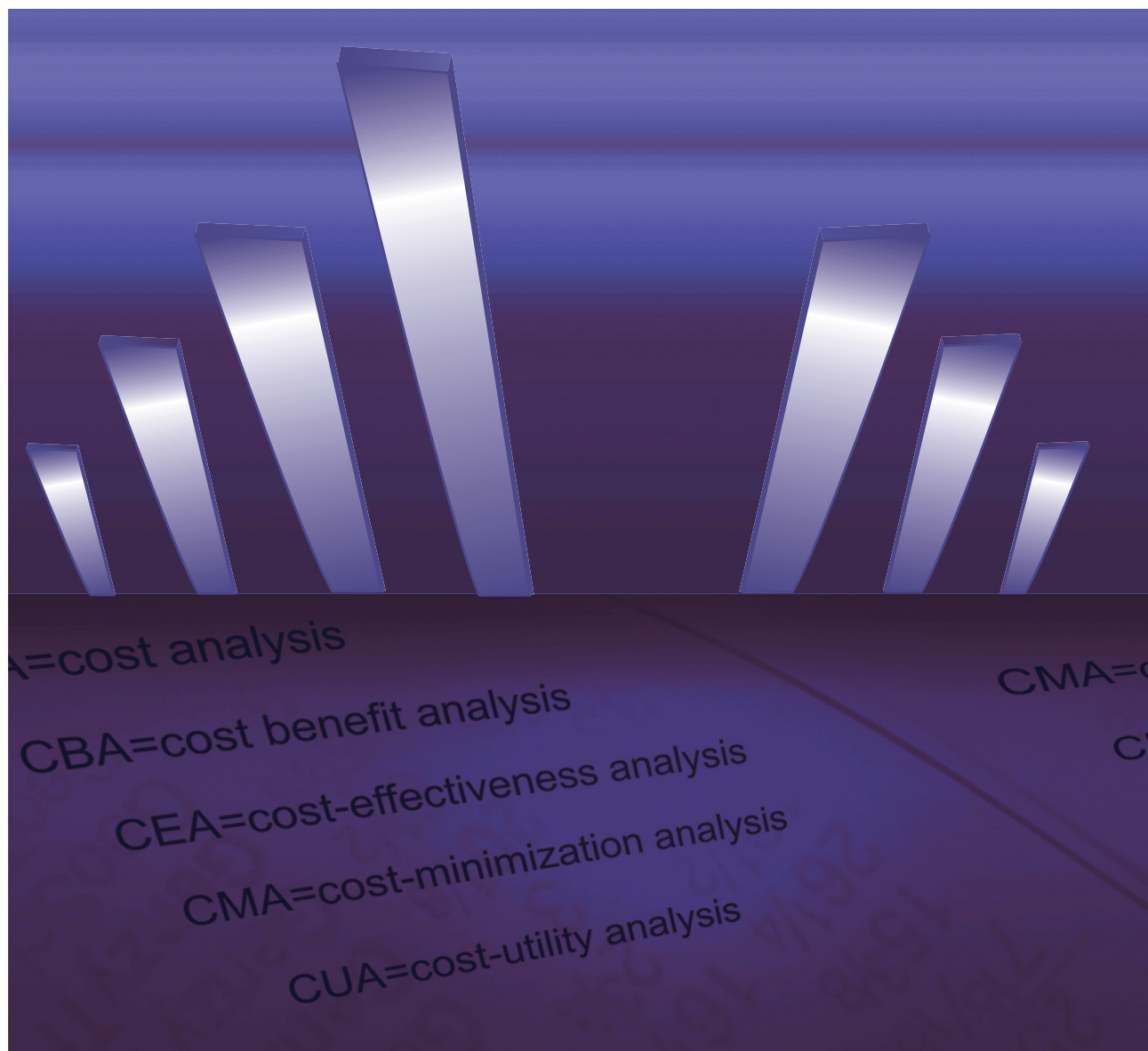


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2016 Vol. 9 No4

www.pharmacoeconomics.ru

- Затраты на региональную анестезию с применением левобупивакаина, рацемического бупивакаина и ропивакаина
- Факторы и значение частных расходов в здравоохранении
- Сравнение рекомендуемых скрининговых программ в США, Канаде, Нидерландах и Германии

№4
Том 9
2016

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в Республике Башкортостан (региональные результаты исследования DIREG 2)

Калимуллина Д. Х.¹, Юркина А. С.², Ушакова Т. И.³, Блинов Д. В.⁴

¹ ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, Уфа

² ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва

³ ООО «КМ Практика», Москва

⁴ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Резюме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) все чаще рассматривается в качестве важной и всеобъемлющей проблемы общественного здоровья, которая способна привести к циррозу и раку печени. Известно, что это наиболее распространенное заболевание печени, при этом данные эпидемиологии ограничены. Глобальная тенденция роста распространенности данной патологии печени определила необходимость масштабного эпидемиологического исследования НАЖБП в РФ. Исследование DIREG 2 проводилось под эгидой ведущих российских профессиональных обществ в партнерстве с Санофи Россия. Целью исследования была оценка распространенности НАЖБП среди пациентов амбулаторной практики гастроэнтерологов и терапевтов. Важно также оценить распространенность НАЖБП в Республике Башкортостан в сравнении с данными DIREG 2 по России. **Материалы и методы.** Проведено 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; 3232 – пациентов республики Башкортостан). 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, впервые или повторно обратившихся в амбулаторные медицинские организации (МО), вне зависимости от причины обращения, включая пациентов с подозрением на диагноз НАЖБП, составила 37,3% по России в целом и 40,8% в Республике Башкортостан. **Заключение.** Распространенность НАЖБП у амбулаторных пациентов в России увеличилась. Высокая распространенность НАЖБП была зарегистрирована у первичных или повторно обратившихся в амбулаторные МО пациентов вне зависимости от причины обращения.

Ключевые слова

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

Статья поступила: 26.09.2016 г.; в доработанном виде: 28.10.2016 г.; принята к печати: 12.12.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Калимуллина Д. Х., Юркина А. С., Ушакова Т. И., Блинов Д. В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в Республике Башкортостан (региональные результаты исследования DIREG 2). ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 4: 14-23.

PREVALENCE OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IN REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN (REGIONAL RESULTS OF DIREG 2 STUDY)

Kalimullina D. Kh.¹, Yurkina A. S.², Ushakova T. I.³, Blinov D. V.⁴

¹ Bashkir State Medical University, Ufa

² FSBEI HE I. M. Sechenov First MSU MOH Russia

³ LLC "KM Practice", Moscow

⁴ FSBE HE N. I. Pirogov RNRMU MOH Russia

Summary

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is increasingly recognized as an important problem that can lead to cirrhosis and hepatic failure. It may be the most prevalent liver disease. However, knowledge of the epidemiology is limited. These findings encourage to conduct a larger

sample size study to evaluate the real prevalence of NAFLD in the Russian population. It is important to know current prevalence of NAFLD. DIREG 2 study was performed under umbrella of leading Russian professional societies in partnership with Sanofi Russia. **Objective:** to estimate the prevalence of NAFLD within the general practitioners and gastroenterologist's patient flow. It is important to know current prevalence of NAFLD in Republic of Bashkortostan and to compare with DIREG 2 results. **Materials and methods.** Epidemiologic, observational, multicenter study assessing the prevalence of NAFLD among patient's outpatient practice. A total of 50145 patients (3232 in Republic of Bashkortostan) 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. **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 40,8% in Republic of Bashkortostan. **Conclusion.** Prevalence of NAFLD among patient flow of doctors in Russia is quite high. It has been revealed a high prevalence of NALCFLD 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: 26.09.2016; in the revised form: 28.10.2016; accepted: 12.12.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript. All authors contributed equally to this article.

For citation

Kalimullina D. Kh., Yurkina A. S., Ushakova T. I., Blinov D. V. Prevalence of Non-alcoholic fatty liver disease in Republic of Bashkortostan (regional results of direg 2 study). FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 4: 14-23 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Ostrovitianova, 1, Moscow, Russia, 117997.

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

Введение

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) по праву считается самой распространенной патологией в структуре заболеваний печени [19]. Первые упоминания о ней появились в 1980 г., когда Ludwig с соавт. в исследовании биоптатов печени с типичной морфологической картиной алкогольного гепатита у больных, без указаний на прием алкоголя в гепатотоксических дозах, сформулировали термин «неалкогольный стеатогепатит» [39]. Спустя тридцать лет НАЖБП по-прежнему остается в центре внимания не только гастроэнтерологов, но и кардиологов, эндокринологов. Такой интерес к проблеме НАЖБП со стороны разных специалистов обусловлен существованием тесной взаимосвязи между наличием НАЖБП и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, что неоднократно подтверждалось в ходе многих исследований [12,34,35,38,48].

Мета-анализ семи исследований, включающих в общей сложности около 3500 человек, продемонстрировал, что НАЖБП, диагностируемая по данным ультразвукового исследования, в высокой степени коррелирует с увеличением толщины интима-медиа сонной артерии и увеличением распространенности атеросклеротических бляшек [47]. Отмечено, что даже в отсутствие ожирения, артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа у молодых пациентов с НАЖБП имеются эхокардиографические признаки дисфункции левого желудочка, что не может не настораживать [31]. В связи с тем, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний занимает лидирующее место в мире, изучение НАЖБП приобретает еще большую значимость [1,48].

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 (МС), ожирения, сахарного диабета (СД) [24,40]. Достоверно из-

вестно, что пациенты, страдающие метаболическим синдромом, имеют максимальный риск развития НАЖБП [9], а среди пациентов с наличием СД 2-го типа распространенность НАЖБП достигает 80% [48]. Мета-анализ эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах Европы, а также в США, показывает, что среди взрослого населения распространенность МС довольно высокая и составляет до 25%. Лидерами являются экономически развитые страны, в частности, США, где МС страдают около 47 млн человек [41].

По данным российских исследователей, 60% больных, страдающих артериальной гипертензией не менее 5 лет, имеют МС, а среди лиц, имеющих СД 2-го типа, распространенность МС возрастает до 90% [14]. С недавних пор НАЖБП рекомендуют включать в критерии диагностики МС. Так, по некоторым данным, при наличии абдоминального ожирения и метаболического синдрома, НАЖБП диагностировалась в 100% случаев [2].

Удручающая статистика наблюдается в педиатрической практике, где стеатоз печени является наиболее распространенной аномалией печени среди детей в возрасте от 2 до 19 лет, и при этом наиболее высокий уровень распространенности стеатоза зафиксирован у детей, страдающих ожирением [46]. Кажется, что избежать жировой болезни печени легко, если нет проблем с уровнем глюкозы в крови, ожирением и повышенным потреблением алкоголя. Но в наше время образ жизни современного человека характеризуется гиподинамией, психоэмоциональным перенапряжением, неправильным питанием, которые, в свою очередь, являются факторами риска для здоровья печени [6].

Эпидемиологические исследования говорят о широкой распространенности заболевания среди населения. Так, согласно результатам клинико-эпидемиологического исследования DIREG 1, проведенного в Российской Федерации в 2007 г., распространенность НАЖБП среди амбулаторных пациентов, обратившихся к терапевтам поликлиник, составила 27% [3,28,29]. Интересно, что в ходе анализа результатов были установлены значительные колебания

распространенности НАЖБП у населения различных регионов России. Так, самой низкой она оказалась у населения южных регионов европейской части России (19,6 %), самой высокой – у населения Сибири (31,6%) [17].

В 2013-2014 гг. под эгидой ведущих профессиональных сообществ в партнерстве с компанией Санофи Россия было реализовано самое масштабное в мире эпидемиологическое исследование распространенности НАЖБП с участием более 50000 пациентов амбулаторных ЛПУ. В DIREG 2 общая распространенность НАЖБП по России составила 37,3% [7,36,37]. Представляет большой научный и практический интерес оценка распространенности НАЖБП у пациентов, обращающихся к специалистам амбулаторного звена в республике Башкортостан и сравнение результатов с данными по России для понимания региональных особенностей структуры заболеваемости НАЖБП.

Цель исследования – оценить распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинического звена. В ходе исследования проводилась оценка распространенности факторов риска НАЖБП и определялась их значимость по частоте встречаемости в каждой возрастной подгруппе. В рамках исследования также анализировалось соотношение количества случаев нецирротической стадии заболевания (неалкогольный стеатоз и стеатогепатит) и цирроза печени. Полученные результаты скринированной популяции пациентов республики Башкортостан сравнивались с данными по Российской Федерации.

Материалы и методы

Работа проводилась в рамках открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG 2 по изучению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания среди пациентов амбулаторно-поликлинической практики.

В исследовании участвовали 3232 пациента из Республики Башкортостан, отвечающих критериям включения/невключения, из них 1226 мужчин и 2006 женщин. В возрастной структуре мужчин и женщин преобладала группа 50-59 лет (30,8 и 30,4% соответственно).

Исследование проводилось во время двух рутинных визитов пациентов в амбулаторные медицинские организации (МО). Во время Визита 1 обследование включало обычный клинический осмотр с регистрацией жалоб, анамнеза, данных физикального осмотра и лабораторно-инструментальных исследований, таких как определение маркеров гепатитов В и С, печеночных трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ)), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), 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. Через 1 мес. во время Визита 2 у пациентов с подозрением на НАЖБП проводился сбор дополнительных данных о заболевании, повторялись биохимические тесты при наличии какого-либо отклонения на Визите 1 или дополнялись при необходимости исследованием уровня щелочной фосфатазы, билирубина, альбумина, гамма-глобулина, сывороточного железа. Также в рамках Визита 2 выполнялась детальная регистрация режима приема алкоголя в случае изменения статуса его приема.

К группе с подозрением на НАЖБП относили пациентов, у которых на Визите 1 выявляли хотя бы один из известных факторов риска или признаков НАЖБП: любые фенотипические признаки хронического заболевания печени (гепатомегалия, телеангиоэктазии, иктеричность склер и т.д.), любые отклонения биохимических показателей крови, характеризующие повреждение печени (печеночные трансаминазы, гамма-глутаминтранспептидаза, уровень протромбинового времени и т.д.), а также патологические

изменения в структуре паренхимы печени, признаки расширения воротной и селезеночной вен, по данным УЗИ.

Если у пациента во время физикального осмотра выявляли наличие хотя бы двух признаков, таких как телеангиоэктазии, иктеричность склер, пальмарная эритема, «хлопающий» тремор, гепатомегалия или спленомегалия и диаметр воротной вены более 12 мм или неоднородная структура печени, по данным УЗИ, то его относили в группу с подозрением на цирроз печени.

В группу неалкогольного стеатоза (НАС) распределили всех пациентов, у которых исключен диагноз цирроза печени, и не отмечается повышения активности трансаминаз или других печеночных показателей ни на одном из визитов, а также имеются признаки стеатоза печени, по данным УЗИ. Если же помимо ультразвуковых признаков стеатоза у пациентов отмечали повышение активности АЛТ/АСТ и/или ГГТ более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы во время двух визитов, то их классифицировали в группу неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Пациенты с НАСГ и НАС составили группу с неалкогольной нецирротической формой жировой болезни печени (НАНЦЖБП).

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% и 75%-е квартили. Статистический анализ проведен в стандартном пакете статистических программ SAS 9.3 (SAS Institute Inc, США).

Результаты и их обсуждение

Исследователями являлись 70 квалифицированных врачей Уфы (терапевты, гастроэнтерологи, врачи общей практики), которые обеспечивают амбулаторное обслуживание населения. Среди 3232 обследованных пациентов Республики Башкортостан было 1226 мужчин, средний возраст которых составил 50,0±16,0 лет и 2006 женщин со средним возрастом 53,4±14,6 лет. Большинство исследуемых пациентов на момент включения в программу имели постоянную работу (51,7%). Пенсионерами были 31,0%, студентами – 6,6% и безработными – 1,9% участвующих в исследовании пациентов. Лица с ограниченными возможностями и инвалиды составили 8,7% участников. Климактерический период был отмечен у 1302 (64,9%) женщин. Интересно, что только 82 из них использовали менопаузальную гормонотерапию (МГТ).

Среди всех включенных в анализ пациентов НАЖБП диагностирована у 1318 из 3232 (40,8%). По данным УЗИ, чаще встречались неоднородная структура печени (65,7 случаев), увеличение размеров печени (50,6%) и неоднородная структура поджелудочной железы (44,4%) (см. рис. 1).

По результатам УЗИ, в Уфе выявлена аналогичная с результатами по России высокая доля стеатоза печени: диагностированный стеатоз имели 38,6% пациентов Республики Башкортостан (см. рис. 2), в то время как в целом по России также 38,6% участников DIREG 2 имели стеатоз печени. В Уфе выявлена достоверно более низкая доля стеатоза поджелудочной железы, у 8,3% обследуемых пациентов, в то время как в целом по России тот же показатель достиг отметки в 13,7%. Нормальные данные УЗИ были зарегистрированы у 12,8% пациентов республики Башкортостан, в целом по России в рамках DIREG 2 этот показатель составлял 19,2%.

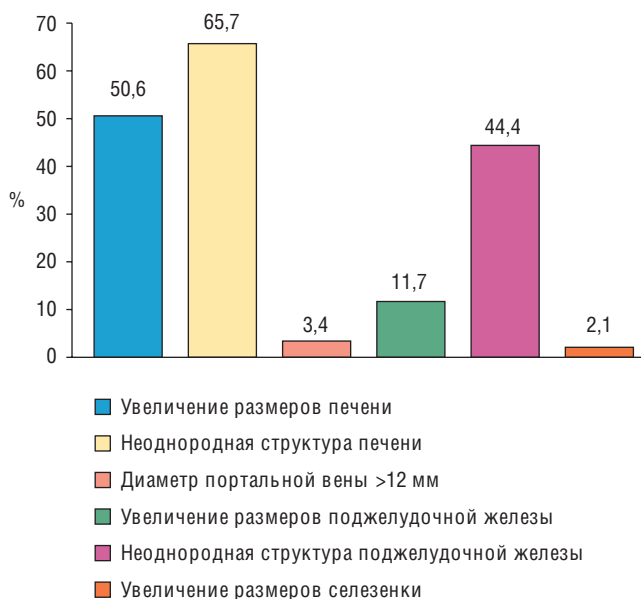


Рисунок 1. Результаты УЗИ печени, поджелудочной железы и селезенки при включении в исследование в г. Уфа.

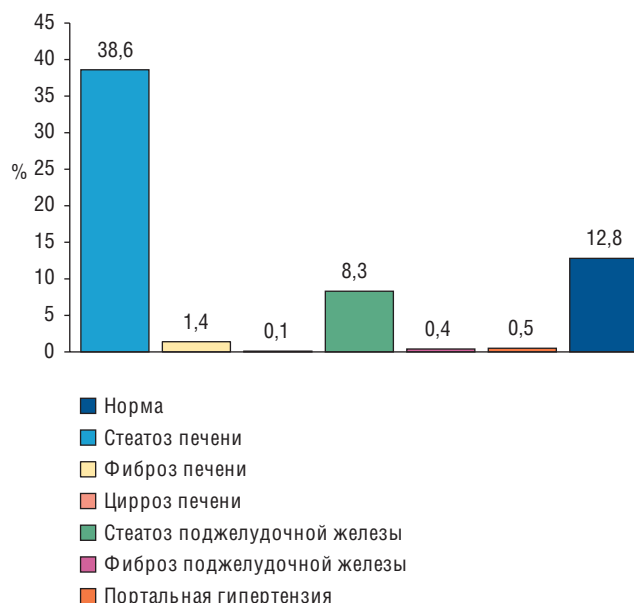


Рисунок 2. Патология печени, поджелудочной железы и селезенки, выявленная на УЗИ при включении в исследование в г. Уфа.



Рисунок 3. Наличие печеночных стигмат при физикальном обследовании общей популяции пациентов в г. Уфа.

При физикальном обследовании пациентов звание печени как «молчаливого органа» подтвердилось. Печеночные стигматы не были выявлены у 81,2% пациентов. Врачи отмечали внешние признаки поражения печени у малого количества пациентов, участвующих в исследовании (телеангиозктазии – 9,0%, желтушность склер – 3,9%, пальмарную эритему – 1,1%, «хлопающий» тремор – 0,5%). В рамках обследования также были оценены размеры печени. При перкуссии и пальпации чаще всего определяли гепато- или спленомегалию у 11,9% пациентов (см. рис. 3).

В популяции вошедших в анализ пациентов во время 2-го визита регистрировались сопутствующие заболевания: гипертония (57,1%), высокий уровень холестерина (51,8%), ожирение (36,4%), гипертриглицеридемия (30,8%), метаболический синдром (27,4%), климактерический синдром у женщин (21,6%), сердечно-сосудистые заболевания (кроме гипертонии (19,2%)), сахарный диабет (13,6%) (см. рис. 4). У пациентов Республики Башкортостан распределение факторов риска не различалось с данными в целом по России (см. рис. 4).

Наличие факторов риска НАЖБП зарегистрировано у 91,1% пациентов. Большинство пациентов имели избыточный вес или

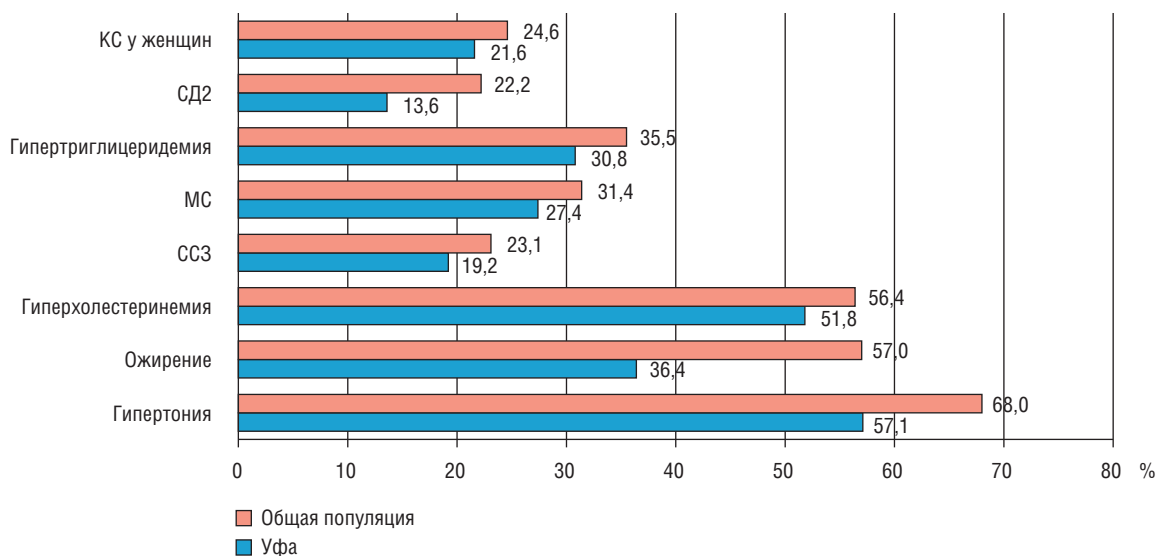


Рисунок 4. Распространенность сопутствующих заболеваний в сравнении с общей популяцией пациентов DIREG 2.

Примечание. СД2 – сахарный диабет 2-го типа; МС – метаболический синдром; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; КС – климактерический синдром.

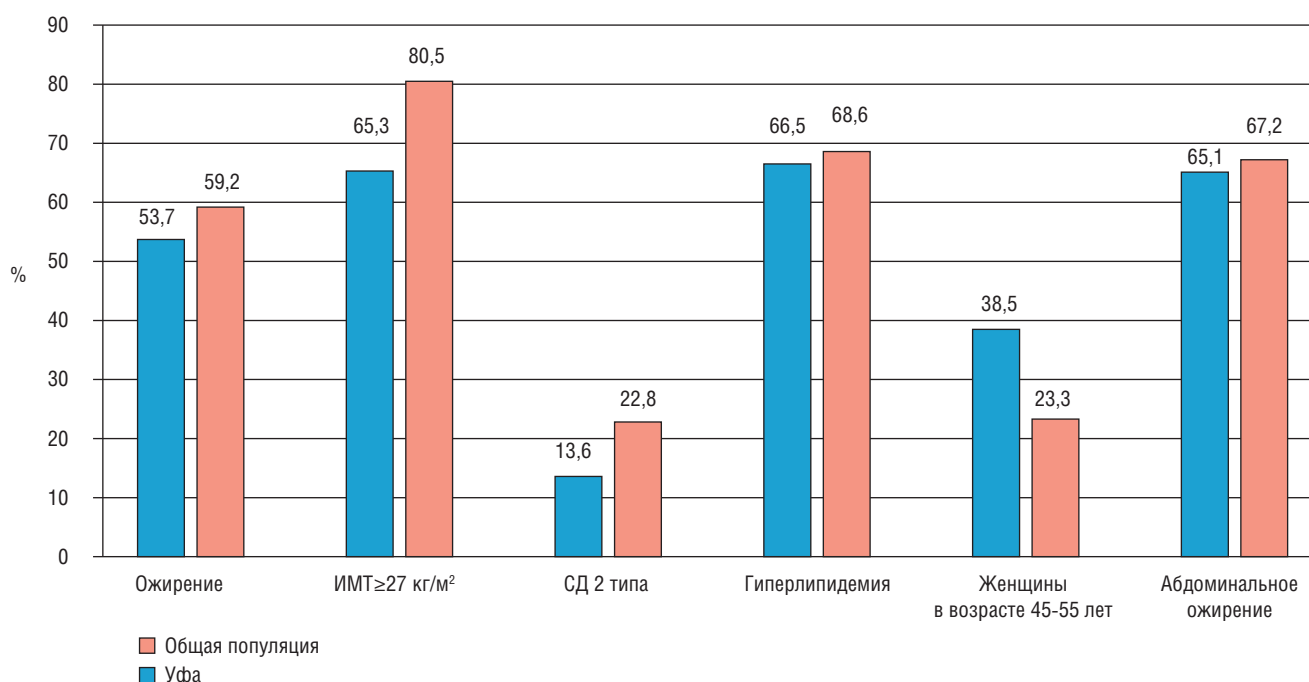


Рисунок 5. Распространенность факторов риска НАЖБП в Уфе в сравнении с общей популяцией обследованных в рамках исследования DIREG 2.

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; СД 2 типа – сахарный диабет 2-го типа.

Форма НАЖБП	Возраст пациентов, лет						Всего
	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-80	
НАС	21	78	207	333	240	109	988
	21,00%	30,83%	33,33%	33,74%	32,83%	31,78%	30,57%
НАСГ	7	34	68	132	58	31	330
	7,00%	13,44%	10,95%	13,37%	7,93%	9,04%	10,21%
НАНЦЖБП	28	112	275	465	298	140	1318
	27,00%	44,27%	44,28%	47,11%	40,77%	40,82%	40,78%
Цирротические формы	1	4	8	16	9	6	44
	1,00%	1,58%	1,29%	1,62%	1,23%	1,75%	1,36%

Таблица 1. Распределение стадий НАЖБП по возрасту в исследуемой популяции г. Уфы.

Примечание. НАС – неалкогольный стеатоз; НАСГ – неалкогольный стеатогепатит; НАНЦЖБП – неалкогольная нецирротическая форма жировой болезни печени.

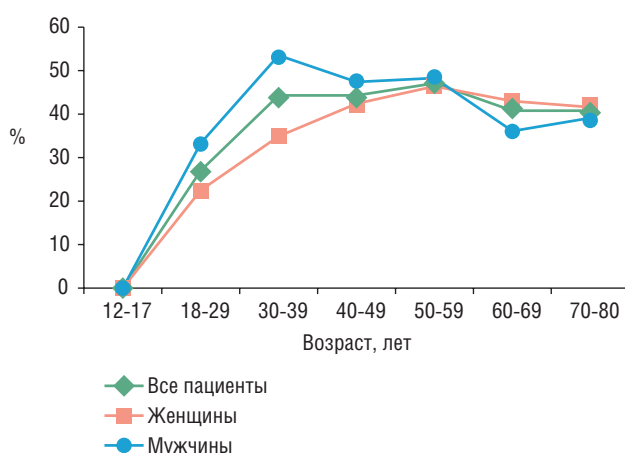


Рисунок 6. Распространенность нецирротических форм НАЖБП в половозрастных группах.

страдали ожирением. У обследуемых, вошедших в анализ в Уфе, самыми распространенными факторами риска служили гиперлипидемия – 66,5% ($p < 0,001$) и ИМТ ≥ 27 кг/м² – 65,3% ($p < 0,05$). Абдоминальное ожирение оценивалось по рекомендациям IDF (2005)

в соответствии с измерениями ОТ [20,32]. Достоверно выше была доля женщин в возрасте 45-55 лет – 38,5%. Несмотря на то, что тесная взаимосвязь СД 2-го типа и НАЖБП хорошо изучена, в исследованной популяции распространенность СД 2-го типа составила всего лишь 13,6% (см. рис. 5).

Соотношение цирротических и нецирротических неалкогольных заболеваний печени в изучаемой скринированной популяции составило 1:30 (3,34%). Соотношение НАСГ и НАС было 1:3,00 (25,0 и 75,0% соответственно) (см. табл. 1).

Основная тенденция распространенности НАНЦЖБП у женщин заключалась в прогрессивном увеличении от 22,5% у пациентов 18-29 лет до 46,4% у пациентов 50-59 лет (см. рис 6). У женщин в возрасте 60-69 была отмечена высокая распространенность НАС, которая достигла 35,14%. НАСГ чаще диагностировали (12,3%) у женщин в возрасте 50-59 лет.

Максимальное значение распространенности НАНЦЖБП у мужчин (53,5%) была определена в возрасте 30-39 лет (см. рис 6). Аналогично в этой же возрастной группе у мужчин определена высокая распространенность НАС, которая достигла 36,2% и НАСГ, который диагностировали в 17,3% случаев.

Всероссийское эпидемиологическое исследование DIREG 2 проводилось в 16 городах РФ в 2013-2014 гг., в т.ч. и в Республике



Рисунок 7. Воронка исходов НАЖБП.

Башкортостан. В настоящий момент это исследование является самым крупным по данной тематике не только в России, но и в мире [36,37]. Анализ результатов исследования проводился с участием экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА), Российского общества по изучению печени (РОПИП) и Национального интернет-общества специалистов по внутренним болезням.

Ранее с целью изучения эпидемиологических особенностей НАЖБП у населения различных регионов России было проведено исследование DIREG 1 (30754 пациента) в 2007 г. [28], которое показало распространенность НАЖБП в 27,0%, что приблизительно соответствовало уровню выявления этой патологии в западных странах, Японии и США [23,42,43].

Как показало новое исследование DIREG 2, распространенность НАЖБП достоверно возросла за 7 лет на 10% и теперь составляет 37,3%. Такие результаты могут говорить, с одной стороны, об улучшившейся осведомленности практикующих специалистов в отношении НАЖБП, и как следствие – большей выявляемости таких пациентов в условиях рутинной практики, с другой стороны – об отсутствии алгоритма ранней диагностики и профилактики этого состояния, а также об ухудшении внешних условий, способствующих развитию стеатоза печени (фаст-фуд, гиподинамия и т.п.) в течение последних 7 лет.

В нашем исследовании распространенность НАЖБП у пациентов Республики Башкортостан повышалась до возраста 40 лет, достигала пика в возрастной группе 50-59 лет, то есть у людей трудоспособного возраста. Эти данные позволяют рекомендовать тщательное обследование пациентов с факторами риска НАЖБП в возрасте от 30 до 60 лет для своевременной диагностики заболеваний печени.

Среди пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза у 12-40% возникает НАСГ с ранним фиброзом через 8-13 лет. В свою очередь, у 15% больных НАСГ развивается цирроз печени и/или печеночная недостаточность [26]. А у 7% больных циррозом печени в течение 10 лет развивается гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) [45]. На рисунке 7 «Воронка исходов НАЖБП» схематически представлены этапы и вероятность развития этих заболеваний на основе данных анализа DIREG 2 по России [7].

Если на поздних стадиях, когда уже сформирован цирроз, консервативная терапия способна лишь замедлить его возможную трансформацию в ГЦК и избежать радикальных методов лечения – трансплантации и хирургического вмешательства, то на ранних этапах изменение образа жизни, контроль факторов риска и правильно подобранная, вовремя начатая гепатотропная терапия позволяют взять НАЖБП «под контроль» вплоть до ее устранения. Между тем, социально-экономическое бремя ГЦК весьма велико: так, затраты на ведение таких пациентов составляют 2,64 млрд. руб. в ценах 2008 г. [8]. С течением времени хронические заболевания печени прогрессивно снижают качество жизни, приводя в т.ч. к инвалидизации и летальному исходу [7,13]. В этом свете своевременная профилактика НАЖБП приобретает особое значение.

Интересно, что результаты исследования распространенности НАЖБП в Республике Башкортостан соответствуют общим трендам заболеваемости болезнями печени, которые можно проследить в ходе анализа данных республиканского Минздрава. Так, общая заболеваемость по обращаемости хроническими заболеваниями печени на 100 тыс. взрослого населения Республики Башкортостан в целом умеренно снижается (см. рис. 8).

Однако при снижении обратившихся за медицинской помощью по поводу первичного билиарного цирроза и алкогольной болезни печени, а также достаточно стабильным числом обратившихся по причине вирусных гепатитов В и С, в 2014 г. отмечен значительный рост количества пациентов с гепатитами неуточненной этиологии. В эту категорию, по-видимому, попадают пациенты с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Также не может не настораживать рост распространенности прочих циррозов печени, часть из которых, по-видимому, является исходом недиагностированной своевременно НАЖБП (см. табл. 2).

Интересно, что на фоне роста пациентов, получавших лечение по поводу гепатитов неуточненной этиологии, количество впервые выявленных пациентов с данной нозологией снижается (см. табл. 3). Это указывает на возможные трудности с диагностикой данных состояний у специалистов первичного звена, в т.ч. их недостаточную настороженность в этом отношении.

Поэтому крайне важно поддерживать надлежащее понимание роли НАЖБП в развитии цирроза и других серьезных заболеваний пече-

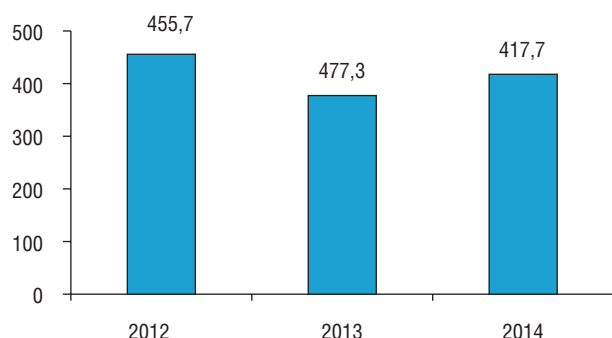


Рисунок 8. Общая заболеваемость по обращаемости хроническими заболеваниями печени на 100 тыс. взрослого населения Республики Башкортостан за 2012–2014 гг.

ни у специалистов амбулаторного звена Республики Башкортостан. Необходим комплекс мер, направленных на повышение осведомленности специалистов здравоохранения и пациентов в отношении НАЖБП – научно-информационных инициатив в рамках непрерывного профессионального образования, онлайн-лекций для практикующих врачей амбулаторной практики и школы пациентов.

Медикаментозная терапия НАЖБП должна быть направлена на устранение главного патогенетического фактора НАЖБП – инсулинорезистентности. Для этих целей препаратами выбора становятся инсулинсинтетазы, статины, которые повышают чувствительность тканей к инсулину. В качестве инсулиносенситайзеров при лечении НАЖБП в широкой клинической практике в настоящее время применяется препарат из группы бигуанидов – метформин. Его эффект обусловлен уменьшением глюконеогенеза и синтеза липидов в печени, реализуемого через активацию цАМФ-зависимой протеинкиназы печени, что приводит к снижению синтеза ТГ из жирных кислот и митохондриального окисления. В экспериментах на животных применение этого препарата приводило к уменьшению выраженности стеатоза печени, но его влияние на фиброз печени до сих пор не изучено [18].

При сочетании атерогенной дислипидемии и НАЖБП гиполипидемическая терапия требует особого подхода. Учитывая общий патогенез заболевания, у пациентов с НАЖБП является оправданным применение статинов, но в последнее время в их отношении высказываются противоречивые суждения. Исследований по эффективности и безопасности статинов для лечения НАЖБП не так

много. С одной стороны, в исследовании G. Anfosси с соавт. (2004) был показан положительный эффект статинов, который у пациентов с инсулинорезистентностью и сопровождающимся дислипидемией и НАСГ снижает риск побочных эффектов со стороны печени [21]. Однако существует вероятность взаимодействия статинов с основными факторами, включенными в метаболизм жиров, такими как рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором (PPAR), которые могут оказывать направленное действие на активность НАЖБП [22]. Кроме того, установлено, что повышение дозы статинов приводит к прогрессированию НАЖБП, что, в свою очередь, является одной из причин повышения атерогенной дислипидемии [10]. Интересный факт отмечен в исследовании de Denus S. и Spinier S. A. (2004): неважно в каких дозах применяются статины для лечения, всегда наблюдается повышение трансаминаз [27]. Таким образом, наличие НАЖБП у пациентов с МС ограничивает возможности проведения адекватной гиполипидемической терапии и диктует необходимость поиска альтернативных методов лечения дислипидемии у данной категории больных. Можно начать с целенаправленного воздействия на снижение веса: изменение образа жизни, гипокалорийное питание, расширение двигательной активности. Эффективным и безопасным признано снижение массы тела не более чем на 1,6 кг/нед., что достигается при суточной калорийности пищи 25 ккал/кг и активных физических упражнениях [18]. Результаты мета-анализа свидетельствуют о корреляции уменьшения веса с уменьшением стеатоза и/или уровня сывороточных трансаминаз. Снижение веса на 4–14% ассоциировано со статистически значимым уменьшением содержания триглицеридов в гепатоцитах (35–81%), в пяти исследованиях показан гистологический эффект в виде уменьшения воспаления, в двух из них этот эффект статистически достоверен [4].

В ряде исследований подтверждена роль эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) в функционировании клеточных мембран как гепатоцитов, так и других органов и тканей [11,15,33]. Поэтому сегодня ЭФЛ также используются в реальной практике в качестве гепатотропной терапии при НАЖБП [4].

Заключение

Как показало исследование, распространенность НАЖБП в России не только остается на довольно высоком уровне, но и продолжает расти. Низкая информированность о критериях диагностики, патогенезе, клинике и лечении НАЖБП диктует необходимость

Нозология	Число обратившихся в 2013 г.	Число умерших в 2013 г.	Число обратившихся в 2014 г.	Число умерших в 2014 г.
Гепатиты В и С	15609	6	15978	4
Гепатиты неуточненной этиологии	2054	5	2665	3
Цирроз алкогольный	619	74	704	132
Первичный билиарный цирроз	187	238	10	12
Циррозы прочие	2131	237	2219	360
Алкогольная болезнь печени	2097	67	1816	63

Таблица 2. Количество обратившихся за медицинской помощью и умерших больных от заболеваний печени в Республике Башкортостан в 2013–2014 гг.

Нозология	Число заболеваний в 2013 г.	Число заболеваний в 2014 г.
Гепатиты В и С	1334	706
Гепатиты неуточненной этиологии	383	323
Цирроз алкогольный	114	122
Первичный билиарный цирроз	58	41
Циррозы прочие	252	285
Алкогольная болезнь печени	116	181

Таблица 3. Впервые выявленная заболеваемость (абсолютные показатели) пациентов Республики Башкортостан заболеваниями печени.

широкого внедрения образовательных программ для врачей и пациентов, особенно тех, которые относятся к группе риска. Важно подчеркнуть необходимость пристального внимания к пациенту с НАЖБП вследствие высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений [44]. На сегодняшний день многие данные свидетельствуют об эпидемии ожирения, при этом настораживает факт роста ожирения среди детей. Тактика поиска эффективного лечения таких пациентов должна проводиться по двум направлениям – в отношении патологии печени и сердца. Так, по последним данным, от избыточного веса и ожирения ежегодно по всему миру погибает более 2,8 млн человек [30]. Существует необходимость в дальнейшей разработке национальных стандартов по методам ранней диагностики и профилактики НАЖБП, а также в проведении просветительских мероприятий для населения, особенно для людей, относящихся к группе риска.

Литература:

1. Бокерия Л.А. и др. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации на рубеже веков: смертность, распространенность, факторы риска. Бюллетень НЦССХ им. АН Бакулева РАМН. 2007; 8 (5): 5-11.
2. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды. Лечащий врач. 2010; 2: 43-45.
3. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. РЖГГК. 2014; 4: 32-38.
4. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Пальгова Л.К., Тихонов И.Н. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации для врачей. РОПИП. Москва. 2015. URL: <http://www.rsls.ru/files/Guidelines-RSLs-NASH-2016-01-03.pdf>. Дата доступа: 13.03.2016.
5. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Липотоксичность и другие метаболические нарушения при ожирении. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. 2010; 1: 4-13.
6. 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: 82-91.
7. 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.
8. 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.
9. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. (приложение 29). 2007; 1 (17): 65.
10. Лазебник Л.Б. Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М. 2009; 182 с.
11. Липатова Л.В. Нейроиммунные механизмы эпилепсии как ключ к патогенетическому лечению заболевания. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 3: 20-27.
12. 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.
13. 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.
14. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Метаболический синдром в реальных клинико-амбулаторных условиях: принципы диагностики и лечения. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2005; 8 (6): 41-45.
15. 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.
16. 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.
17. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Каспаров Э.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (Распространенность и факторы риска). Врач. 2010; 9: 1-4.
18. Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение. Фарматека. 2007; 141 (6): 48-53.
19. 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.
20. Alberti K. G., Zimmet P., Shaw J.; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. Lancet. 2005; 366 (9491): 1059-1062.
21. Anfossi G., Massucco P., Bonomo K., Trovati M. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits. Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2004; 14: 215-224.
22. Argo C.K., Loria P., Caldwell S.H., Lonardo A. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? Hepatology. 2008; 48 (2): 662-669.
23. Browning J.S., Szczepaniak L.S., Dobbings L.S., et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. Hepatology. 2004; 40 (7): 1387-95.
24. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis. Semin Liver Dis. 2004; 24: 3-20.
25. Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. J. Clin. Gastroenterol. 2006; 40: 5-10.
26. De Alwis N.M., Day C.P. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. J Hepatol. 2008; 48 (1): 104-112.
27. de Denus S., Spinier S.A., Miller K. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. Pharmactherapy. 2004; 24 (5): 584-591.
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. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Liver disease structure explored in Russian Federation: national-wide DIREG-L-01903 study for non-alcoholic fatty liver disease screening. Journal of Hepatology. 2011; 54: 332.
30. Forse R.A., Krishnamurthy D.M. Epidemiology and Discrimination in Obesity. The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery. Springer New York. 2015; 3-12.
31. Goland S. et al. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. Journal of clinical gastroenterology. 2006; 40 (10): 949-955.
32. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al.; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute (2005) Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart

Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 112 (17): 2735-2752.

33. 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.

34. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 1579-84.

35. 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.

36. 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.

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. *UEG Week 2015. UEG15-ABS-3697*.

38. Lazo M., Hernaez R., Bonekamp S., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2011; 343: d6891.

39. 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.

40. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., Tomassetti S., Bugianesi E., Lenzi M., McCullough A. J., Natale S., Forlani G., Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2001; 50: 1844-50.

41. McCullough A. J. Epidemiology of the metabolic syndrome in the USA. *Journal of digestive diseases*. 2011; 12 (5): 333-340.

42. Neuschwander-Tetri B. A., Caldwell S. H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003; 37: 1202-19.

43. Nomura H., Kashiwaqi S., Hayashi J., et al. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa Japan. *Jap J Med*. 1998; 27 (1): 142-9.

44. Picardi A., Vespasiani-Gentilucci U. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: a first message should pass. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 3036-8.

45. Sanyal A. J., Banas C., Sargeant C., Luketic V. A., Sterling R. K., Stravitz R. T., et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology*. 2006; 43: 682-689.

46. Schwimmer J. B. et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118 (4): 1388-1393.

47. Sookoian S., Pirola C. J. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *Journal of hepatology*. 2008; 49 (4): 600-607.

48. 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.

References:

1. Bokeriya L. A. i dr. *Byulleten' NTSSKh im. AN Bakuleva RAMN*. 2007; 8 (5): 5-11.

2. Drapkina O. M., Korneeva O. N., Ivashkin V. T. *Lechashchii vrach*. 2010; 2: 43-45.

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

4. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Pavlov Ch. S., Shirokova E. N., Bueverov A. O., Drapkina O. M., Shul'pekova Yu. O., Tsukanov V. V.,

Mammaev S. N., Pal'gova L. K., Tikhonov I. N. Diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease [*Diagnostika i lechenie nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni. Metodicheskie rekomendatsii dlya vrachei. ROPIP (in Russian)*]. Moscow. 2015. URL: <http://www.rsls.ru/files/Guidelines-RSLs-NASH-2016-01-03.pdf>. Accessed: 13.03.2016.

5. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol*. 2010; 1: 4-13.

6. Ivashkin V. T. i soavt. *Rossiiskie meditsinskie vesti*. 2014; 4: 82-91.

7. 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.

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

9. Korneeva O. N., Drapkina O. M. *Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.*. 2007; 1 (17): 65.

10. Lazebnik L. B., Zvenigorodskaya L. A. Metabolic syndrome and digestive organs [*Metabolicheskii sindrom i organy pishchevareniya (in Russian)*]. Moscow. 2009; 182 s.

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

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

13. 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.

14. Mamedov M. N., Oganov R. G. *Profilaktika zabolevanii i ukreplenie zdorov'ya*. 2005; 8 (6): 41-45.

15. 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.

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

17. Tsukanov V. V., Tonkikh Yu. L., Kasparov E. V. et al. *Vrach*. 2010; 9: 1-4.

18. Shul'pekova Yu. O. *Farmateka*. 2007; 141 (6): 48-53.

19. 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.

20. Alberti K. G., Zimmet P., Shaw J.; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366 (9491): 1059-1062.

21. Anfossi G., Massucco P., Bonomo K., Trovati M. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis*. 2004; 14: 215-224.

22. Argo S. K., Loria P., Caldwell S. H., Lonardo A. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? *Hepatology*. 2008; 48 (2): 662-669.

23. Browning J. S., Szczepaniak L. S., Dobbings L. S., et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004; 40 (7): 1387-95.

24. Brunt E. M. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. 2004; 24: 3-20.

25. Clark J. M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J. Clin. Gastroenterol*. 2006; 40: 5-10.

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

27. de Denus S., Spinier S. A., Miller K. Statins and liver toxicity: a meta-analysis. *Pharmactherapy*. 2004; 24 (5): 584-591.

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. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Liver disease structure explored in Russian Federation: national-wide DIREG-L-01903 study for non-alcoholic fatty liver disease screening. *Journal of Hepatology*. 2011; 54: 332.
30. Forse R.A., Krishnamurthy D.M. Epidemiology and Discrimination in Obesity. The ASMBS Textbook of Bariatric Surgery. Springer New York. 2015; 3-12.
31. Goland S. et al. Cardiac abnormalities as a new manifestation of nonalcoholic fatty liver disease: echocardiographic and tissue Doppler imaging assessment. *Journal of clinical gastroenterology*. 2006; 40 (10): 949-955.
32. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al.; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute (2005) Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 112 (17): 2735-2752.
33. 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.
34. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol*. 2007; 13: 1579-84.
35. 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.
36. 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.
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. *UEG Week 2015. UEG15-ABS-3697*.
38. Lazo M., Hernaez R., Bonekamp S., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *BMJ*. 2011; 343: d6891.
39. 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.
40. Marchesini G., Brizi M., Bianchi G., Tomassetti S., Bugianesi E., Lenzi M., McCullough A.J., Natale S., Forlani G., Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2001; 50: 1844-50.
41. McCullough A.J. Epidemiology of the metabolic syndrome in the USA. *Journal of digestive diseases*. 2011; 12 (5): 333-340.
42. Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003; 37: 1202-19.
43. Nomura H., Kashiwaqi S., Hayashi J., et al. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa Japan. *Jap J Med*. 1998; 27 (1): 142-9.
44. Picardi A., Vespasiani-Gentilucci U. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: a first message should pass. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 3036-8.
45. Sanyal A.J., Banas C., Sargeant C., Luketic V.A., Sterling R.K., Stravitz R.T., et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology*. 2006; 43: 682-689.
46. Schwimmer J.B. et al. Prevalence of fatty liver in children and adolescents. *Pediatrics*. 2006; 118 (4): 1388-1393.
47. Sookoian S., Pirola C.J. Non-alcoholic fatty liver disease is strongly associated with carotid atherosclerosis: a systematic review. *Journal of hepatology*. 2008; 49 (4): 600-607.
48. 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.

Сведения об авторах:

Калимуллина Дилара Хатимовна – главный внештатный специалист по клинической фармакологии Минздрава Республики Башкортостан. Институт дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: ул. Ленина, 3, г. Уфа, Республика Башкортостан, 450000.

Юркина А.С. – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: yurkinaalina@gmail.com.

Ушакова Татьяна Игоревна – ООО «КМ Практика». Адрес: ул. Годовикова, 9, стр. 3, Москва, 129085. E-mail: t-ushakova@mail.ru.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: blinov2010@gmail.com.

About the authors:

Kalimullina Dilara Khatimovna – Chief specialist in clinical pharmacology, Ministry of Health, Republic of Bashkortostan. Bashkir State Medical University. Address: ul. Lenina, 3, Ufa, Respublika Bashkortostan, Russia, 450000.

Yurkina A.S. – MD, State Federal-Funded Educational Institution of Higher Professional Training I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119991. Tel.: +7(495)6091400.

Ushakova Tat'yana Igorevna – CM Practice LLC. E-mail: t-ushakova@mail.ru.

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