только гипертриглицеридемия.

Наличие факторов риска НАЖБП зарегистрировано у 95,7% пациентов. Самым распространенным из них стало абдоминальное ожирение, которое в соответствии с измерениями ОТ и рекомендациями IDF (2005) было диагностировано у 74,3% пациентов в Новосибирске, что достоверно выше по сравнению с общей популяцией пациентов DIREG 2 ($p < 0,001$) [12]. Достоверно выше ($p < 0,05$) была доля женщин в возрасте 45-55 лет и повышенный индекс массы тела ($ИМТ \geq 27 \text{ кг/м}^2$). Высокая распространенность $ИМТ \geq 27 \text{ кг/м}^2$ отмечена в популяции Новосибирска — 66,4% пациентов. Более 50% пациентов имели избыточный вес или страдали ожирением. Гиперлипидемия проявлялась в 61,8% случаев. Распространенность СД 2-го типа также была не очень высокой в исследованной популяции амбулаторных пациентов Новосибирска и составила 23,2% (см. рис. 6).

Соотношение цирротических и нецирротических неалкогольных заболеваний печени в изучаемой скринированной популяции составило 1:32,3 (3,09%), а соотношение НАСГ и НАС было 1:4,42 (18,4 и 81,6% соответственно (см. табл. 1).

Основная тенденция у исследуемых женщин в г. Новосибирск заключалась в увеличении распространенности НАНЦЖБП

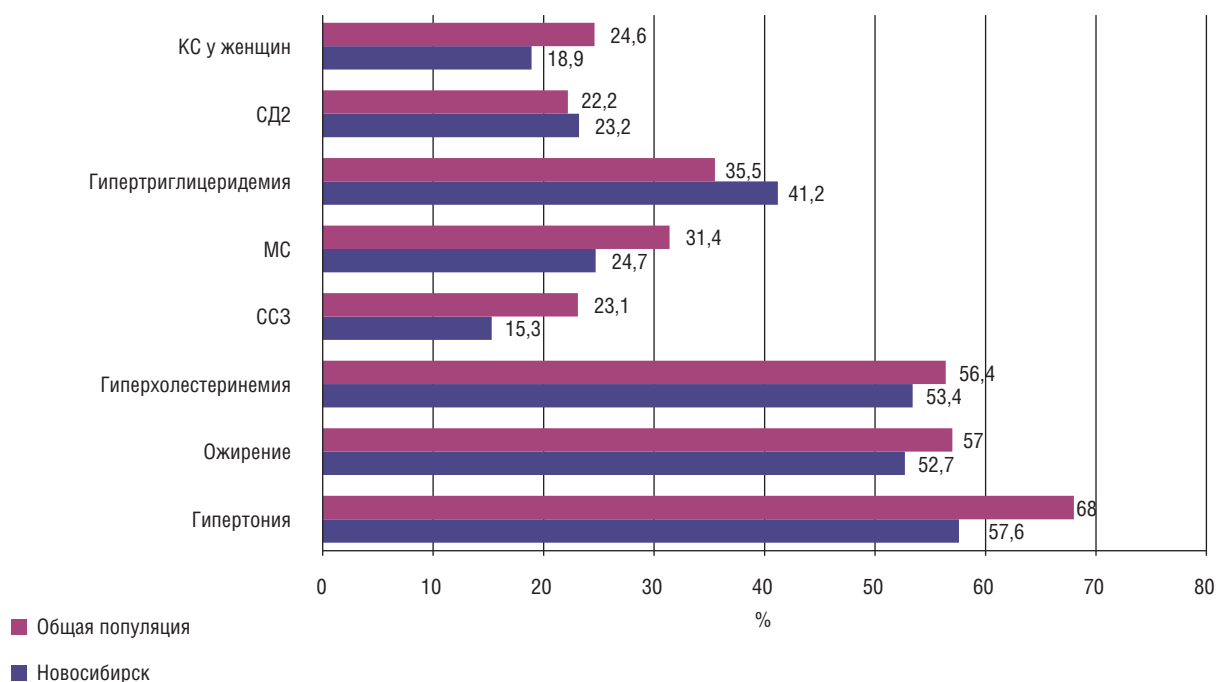


Рисунок 5. Распространенность сопутствующих заболеваний среди исследуемых пациентов DIREG 2 в г. Новосибирск в сравнении с пациентами DIREG 2 (%)

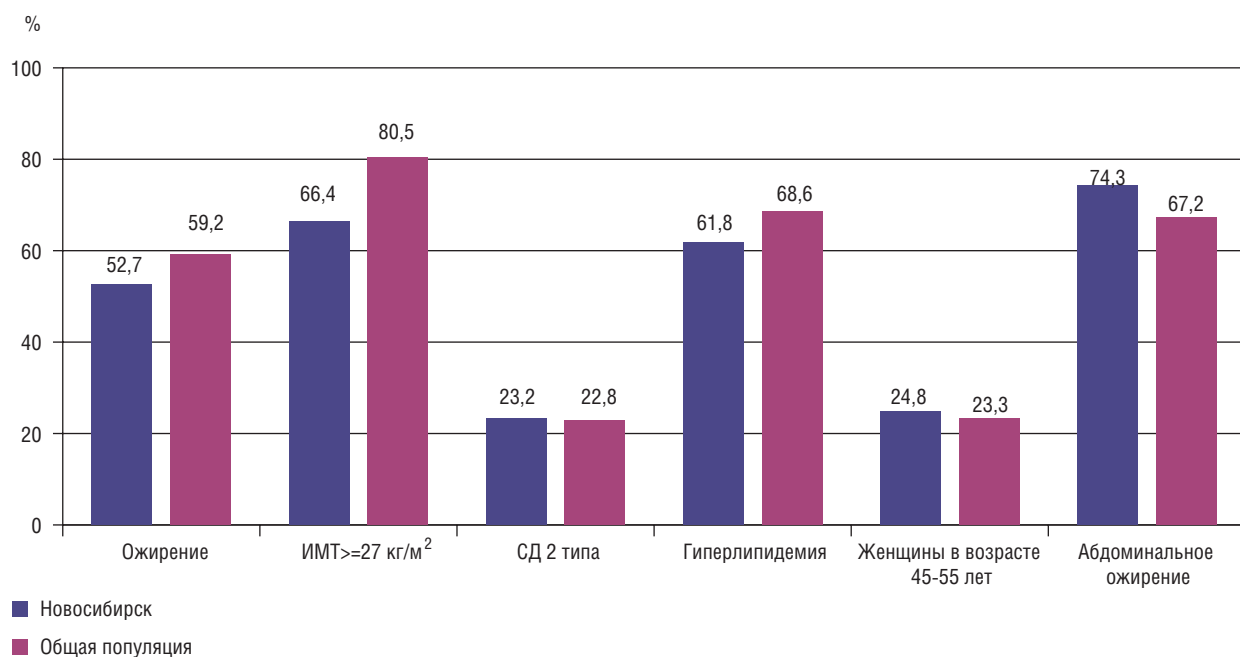


Рисунок 6. Распространенность факторов риска НАЖБП в г. Новосибирск в сравнении с участниками DIREG 2 по всей России (%)

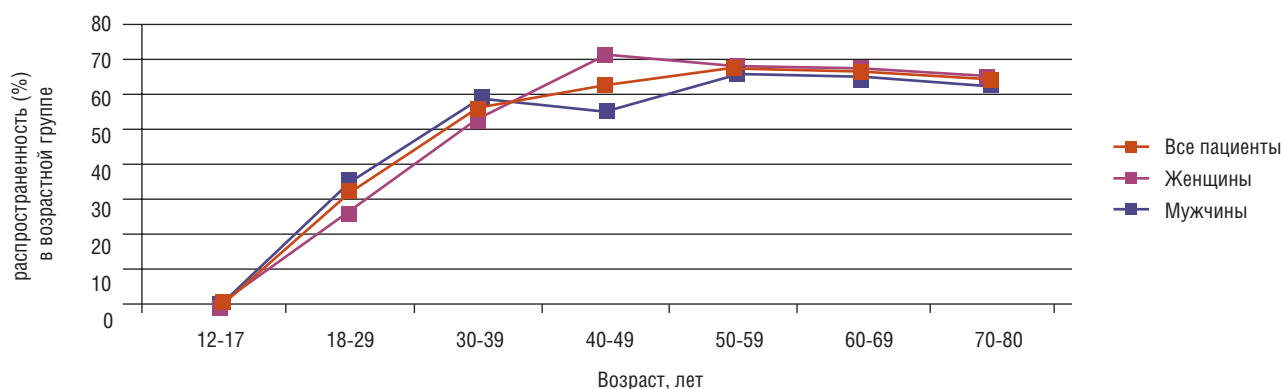


Рисунок 7. Распространенность нецирротических форм НАЖБП в популяционных группах пациентов исследования DIREG 2 в г. Новосибирск (%)

Все пациенты, возраст (лет)								
Стадия НАЖБП	12-17	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-80	Total
НАС	0,2	23,2	37,4	48,0	54,0	57,6	55,8	45,0
НАСГ	0,0	8,8	19,2	13,9	13,4	9,0	8,8	10,2
НАНЦЖБП	0,2	32,0	56,6	61,9	67,4	66,6	64,5	55,2
Цирротические формы	0,0	0,8	3,2	1,7	1,8	2,1	1,8	1,7

Таблица 1. Половозрастное распределение стадий НАЖБП в изучаемой популяции в рамках DIREG 2 г. Новосибирск (%).

от 26,5% у пациенток 18-29 лет до 71,2% у пациенток 40-49 лет (см. рис. 7), в то время как в целом у российских женщин, принимавших участие в DIREG 2, этот показатель достигал максимума у пациенток 60-69 лет и составил 43,6%. В старших возрастных группах сохранялась высокая распространенность НАНЦЖБП. НАСГ чаще диагностировали у женщин в возрасте 50-59 лет в 12,1% случаев.

У мужчин г. Новосибирска высокая распространенность НАС достигла 55,3% и регистрировалась в возрасте 60-69 лет. Максимальное значение распространенности НАНЦЖБП у мужчин было определено в возрасте 50-59 лет и составило 66,3% (см. рис. 8). НАСГ чаще диагностировали у мужчин в возрасте 30-39 лет в 28,2% случаев. В целом у мужчин, принявших участие в исследовании DIREG 2, распространенность НАС достигала максимума в 70-80 лет (31,3%), НАНЦЖБП — в 60-69 лет (41,5%), а наибольшая распространенность НАСГ регистрировалась в возрастной группе 40-49 лет и составляла 13,9%.

Обсуждение

DIREG 2 — самое масштабное эпидемиологическое исследование в мире по изучению распространенности НАЖБП, проводившееся в 16 городах России в 2013-2014 гг., в т.ч. и в Сибирском федеральном округе [12,37,38]. Работа проводилась под эгидой Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), Национального Интернет Общества специалистов по внутренним болезням, в партнерстве с представителем фармацевтической компании Санофи в России.

Впервые для изучения распространенности неалкогольной жировой болезни печени в РФ было проведено исследование DIREG 1 (30754 пациента) еще в 2007 г. Тогда эпидемиологический показатель НАЖБП достиг 27%, НАСГ — 16,8%, а цирроз был зафиксирован у 2,9% исследуемых пациентов [32].

По данным нового исследования DIREG 2, распространенность НАЖБП достоверно возросла на 10% за семь лет и теперь составляет 37,3%, из них НАСГ был зафиксирован у 24,4%. Следует отметить возрастные особенности распределения заболевания. Наибольшая распространенность НАЖБП фиксировалась к 50 годам. Причина столь позднего обнаружения, скорее всего, кроется в отсутствии яркой клинической картины, ведь чаще всего НАЖБП сопровождается такими неспецифическими симптомами, как слабость, повышенная утомляемость, боль/тяжесть в правом подреберье, тошнота [9,22]. Однако особенно важно подчеркнуть факт наличия НАЖБП в популяции молодых лиц, что может являться признаком медико-социального неблагополучия. Возможно, это связано в первую очередь с образом жизни современного человека, который характеризуется низкой физической активностью, неправильным питанием и повышенной психоэмоциональной нагрузкой [11]. Хотя данных о распространенности НАЖБП в педиатрической практике не так много, все больше свидетельств того, что НАЖБП является одной из наиболее часто встречающихся патологий печени в детском и подростковом возрасте [1,39].

По данным некоторых исследователей, распространенность НАЖБП у детей составляет от 3 до 10%, и, что важно, при наличии ожирения она увеличивается до 38-53%. Особую тревогу вызывает тот факт, что за прошедшие десять лет этот показатель вырос с 2,6 до 5%, причем соотношение мальчиков и девочек достигло 2:1 [1,44]. В настоящее время люди с «брюшком» и «пышной грудью» нередко считаются эталоном благосостояния, образцом успеха и «сытой жизни». Так, в 2015 г. особенно популярен в социальных сетях стал термин «Dad Bod», придуманный Макензи Пирсоном [47]. Определение «Dad Bod» («папино тело» — фигура мужчины, который не делает культа из своего тела, позволяя себе излишества в питании, когда захочется) оказалось настолько актуальным для популяции, что в соцсетях уже можно найти около 85 тыс. публикаций с хештегом #dadbod.

Однако сегодня можно смело утверждать, что лица, чей индекс массы тела превышает 30 кг/м², умирают преждевременно, а количество связанных с ожирением болезней у них стремительно увеличивается [18]. Не случайно, что ожирение называют «болезнью цивилизации»: по данным Всемирной организации здравоохранения избыточную массу тела имеют свыше 35% жителей планеты. По данным Всемирной гастроэнтерологической организации (WGO), у пациентов с НАЖБП и ожирением показатели смертности намного выше, чем в общей популяции, в первую очередь из-за сердечно-сосудистых осложнений, а также цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, которые могут являться следствием НАЖБП [12,50]. Ещё в 1839 г. австрийский патологоанатом Карл фон Рокитанский писал: «Накопление жира в печени может стать первичным агентом, в результате которого развивается гранулярной формы цирроз печени...». Можно считать, что на стадии стеатоза неалкогольная жировая болезнь печени характеризуется относительно доброкачественным, медленно прогрессирующим течением. Однако при развитии следующей формы заболевания — НАСГ, которая формируется через 8-13 лет у 12-40% пациентов со стеатозом и во многих случаях остается своевременно нераспознанной из-за отсутствия ярко выраженной симптоматики, может приводить к развитию цирроза печени (ЦП) и фатальным последствиям у 15% больных [13,31]. При циррозе печени, развившемся на фоне НАСГ, в 3-7% случаев возможно развитие гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). На рисунке 8 «Воронка исходов НАЖБП» схематически представлены этапы и вероятность развития этих заболеваний, на основе на данных анализа DIREG 2 по России [2,12].

По данным ВОЗ, более 20 млн человек в мире страдают циррозом печени (ЦП) и показатель заболеваемости циррозом неуклонно растет. Ожидается, что вследствие широкого распространения хронических вирусных гепатитов, алкогольной и неалкогольной жировой болезни печени в ближайшие десятилетия, по прогнозам ВОЗ, число пациентов с ЦП увеличится более чем на 60% [7,17,19].

На сегодняшний день становятся актуальными слова знаменитого Ильи Ильича Мечникова: «Чем более подвигается наука в изучении причин болезни, тем более выступает то общее поло-



Рисунок 8. Воронка исходов НАЖБП.

жение, что предупреждать болезни гораздо легче, чем лечить их». Поэтому первостепенная задача медицины должна заключаться в широком внедрении образовательных программ для врачей и пациентов, особенно тех, которые относятся к группе риска. На ранних стадиях НАЖБП модификация образа жизни, которая включает в себя правильное сбалансированное питание, регулярную умеренную физическую активность, отсутствие чрезмерных стрессовых нагрузок, является залогом успеха вовремя начатой гепатотропной терапии, которая поможет сохранить здоровье печени. На поздних стадиях, когда уже сформирован цирроз, консервативная терапия способна лишь замедлить его возможную трансформацию в ГЦК и избежать хирургического вмешательства и трансплантации.

Заметим, что заблуждением является полагать, что самое главное в лечении НАЖБП — фармакотерапия. В настоящее время установлено, что ведение пациентов стоит начинать с рекомендаций по режиму питания и физической активности. Гипокалорийная диета, регулярные физические нагрузки приводят к целевому снижению веса для всех пациентов, что уменьшает стеатоз печени [30]. Клиническими исследованиями подтвержден тот факт, что физические нагрузки увеличивают чувствительность рецепторов к инсулину, а упражнения не менее 30-40 мин. в день в сочетании с диетой способствуют достоверно значимому улучшению биохимических и гистологических параметров печени [46]. Причем эффект может быть достигнут независимо от вида физических упражнений [42]. Гипокалорийная диета с достаточным количеством овощей, фруктов, богатая пищевыми волокнами, а также продукты с низким гликемическим индексом должны войти в рацион пациента с НАЖБП. Средиземноморская диета с включением полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) способствует уменьшению стеатоза печени и инсулинорезистентности [49]. Все эти немедикаментозные методы лечения НАЖБП способствуют постепенному снижению веса, благодаря которому уменьшается выраженность стеатоза, а снижение веса на 10% в течение полугода позволяет уменьшить воспалительно-некротический

процесс. Однако более стремительная потеря веса при применении гипокалорийной диеты или голодании приводит к прогрессированию НАЖБП вплоть до формирования печеночной недостаточности [30].

Поскольку только диета и физические упражнения не могут привести к требуемому результату, оправданным является назначение медикаментозной терапии [3,26]. Если инсулинорезистентность — главное патогенетическое звено в развитии НАЖБП, ее преодоление является основой патогенетического лечения данного заболевания. С этой целью используют инсулинорезистентобигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (пиоглитазон, розиглитазон). Как показали результаты клинических исследований эффективности метформина при НАСГ, использование препарата в дозе 1,5-2 г/кг/сут. в течение 6-12 мес. способствовало снижению инсулинорезистентности, аппетита, гликемии, синтеза липидов в печени, улучшению биохимических показателей [28,52]. Правда в некоторых исследованиях метформин не оказал клинически значимого влияния на улучшение гистологической картины у пациентов с НАСГ, поэтому не может быть рекомендован в качестве монотерапии для специфического лечения пациентам с НАСГ [30]. Тиазолидиндионы — одни из наиболее изученных фармакологических средств для лечения НАСГ с хорошей доказательной базой [48]. Данные препараты снижают инсулинорезистентность, уровень триглицеридов, повышают уровень ЛПВП. В ряде случаев возможно развитие побочных эффектов: увеличение веса, остеопороз, сердечная недостаточность. В настоящее время создаются все новые и новые препараты для лечения НАЖБП: антагонисты рецепторов CB1 (каннабиноидные рецепторы в головном мозге), полусинтетическая желчная кислота (обетихоловая кислота), GFT505 — агонист ядерного PPAR, но закрепят ли они свое положение в медицинском сообществе, покажет лишь время и результаты предрегистрационных клинических исследований [26,45]. В клинические рекомендации по лечению НАЖБП входят препараты гепатотропной терапии с эссенциальными фосфолипидами (ЭФЛ) в качестве активного ингредиента [5,14]. Известна роль

фосфолипидов в функционировании клеточных мембран как гепатоцитов, так и других органов и тканей [15,16,17,20]. В экспериментальных и клинических исследованиях подтверждена эффективность и безопасность ЭФЛ [23,35,40]. Будут полезны дальнейшие сравнительные исследования как с применяемыми сегодня гепатопротекторами (УДХК, S-аденозилметионин и т.п.), так и с обетихоловой кислотой, GFT505 и другими новыми лекарственными средствами.

Очевидной становится задача по рациональному подходу к ведению пациентов с НАЖБП с целью предупредить возможное развитие таких необратимых и затратных в ведении заболеваний, как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. Полученные нами результаты имеют важное практическое значение для врачей амбулаторной практики. Благодаря данному исследованию составлено представление о том, амбулаторных пациентов какого возраста и с каким анамнезом в первую очередь необходимо обследовать на наличие НАЖБП. Главное не забывать, что задача врача — не столько лечить болезни, сколько предупреждать их, и наиболее правильный путь в этом — учить пациентов беречь свое здоровье.

Литература:

1. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени. Сучасна гастроентерологія. 2010; 4 (54): 8-16.
2. Блинов Д.В. Воронка исходов неалкогольной жировой болезни печени. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2015; 8 (3): 14-19.
3. 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.
4. Галимова С.Ф. Лекарственные поражения печени (часть 1). РЖГГК. 2012; 22 (3): 38-48.
5. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации Российского общества по изучению печени. Под ред. акад. РАН, проф. В.Т. Ивашкина. 2015. URL: <http://rsls.ru/ru/for-specialists/recommendations>. Дата обращения: 12.01.2016.
6. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. РЖГГК. 2014; 4: 32-38.
7. Дядык А.И. и др. Циррозы печени: вопросы диагностики и лечения. Эпидемиология, патофизиологические механизмы, патоморфологические особенности, номенклатура, клиническая картина, течение и прогноз, стратегические лечебные подходы. Університетська клініка. 2013; 9 (2): 236-243.
8. Еремина Е.Ю. Алкогольная болезнь печени. Ч. 1. Архивъ внутренней медицины. 2012; 6: 50-54.
9. Журавлева Л.В. Инновационные методы диагностики НАЖБП у больных сахарным диабетом. 100 Избранных лекций по эндокринологии. Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. Харьков. 2015; 2 (2): 42-53.
10. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и другие метаболические нарушения при ожирении. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2010;1: 4-13
11. Ивашкин В.Т. и соавт. Заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы через призму образа жизни в современном обществе (Резолюция Международного экспертного совета, 12 апреля 2014 г., Лондон). Российские медицинские вести. 2014; 4.
12. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К., Цуканов В.В., Ушакова Т.И. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. РЖГГК. 2015; 6: 31-41.
13. 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
14. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В., Звенигородская Л.А., Конев Ю.В., Селиверстов П.В., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Айламазян Э.К., Власов Н.Н., Корниенко Е.А., Новикова В.П., Хорошнина Л.П., Жесткова Н.В., Орешко Л.С., Дуданова О.П., Добрица В.П., Турьева Л.В., Тирикова О.В., Козлова Н.М., Елисеев С.М., Гумеров Р.Р., Венцак Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов. Утверждены съездом Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) 27.05.2015.
15. Липатова Л.В. Нейроиммунные механизмы эпилепсии как ключ к патогенетическому лечению заболевания. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 3: 20-27.
16. 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.
17. 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.
18. Мамырбаева К.М., Мычка В.Б., Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и метаболический синдром. Consilium medicum. 2004; 6 (5): 10-12.
19. Назыров Ф.Г. Особенности развития и течения осложнений цирроза печени в зависимости от этиологического фактора. Новості хирургії. 2013; 21 (4): 45-50.
20. 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.
21. Пальгова Л.К. Генетические факторы патогенеза НАЖБП: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения. Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2014; 1: 18-23.
22. Подымова С. Болезни печени. Руководство для врачей. М. 2005.
23. 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.
24. 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.
25. Aithal G. P., Das K., Chowdhury A. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). GI Epidemiology: Diseases and Clinical Methodology, Second Edition. 2014; 357-372.
26. Armstrong M., Hull D., Guo K. et al. Effect of liraglutide on adipose insulin resistance and hepatic de-novo lipogenesis in NASH: substudy of a phase 2, randomized placebo-controlled trial. Lancet. 2014; 383: 21.
27. Benda L., Rissel E., Thaler H. Über das histologische Bild der Leberdystrophie und seine Beeinflussung durch agonale und postmortale Vorgänge. Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin. 1957; 330 (6): 594-607.
28. Bugianesi E., Gentilecore E., Manini R. et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. Am. J. Gastroenterol. 2005; 100 (5): 1082-1090.

29. Cave M., Deaciuc I., Mendez C. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *J. Nutr. Biochem.* 2007; 18 (3): 184-195.
30. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012; 55 (6): 2005-2023.
31. De Alwis N.M., Day C.P. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J. Hepatol.* 2008; 48 (1): 104-112.
32. 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.
33. Festi D., Colecchia A., Sacco T., Bondi M., Roda E., Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev.* 2004; 5 (1): 27-42.
34. Guerrero R. et al. Ethnic differences in hepatic steatosis: an insulin resistance paradox? *Hepatology*. 2009; 49 (3): 791-801.
35. Gundermann K.J., Kuenker A., Kuntz E., Drożdż M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep.* 2011; 63: 643-659.
36. Haring R., Wallaschofski H., Nauck M., Dörr M., Baumeister S.E., Völzke H. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl-transpeptidase levels. *Hepatology*. 2009; 50:1403-11.
37. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Troukhmanov A.S., Zimovina U.V., Palgova L.K., Blinov D.V., Shirokova E.N., Tsukanov V.V. Non-alcoholic fatty liver disease risk factors assessment among the general practitioners and gastroenterologist's patients flow. *United European Gastroenterology Journal*. 2015; 3 (1): 344-345.
38. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Troukhmanov A.S., Zimovina U.V., Palgova L.K., Blinov D.V., Shirokova E.N., Tsukanov V.V. Non-alcoholic fatty liver disease risk factors assessment among the general practitioners and gastroenterologist's patients flow. *UEG Week 2015. UEG15-ABS-3697*.
39. Kistler K.D., Molleston J., Unalp A., Abrams S.H., Behling C., Schwimmer J.B. Symptoms and Quality of Life in Obese Children and Adolescents with Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010; 31 (3):396-406.
40. Kuntz E., Kuntz H.D. *Hepatology, Principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy*. Springer Science & Business Media. 2006.
41. Lazo M., Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis.* 2008; 28 (4): 339-50.
42. Loomba R., Cortez-Pinto H. Exercise and improvement of NAFLD: practical recommendations. *J. Hepatol.* 2015; 63 (1): 10-12.
43. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.* 1980; 55: 434-438.
44. Neuschwander-Tetri B.A. Fatty liver and the metabolic syndrome. *Curr Opin. Gastroenterol.* 2007; 23: 193-198.
45. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J. et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385 (9972): 956-965.
46. Petersen K.F., Dufour S., Befroy D. et al. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005; 54 (3): 603-608.
47. Pirson M. Why girls love the Dad Bod. *Odyssey*. 2015. URL: <http://theodysseyonline.com/clemson/dad-bod/97484>. Дата обращения: 17.02.2016.
48. Ratzliff V., Goodman Z., Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *J. Hepatol.* 2015; 62 (1): 65-75.
49. Ryan M.C., Itsiopoulos C., Thodis T. et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2013; 59 (1): 138-143.
50. Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363 (14): 1341-50.
51. Targher G., Marra F., Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia*. 2008; 51: 1947-1953.
52. Uygun A., Kadayifci A., Isik A.T. et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol Ther.* 2004; 19 (5): 537-544.
53. Von Frerichs F.T. *Über den Diabetes*. Berlin. 1884.
54. Westwater J.O., Fainer D. Liver impairment in the obese. *Gastroenterology*. 1958; 34 (4): 686-693.
55. Zelman S. The liver in obesity. *AMA archives of internal medicine*. 1952; 90 (2): 141-156.

References:

1. Babak O. Ya. *Suchasna gastroenterologiya*. 2010; 4 (54): 8-16.
2. Blinov D.V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2015; 8 (3): 14-19.
3. Blinov D.V., Zimovina U.V., Ushakova T.I. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2015; 1: 31-38.
4. Galimova S.F. *RZhGGK*. 2012; 22 (3): 38-48.
5. Diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. Guidelines of the Russian Society for the Study of the Liver. Ed. Acad. Russian Academy of Sciences, prof. V.T. Ivashkin [*Diagnostika i lechenie nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni. Metodicheskie rekomendatsii Rossiiskogo obshchestva po izucheniyu pecheni. Pod red. akad. RAN, prof. V.T. Ivashkina (in Russian)*]. 2015. URL: <http://rsls.ru/ru/for-specialists/recommendations>. Accessed: 12.01.2016.
6. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. *RZhGGK*. 2014; 4: 32-38.
7. Dyadyk A.I. et al. *Universitets'ka klinika*. 2013; 9 (2): 236-243.
8. Eremina E.Yu. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2012; 6: 50-54.
9. Zhuravleva L.V. Innovative methods of diagnosis of NAFLD in patients with diabetes. 100 Selected lectures in endocrinology. Ed. V. Karachentseva, AV Kazakova, NA Kravchun, IM Ilyina [*Innovatsionnye metody diagnostiki NAZhBP u bol'nykh sakharnym diabetom. 100 Izbrannykh lektzii po endokrinologii. Pod red. Yu.I. Karachentseva, A.V. Kazakova, N.A. Kravchun, I.M. Il'inoi (in Russian)*]. Khar'kov. 2015; 2 (2): 42-53.
10. Ivashkin V.T., Maevskaya M.V. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol*. 2010; 1: 4-13.
11. Ivashkin V.T. et al. *Rossiiskie meditsinskie vesti*. 2014; 4.
12. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Pal'gova L.K., Tsukanov V.V., Ushakova T.I. *RZhGGK*. 2015; 6: 31-41.
13. Ignat'eva V.I., Avksent'eva M.V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2014; 3: 3-11.
14. Lazebnik L.B., Radchenko V.G., Golovanova E.V., Zvenigorodskaya L.A., Konev Yu.V., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Ailamazyan E.K., Vlasov N.N., Kornienko E.A., Novikova V.P., Khoroshinina L.P., Zhestkova N.V., Oreshko L.S., Dudanova O.P., Dobritsa V.P., Tur'eva L.V., Tirikova O.V., Kozlova N.M., Eliseev S.M., Gumerov R.R., Ventsak E.V. Nonalcoholic fatty liver disease: clinical features, diagnosis, treatment. Recommendations for physicians. Approved by the Congress of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia (NOHD) 27/05/2015 [*Nealkogol'naya zhirovaia bolezni pecheni: klinika, diagnostika, lechenie. Rekomendatsii*].

dlya terapevtov. Utverzhdeny s»ezdom Nauchnogo obshchestva gastroenterologov Rossii (NOGR) 27.05.2015 (in Russian)].

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

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

17. 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.

18. Mamyrbayeva K.M., Mychka V.B., Chazova I.E. *Consilium medicum*. 2004; 6 (5): 10-12.

19. Nazyrov F.G. *Novosti khirurgii*. 2013; 21 (4): 45-50.

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

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

22. Podymova S. Diseases of the liver. Guidelines for doctors [*Bolezni pecheni. Rukovodstvo dlya vrachei (in Russian)*]. Moscow. 2005.

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

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

25. Aithal G.P., Das K., Chowdhury A. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *GI Epidemiology: Diseases and Clinical Methodology*, Second Edition. 2014; 357-372.

26. Armstrong M., Hull D., Guo K. et al. Effect of liraglutide on adipose insulin resistance and hepatic de-novo lipogenesis in NASH: substudy of a phase 2, randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014; 383: 21.

27. Benda L., Rissel E., Thaler H. Über das histologische Bild der Leberdystrophie und seine Beeinflussung durch agonale und postmortale Vorgänge. *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin*. 1957; 330 (6): 594-607.

28. Bugianesi E., Gentilecore E., Manini R. et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100 (5): 1082-1090.

29. Cave M., Deaciuc I., Mendez C. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predisposing factors and the role of nutrition. *J. Nutr. Biochem.* 2007; 18 (3): 184-195.

30. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*. 2012; 55 (6): 2005-2023.

31. De Alwis N.M., Day C.P. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol*. 2008; 48 (1): 104-112.

32. 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.

33. Festi D., Colecchia A., Sacco T., Bondi M., Roda E., Marchesini G. Hepatic steatosis in obese patients: clinical aspects and prognostic significance. *Obes Rev*. 2004; 5 (1): 27-42.

34. Guerrero R. et al. Ethnic differences in hepatic steatosis: an insulin resistance paradox? *Hepatology*. 2009; 49 (3): 791-801.

35. Gundermann K.J., Kuenker A., Kuntz E., Drożdżik M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep*. 2011; 63: 643-659.

36. Haring R., Wallaschofski H., Nauck M., Dörr M., Baumeister S.E., Völzke H. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl-transpeptidase levels. *Hepatology*. 2009; 50:1403-11.

37. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Troukhmanov A.S., Zimovina U.V., Palgova L.K., Blinov D.V., Shirokova E.N., Tsukanov V.V. Non-alcoholic fatty liver disease risk factors assessment among the general practitioners and gastroenterologist's patients flow. *United European Gastroenterology Journal*. 2015; 3 (1): 344-345.

38. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Troukhmanov A.S., Zimovina U.V., Palgova L.K., Blinov D.V., Shirokova E.N., Tsukanov V.V. Non-alcoholic fatty liver disease risk factors assessment among the general practitioners and gastroenterologist's patients flow. *UEG Week 2015. UEG15-ABS-3697*.

39. Kistler K.D., Molleston J., Unalp A., Abrams S.H., Behling C., Schwimmer J.B. Symptoms and Quality of Life in Obese Children and Adolescents with Non-alcoholic Fatty Liver Disease Posted: 02/01/2010. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010; 31 (3): 396-406.

40. Kuntz E., Kuntz H.D. *Hepatology, Principles and practice: history, morphology, biochemistry, diagnostics, clinic, therapy. Springer Science & Business Media*. 2006.

41. Lazo M., Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis*. 2008; 28 (4): 339-50.

42. Loomba R., Cortez-Pinto H. Exercise and improvement of NAFLD: practical recommendations. *J. Hepatol*. 2015; 63 (1): 10-12.

43. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin. Proc.* 1980; 55: 434-438.

44. Neuschwander-Tetri B.A. Fatty liver and the metabolic syndrome. *Curr Opin. Gastroenterol*. 2007; 23: 193-198.

45. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J. et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015; 385 (9972): 956-965.

46. Petersen K.F., Dufour S., Befroy D. et al. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005; 54 (3): 603-608.

47. Pirson M. Why girls love the Dad Bod. *Odyssey*. 2015. URL: <http://theodysseyonline.com/clemson/dad-bod/97484>.

Data obrashcheniya: 17.02.2016.

48. Ratzu V., Goodman Z., Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *J. Hepatol*. 2015; 62 (1): 65-75.

49. Ryan M.C., Itsiopoulos C., Thodis T. et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol*. 2013; 59 (1): 138-143.

50. Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363 (14): 1341-50.

51. Targher G., Marra F., Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in non-alcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia*. 2008; 51: 1947-1953.

52. Uygun A., Kadayifci A., Isik A.T. et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 19 (5): 537-544.

53. Von Frerichs F.T. Über den Diabetes. Berlin. 1884.

54. Westwater J.O., Fainer D. Liver impairment in the obese. *Gastroenterology*. 1958; 34 (4): 686-693.

55. Zelman S. The liver in obesity. *AMA archives of internal medicine*. 1952; 90 (2): 141-156.