

# Диагностика и лечение больных с неалкогольной жировой болезнью печени: практические рекомендации Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, Американского колледжа гастроэнтерологии и Американской гастроэнтерологической ассоциации (2012)

Данные рекомендации опираются на обзор и анализ тематических публикаций в научной литературе за последние несколько лет (поиск в системе Medline до июня 2011 г.); руководство по оценке методов лечения и разработке практических рекомендаций Американской коллегии терапевтов; [1] основополагающие принципы трех обществ, которые одобрили данный документ; опыт авторов и независимых экспертов в отношении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Предназначенные для использования врачами и работниками здравоохранения данные рекомендации содержат целесообразные подходы к диагностике, лечению и профилактике данной патологии. Предполагается, что данные рекомендации могут быть изменены и откорректированы в зависимости от сложившейся клинической ситуации. Отдельные рекомендации основаны на данных доказательной медицины, при отсутствии подобных сведений или непоследовательны, рекомендации основаны на согласительной договоренности авторов. Для того чтобы лучше отразить факты, использованные при создании данных рекомендаций, комитет AASLD принял классификацию, использованную рабочей группой GRADE с незначительны-

ми модификациями [2]. Классификация уровня доказательности в системе GRADE включает сильную (1) или слабую (2) доказательность. Качество данных в пользу сильных или слабых рекомендаций определяется одним из трех уровней: высокое (A), умеренное (B) и низкое (C) [2]. Представленная информация является скорее практическими рекомендациями для клиницистов, нежели обзорной статьей, а читатели, заинтересованные в более детальных данных, могут обратиться к обзорам [3–8].

## Определение

Определение НАЖБП подразумевает наличие признаков стеатоза печени по данным визуализирующих методов обследования или гистологического исследования и отсутствие любых других причин вторичного накопления жира в печени, таких как злоупотребление алкоголем, использование лекарственных препаратов, способствующих формированию стеатоза, или наследственные заболевания. У большинства пациентов развитие НАЖБП ассоциировано с наличием таких метаболических факторов риска, как ожирение, сахарный диабет и дислипидемия. Гистологически НАЖБП подразделяют на неалкогольный стеатоз печени (НАСЗ) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) (таблица). Определение НАСЗ включает наличие стеатоза печени при отсутствии данных в пользу гепатоцеллюлярного поражения в виде баллонной дегенерации гепатоцитов. О наличии НАСГ мож-

N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine, A. M. Diehl, E. M. Brunt, K. Cusi, M. Charlton, A. J. Sanyal. Practice Guidelines. 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 // Am. J. Gastroenterol. — 2012. — 107. — P. 811–826; doi: 10.1038/ajg.2012.128; published online 29 May 2012.

Таблиця. **Неалкогольна жирова хвороба печінки та дефініції**

Неалкогольна жирова хвороба печінки	Включає весь спектр жирової хвороби печінки у осіб, не зловживаючих алкоголем, від простого стеатозу до стеатогепатиту та циррозу
Неалкогольний стеатоз	Наявність стеатозу печінки при відсутності гепатоцелюлярного ураження в формі балонної дегенерації гепатоцитів або при відсутності фіброзу. Ризик прогресування до циррозу та печеночної недостаточності мінімальні
Неалкогольний стеатогепатит	Наявність стеатозу печінки та запалення з ураженням гепатоцитів (балонна дегенерація) з або без фіброзу. Дане стан може прогресувати до циррозу, печеночної недостаточності та в рідких випадках — до раку печінки
Цирроз в исходе НАСГ	Цирроз печінки без очевидних причин. Пацієнти з криптогенним циррозом мають багатьма факторами метаболічного ризику, такими як ожиріння та метаболічний синдром
Індекс активності НАЖБП (NAS)	Комплексна оцінка морфологічних змін в баллах, об'єднуюча такі критерії, як стеатоз, лобулярне запалення та балонна дистрофія гепатоцитів. Використовується для оцінки змін гистології у пацієнтів з НАЖБП в клінічних дослідженнях

но судити при наявності стеатозу печінки та запалення з ураженням гепатоцитів (балонна дегенерація гепатоцитів) з наявністю або без фіброзу.

*Найбільш часті причини вторинного стеатозу печінки*

Крупнокапельний стеатоз

- Зловживання алкоголем
- Гепатит С (генотип 3)
- Хвороба Вільсона — Коновалова
- Липодистрофія
- Голодання
- Парентеральне харчування
- Абеталіпопротеїнемія
- Лікарські препарати (наприклад, амiodaron, метотрексат, тамоксифен, кортикостероїди)

Мелкокапельний стеатоз

- Синдром Рея
- Лікарські препарати (вальпроат, антиретровірусні засоби)
- Остра жирова печінка вагітності
- Синдром HELLP
- Врожденні порушення метаболізму (наприклад, недостаточність ЛХАТ, первинний генералізований сімейний ксантоматоз, хвороба Вольмана)

**Заболеваемость и распространенность в общей популяции**

Заболеваемость НАЖБП является предметом ограниченного количества исследований. В двух работах, проведенных в Японии [9, 10], установлено, что уровень заболеваемости составляет 31 и 86 случаев предполагаемой НАЖБП на 1000 человеко-лет соответственно, в то время как ис-

следование, проведенное в Англии, показало значительно более низкую частоту заболеваемости — 29 случаев на 100 000 человеко-лет [11]. Для уточнения частоты НАЖБП в разных возрастных и этнических группах и географических зонах необходимы дополнительные исследования.

Данные литературы относительно распространенности НАЖБП отличаются в зависимости от исследуемой популяции и используемых дефиниций. Распространенность НАЖБП, по данным гистологического исследования в двух разных работах, которые включали потенциальных живых доноров печени [12, 13], составляла 20 и 51 %.

В исследовании, в котором для диагностики НАЖБП использовали ультразвуковое исследование (УЗИ), распространенность НАЖБП составляла от 17 до 46 % в зависимости от изучаемой популяции [4]. В работе, которая включала 400 пациентов среднего возраста, распространенность НАЖБП, по данным УЗИ, составляла 46,0 %, а гистологически подтвержденного НАСГ — 12,2 % [14]. В исследовании Dallas Heart Study, в котором оценку структуры печени проводили с использованием магнитно-резонансной спектроскопии (МРС), распространенность НАЖБП в общей популяции составляла 31,0 % [15]. Распространенность потенциальной НАЖБП, по данным анализа концентраций аминотрансфераз без использования визуализирующих или гистологических методов обследования, варьировала от 7 до 11 %, однако следует отметить, что у лиц с НАЖБП концентрации аминотрансфераз могут сохраняться в пределах нормативных значений [4]. В итоге расценочные показатели распространенности НАЖБП в мире

по данным разных методов обследования колеблются от 6,3 до 33,0 % со средним показателем в общей популяции 20,0 % [4]. С другой стороны прогнозы относительно распространенности НАСГ ниже — от 3 до 5 % [4]. Распространенность цирроза среди исходов НАСГ в общей популяции неизвестна.

### Распространенности НАЖБП в группах высокого риска

#### Факторы риска, ассоциированные с НАЖБП

Состояния с установленной взаимосвязью

- Ожирение
- Сахарный диабет 2 типа
- Дислипидемия
- Метаболический синдром<sup>1</sup>

Состояния с впервые выявленной взаимосвязью<sup>2</sup>

- Синдром поликистозных яичников
- Гипотиреоз
- Синдром обструктивного апноэ во сне
- Гипогонадизм
- Панкреатодуоденальная резекция

Ожирение является распространенным и убедительно подтвержденным документальными доказательствами фактором риска развития НАЖБП. Как избыточный индекс массы тела (ИМТ), так и висцеральное ожирение являются общепризнанным фактором риска НАЖБП. У пациентов с ожирением тяжелой степени, которым было проведено бариатрическое хирургическое вмешательство, распространенность НАЖБП может превышать 90 %, а у 5 % больных может наблюдаться цирроз печени [4, 16–20]. У больных с сахарным диабетом 2 типа (СД 2) наблюдаются очень высокие показатели распространенности НАЖБП [21]. В другом исследовании у 127 из 204 больных с сахарным диабетом обнаружена жировая дистрофия печени по данным УЗИ, а у 87 % пациентов с жировой инфильтрацией, которые дали согласие на проведение биопсии, получено гистологическое подтверждение НАЖБП [22]. Высокие уровни триглицеридов и низкие — холестерина (ХС) ЛПВП в сыворотке крови больных НАЖБП встречаются очень часто. Установлено, что распространенность НАЖБП среди лиц с дислипидемией, ко-

торые посещали клиники по изучению липидов, составляла 50 % [23].

Возраст, пол и этническая принадлежность также ассоциированы с разной распространенностью НАЖБП [4]. Во многих исследованиях показано, что распространенность НАЖБП возрастает с возрастом [24–28]. Вероятность прогрессирования заболевания до фиброза тяжелой степени и показатель смертности возрастают у лиц старшей возрастной группы, больных НАЖБП [29–31]. Во многих исследованиях также было отмечено, что мужской пол является фактором риска жировой болезни печени [4]. Например, согласно результатам анализа 26 527 пациентов, которые прошли медицинское обследование, распространенность НАЖБП составляла 31 % среди мужчин и 16 % среди женщин [32]. По сравнению с другими расами латиноамериканцы обладают значительно более высоким риском НАЖБП, при этом риск развития данной патологии у чернокожих латиноамериканцев значительно ниже [15, 33–35]. Распространенность НАЖБП у американских индейцев и в популяции уроженцев Аляски оказалась ниже — от 0,6 до 2,2 %. Однако, учитывая, что в данных исследованиях не проводилась гистологическая оценка, данные показатели, вероятно, являются заниженными [36, 37].

Также имеются данные в пользу того, что гипотиреоз, гипопитуитаризм, гипогонадизм, синдром апноэ во сне, а также синдром поликистозных яичников являются важными факторами риска наличия НАЖБП, независимо от ожирения [3].

### Естественное течение НАЖБП

Изучение эволюции гистологических изменений в печени у больных с НАСЗ и НАСГ проведено в нескольких исследованиях, однако объем выборки в этих работах был небольшим и пациентов наблюдали в течение непродолжительного времени [4, 7]. Тем не менее общепринято, что у больных со стеатозом печени наблюдается очень медленное прогрессирование гистологических изменений, в то время как у пациентов с НАСГ гистологические изменения могут эволюционировать вплоть до цирроза печени [4, 7].

<sup>1</sup> Согласно определению АТР III понятие «метаболический синдром» включает наличие трех или более признаков:

1) окружность талии > 102 см для мужчин и > 88 см для женщин; 2) уровень триглицеридов  $\geq 150$  мг/дл; 3) уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) < 40 мг/дл для мужчин и < 0 мг/дл для женщин; 4) систолическое артериальное давление  $\geq 130$  мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление  $\geq 85$  мм рт.ст.; 5) уровень гликемии натощак в плазме  $\geq 110$  мг/дл [197].

<sup>2</sup> В нескольких исследованиях было установлено, что у больных с сахарным диабетом 1 типа наблюдалась высокая распространенность стеатоза печени по данным ультразвукового исследования, однако данные гистологического исследования ограничены.

В нескольких научных работах приведены результаты длительного наблюдения за больными с НАЖБП и НАСГ [31, 38–45]. Детальное обсуждение этих работ не является предметом данных рекомендаций, однако можно кратко изложить полученные данные: у пациентов с НАЖБП наблюдается более высокий уровень смертности по сравнению с контрольной популяцией; наиболее частой причиной летального исхода у больных с НАЖБП (НАСЗ и НАСГ) являются сердечнососудистые заболевания; у больных с НАСГ (но не НАСЗ) наблюдается повышенный уровень смертности, обусловленной патологией печени.

Другим косвенным доказательством прогрессирующего естественного течения НАСГ являются признаки криптогенного цирроза, который тесно связан с НАЖБП [46, 47]. У больных с криптогенным циррозом печени наблюдается непропорционально высокая распространенность метаболических факторов риска (СД 2, ожирение, метаболический синдром), что типично для лиц с НАЖБП; у больных данной группы часто наблюдаются один или более признаков НАСГ, а ряд исследований показали уменьшение гистологических признаков НАСГ при развитии цирроза [4, 7, 46, 47].

У больных с НАЖБП наблюдается повышенный риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), что, однако, ограничивается пациентами с тяжелыми стадиями фиброза печени и циррозом [48–53]. В некоторых работах изучали естественное течение цирроза печени в исходе НАСГ по сравнению с циррозом в исходе вирусного гепатита С [54–57]. В крупном проспективном исследовании, проведенном с использованием УЗИ, [55] установлено, что при циррозе печени в исходе НАСГ наблюдается более низкий уровень декомпенсации и смертности по сравнению с циррозом в исходе вирусного гепатита С. Однако в более поздней международной научной работе [56], в которую было включено 247 пациентов с НАЖБП, фиброзом тяжелой степени и циррозом, за которыми наблюдали в среднем ( $85,6 \pm 54,5$ ) месяца, было показано, что 10-летняя выживаемость, которая составляла 81,5%, не отличалась от показателя больных циррозом печени в исходе вирусного гепатита С; обе группы были сопоставимы по возрасту и полу. Важно, что результаты обоих исследований показали, что у больных с циррозом печени в исходе НАСГ наблюдается более низкий риск развития ГЦК по сравнению с группой больных циррозом печени вследствие вирусного гепатита С [55, 56].

### **Употребление алкоголя и определение НАЖБП**

Определение НАЖБП указывает на то, что пациент в настоящий момент и в последнее время не злоупотребляет алкоголем. Однако точное определение злоупотребления алкоголем у пациентов с подозреваемой НАЖБП остается неясным. На последней согласительной конференции [58] было принято решение, что значительное употребление алкоголя может быть определено как  $> 21$  дринка в неделю для мужчин и  $> 14$  дринок в неделю для женщин в течение последних 2 лет до проведения гистологического исследования печени. Более того, рекомендовалось, чтобы в контексте клинических испытаний для оценки количества употребляемого алкоголя были использованы валидированные опросники. Определение злоупотребления алкоголем в литературе относительно НАЖБП противоречиво. В ряде исследований под злоупотреблением понимают употребление  $> 1$  дринка алкоголя (приблизительно 10 г алкоголя в одном дринке) в сутки, в других  $> 40$  г в сутки, при этом в публикациях не всегда используют определения, которые учитывают половую принадлежность [59]. Если данные относительно потребления алкоголя, сообщенные пациентом, при обследовании по поводу вероятной НАЖБП не соответствуют клиническим подозрениям, то следует рассмотреть возможность их подтверждения членом семьи или близким другом.

### *Рекомендации*

1. В клинической практике при обследовании больных с подозрениями на наличие НАЖБП продолжающееся или недавнее употребление алкоголя в дозах  $> 21$  дринка в среднем в неделю мужчинами и  $> 14$  дринок — женщинами является обоснованным определением злоупотребления алкоголем (сила доказательств — 2; качество — С).

### **Обследование больного со случайно обнаруженным стеатозом печени**

У некоторых пациентов, у которых используют визуализирующие методы обследования органов грудной и брюшной полости по причинам, не связанным с симптомами, признаками или биохимическими изменениями, неассоциированными с патологией печени, может наблюдаться стеатоз печени, о наличии которого не подозревали в начале обследования. Несмотря на то, что распространенность данного феномена в клинической практике невысока, исследования систематически не изучали характеристики или естественное течение НАЖБП в данной популяции пациентов.

*Рекомендації*

2. Если у пациентов со случайно обнаруженным стеатозом печени, выявленным по данным визуализирующих методов обследования, наблюдаются симптомы или признаки, соответствующие заболеванию печени или отклонения результатов биохимических тестов, то их следует обследовать, как если бы у них наблюдалась возможная НАЖБП, и в дальнейшем вести соответствующим образом (сила — 1; доказательства — А).

3. У пациентов со случайно обнаруженным стеатозом печени (выявленным визуализирующими методами обследования), у которых отсутствуют любые симптомы и признаки, характерные для патологии печени, а также у пациентов с нормальными биохимическими показателями обоснованной является оценка метаболических факторов риска (ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия) и альтернативных причин стеатоза печени, таких как злоупотребление алкоголем или лекарственными препаратами (сила — 1, доказательства — А).

4. Пациентам со случайно обнаруженным стеатозом печени (выявленным визуализирующими методами обследования), у которых симптомы отсутствуют и у которых наблюдаются нормальные биохимические показатели, проведение биопсии печени не рекомендуется (сила — 1, доказательства — В).

**Скрининг в клиниках первичного медицинского звена, специализирующихся на диабете и ожирении**

Можно утверждать, что систематический скрининг НАЖБП необходимо проводить, по меньшей мере, среди пациентов высокого риска, посещающих медицинские учреждения, специализирующиеся на лечении диабета и ожирения. Однако в настоящий момент в понимании диагностики, естественного течения и лечения НАЖБП имеется множество «белых пятен». Поскольку биохимические печеночные тесты могут оставаться в пределах нормативных значений у пациентов с НАЖБП и НАСГ, они могут быть недостаточно чувствительными для того, чтобы быть скрининговыми тестами, в то время как УЗИ печени в качестве скринингового теста является потенциально более чувствительным, но более дорогостоящим и трудоемким.

*Рекомендації*

5. Проведение скрининга НАЖБП лицам, посещающим клиники первичного медицинского звена, или пациентам из групп высокого риска, посещающим медицинские учреждения, специ-

ализирующиеся на диабете или ожирении, в настоящее время не рекомендуется вследствие неопределенности дополнительных диагностических тестов и лечения и недостаточного количества знаний о пользе и соотношении цена — качество данного скрининга (сила — 1, доказательства — В).

**Скрининг членов семьи**

Эпизодические случаи и некоторые опубликованные исследования говорят о семейной кластеризации и наследственном характере НАЖБП [60–63], однако окончательные данные отсутствуют. В ретроспективном когортном исследовании, проведенном I. R. Wilper и соавт. [61], обнаружено, что у 18% пациентов с НАСГ имелся родственник первой линии родства с подобной патологией. В небольшом исследовании семейной агрегации было выявлено, что у пациентов с НАЖБП наблюдаются значительно большее количество родственников первой линии родства с циррозом, а также тенденция к семейной кластеризации НАЖБП или развитию криптогенного цирроза по сравнению с группой контроля, сопоставимой по основным показателям [62]. В другом исследовании семейной агрегации [63] у детей с лишним весом с/без НАЖБП, после поправки на возраст, пол, расу и ИМТ, наследуемость фракции жира в печени, по данным МРТ, составляла 0,386, а жировая дистрофия имела место у 18% членов семьи детей с НАЖБП, несмотря на нормальный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) и отсутствие ожирения.

*Рекомендації*

6. Систематический скрининг членов семьи на наличие НАЖБП в настоящий момент не рекомендуется (сила — 1, доказательства — В).

**Базовое обследование**

Для диагностики НАЖБП необходимо наличие стеатоза печени по данным визуализирующих методов обследования или гистологического исследования, отсутствие злоупотребления алкоголем, отсутствие альтернативных причин стеатоза печени, отсутствие сопутствующих заболеваний печени.

Наиболее распространенными причинами стеатоза печени являются также злоупотребление алкоголем, гепатит С, лекарственные препараты, парентеральное питание, болезнь Вильсона и тяжелое истощение. При обследовании пациентов с впервые заподозренной НАЖБП, важно исключить другие причины хронического заболевания печени, включая гемохроматоз,

аутоімунні захворювання печінки, хронічний вірусний гепатит і хвороба Вільсона [3]. У пацієнтів з НАЖБП часто спостерігається помірне підвищення рівня ферритину, це не обов'язково вказує на надмірне накоплення заліза [3, 64]. При підвищенні вмісту сировоточного ферритину і насиченості трансферину у пацієнтів з можливою НАЖБП важливо перевіряти наявність спадкового гемохроматозу. Мутації гена HFE виникають з різною частотою у пацієнтів з НАЖБП, а їх клінічне значення залишається нез'ясованим [64]. Слід розглянути питання проведення біопсії печінки для визначення концентрації заліза в печінці і для того, щоб виключити значне ураження печінки і фіброзу у пацієнтів з можливою НАЖБП з підвищеним рівнем сировоточного ферритину, а також гомозиготну або складну гетерозиготну мутацію C282Y гена HFE [65]. В останньому опублікованому великому дослідженні NASH Clinical Research Network позитивний результат дослідження на аутоантитела в сировотці крові (антинуклеарні антитела > 1:160 або антигладком'язові антитела > 1:40) відзначено у 21% пацієнтів з вираженою НАЖБП, що не було пов'язано з більш важкими гістологічними змінами [66].

#### Рекомендації

7. При дослідженні пацієнта з можливою НАЖБП необхідно виключити інші причини стеатоза і супутні поширені захворювання печінки (сила — 1, доказів — А).

8. Постійно високий рівень ферритину і підвищена насиченість заліза, особливо при наявності гомозиготної або гетерозиготної мутації C282Y гена HFE можуть стати основою для проведення біопсії печінки (сила — 1, доказів — В).

9. Високі сировоточні титри аутоантител разом з іншими ознаками, свідчать на користь аутоімунного захворювання печінки (дуже висока концентрація амінотрансфераз, висока концентрація глобулінів), вважаються основою для більш глибокого дослідження більшої частини аутоімунного захворювання печінки (сила — 1, доказів — В).

#### Неінвазивні методи діагностики стеатогепатита і важкого фіброза при НАЖБП

Естественне перебіг НАЖБП фактично може розвиватися в двох варіантах. НАСЗ в основному пов'язаний з сприятливим перебігом,

в той час як НАСГ може прогресувати до циррозу, печінкової недостатності і раку печінки. Загальноприйнято, що біопсія печінки є найбільш адекватним методом діагностики стеатогепатита і фіброза у пацієнтів з НАЖБП, однак в більшості випадків слід звернути увагу на обмеження для проведення біопсії, а саме: ціна, помилка зразка і пов'язані з процедурою захворюваність і смертність. Сировоточні концентрації трансаміназ і візуалізуючі методи дослідження, такі як УЗІ, комп'ютерна томографія і МРТ, вважаються адекватними методами оцінки стеатогепатита і фіброза у пацієнтів з НАЖБП. Тому особливий інтерес викликає розробка правил клінічного прогнозування і неінвазивних біомаркерів для діагностики стеатогепатита у пацієнтів з НАЖБП [7], однак їх детальне розглянути не є предметом обговорення в даних рекомендаціях.

Метаболічний синдром є потужним фактором наявності стеатогепатита у пацієнтів з НАЖБП [3, 7, 67–69] і може служити для кращої ідентифікації пацієнтів з постійно відхиленнями від норми показателями функціональних проб печінки, чим проведення біопсії було б діагностично і прогностично корисним.

Особливий інтерес представляє розробка неінвазивних методів виявлення важких стадій фіброза у пацієнтів з НАЖБП [7]. Дані методи включають індекс NAFLD Fibrosis Score [70], панель ELF (enhanced liver fibrosis) [70] і непрямую еластографію. Панель NAFLD Fibrosis Score враховує шість показувачів, легко визначаються в клінічній практиці (вік, ІМТ, гіперлікемія, кількість тромбоцитів, концентрація альбуміну, співвідношення АСТ (аспартатамінотрансферази) і АЛТ (АСТ/АЛТ)), і розраховується за формулою, опублікованою раніше (<http://naflscore.com>). В метааналізі 13 досліджень, який включав 3064 пацієнтів [7], показувач AUROC (площа під робочою характеристичною кривою) індексу NAFLD Fibrosis Score становив 0,85 для прогнозування важких стадій фіброза (тобто мостовидного фіброза або циррозу), чутливість даного показувача менше 1,455 для виключення важких стадій фіброза становить 90%, а специфічність — 60%; в той час як індекс більше 0,676 для виявлення важких стадій фіброза має чутливість 67% і специфічність 97%. Панель ELF включає концентрації в плазмі трьох білків метаболізму матриксу (гіалуронова кислота, TIMP-1 і

PIINP), при этом AUROC данного показателя для выявления тяжелых стадий фиброза составляет 0,90 с чувствительностью 80 % и специфичностью 90 % [71].

В качестве нового биомаркера наличия стеатогепатита у пациентов с НАЖБП [7, 72] интенсивно изучают уровни циркулирующих фрагментов цитокератина 18 (СК-18). В работе, проведенной Wieckowska и соавт. [70], определяли содержание фрагментов СК-18 в образцах плазмы 44 пациентов с НАЖБП, отобранных по результатам биопсии печени, и оценивали корреляцию полученных показателей с иммуногистохимическими данными. Концентрация фрагментов СК-18 в плазме была значительно повышена у пациентов с НАСГ по сравнению с НАСЗ или здоровыми добровольцами (медиана — 765,7 ед./л по сравнению с 202,4 ед./л и 215,5 ед./л соответственно;  $p < 0,001$ ), данный показатель является независимым предиктором НАСГ (отношение шансов (ОШ) — 1,95; 95 % доверительный интервал (ДИ) — 1,18—3,22 на каждые 50 ед./л). Подобный эксперимент был воспроизведен в нескольких последовательных исследованиях. В последнем метаанализе было установлено, что уровень СК-18 в плазме в качестве предиктора обладает чувствительностью 78 % и специфичностью 87 %, при этом AUROC для диагностики стеатогепатита у пациентов с НАЖБП — 0,82 (95 % ДИ — 0,78—0,88) [7]. Несмотря на столь обнадеживающие результаты, в настоящий момент данный метод обследования не доступен для широкого применения. Более того, учитывая, что в каждом исследовании использовали специфическое пороговое значение, данный показатель для диагностики стеатогепатита не установлен.

Выявлено, что непрямая эластография, при помощи которой неинвазивно определяют плотность печеночной ткани, является эффективным методом диагностики тяжелых стадий фиброза у пациентов с вирусными гепатитами В и гепатитом С. Хотя в последнем метаанализе продемонстрированы высокая чувствительность и специфичность данного метода в диагностике фиброза печени при НАЖБП [7], во многих случаях данное обследование неэффективно у лиц с более высоким ИМТ. Более того, данный способ диагностики не доступен для широкого применения в США. Другие визуализирующие методы диагностики, такие как МРТ-эластография, хотя и доступны для широкого использования, редко применяют в клинической практике. Основное ограничение данных моделей и биомаркеров за-

ключается в том, что их эффективность в мониторинге естественного течения заболевания, прогнозировании исхода или эффективности терапии неизвестны.

#### *Рекомендации*

10. Поскольку наличие метаболического синдрома является предиктором формирования стеатогепатита у больных с НАЖБП, его можно считать показанием для проведения биопсии печени (сила — 1, доказательства — В).

11. NAFLD Fibrosis Score представляет собой средство для выявления пациентов с НАЖБП и повышенной вероятностью формирования мостовидного фиброза и/или цирроза (сила — 1, доказательства — В).

12. Несмотря на то, что концентрация СК-18 в сыворотке/плазме крови является обнадеживающим биомаркером для диагностики стеатогепатита, рекомендовать его в качестве рутинного метода обследования в клинической практике еще рано (сила — 1, доказательства — В).

#### **Когда проводить биопсию печени больным с НАЖБП?**

Биопсия печени остается золотым стандартом оценки гистологических изменений у больных с НАЖБП. Однако данный метод является дорогостоящим и сопряжен с различными осложнениями, а также хоть и низкой, но летальностью. Таким образом, данное обследование следует проводить лишь больным, у которых в результате проведения данной процедуры будут получены дополнительные данные относительно прогноза или терапевтическая польза.

#### *Рекомендации*

13. Возможность проведения биопсии печени следует рассмотреть у больных с повышенным риском развития стеатогепатита и тяжелой степени фиброза (сила — 1, доказательства — В).

14. Для выявления больных с риском развития стеатогепатита и фиброза тяжелой степени можно использовать наличие метаболического синдрома и шкалу NAFLD Fibrosis Score (сила — 1, доказательства — В).

15. Возможность проведения биопсии печени следует рассмотреть для больных с возможной НАЖБП, для которых без данного метода обследования исключить другие причины поражения печени нельзя (сила — 1, доказательства — В).

#### **Ведение больных с НАЖБП**

Терапия больных с НАЖБП включает лечение не только патологии печени, но и ассоциирован-

ных метаболических расстройств, а именно: ожирения, гиперлипидемии, инсулинорезистентности и СД 2. Поскольку больные с НАЖБП без стеатогепатита имеют благоприятный прогноз с точки зрения прогрессирования заболевания печени, фармакологическую коррекцию следует применять лишь в группе пациентов с НАСГ.

### Изменение образа жизни

Во многих исследованиях было установлено, что изменение образа жизни может способствовать снижению активности печеночных трансаминаз и уменьшению стеатоза печени по данным УЗИ [73–80], МРТ и спектроскопии [81–94]. В метаанализе 15 исследований по изучению серии случаев и клинических работ, проведенных в период с 1967 по 2000 г., было показано, что в большинстве случаев при соблюдении диеты наблюдалось снижение уровней трансаминаз и уменьшение стеатоза по данным УЗИ. Диеты включали различные ограничения по калорийности и составу макронутриентов (диеты с низким содержанием углеводов против диет с высоким их содержанием, диеты с низким содержанием жиров против диет с высоким их содержанием, диеты с высоким содержанием насыщенных жиров против высокого) [95]. Однако результаты данных исследований были неубедительными в силу следующих причин: небольшой объем выборки; в случае достаточного количества пациентов испытание носило неконтролируемый характер; лишь в немногих работах проведена гистологическая оценка в начале и конце наблюдения. В ряде других исследований было показано, что на фоне модификации образа жизни наблюдается улучшение уровней трансаминаз и стеатоза печени по данным гистологии [96–98].

В двух рандомизированных контролируемых исследованиях изучали изменение образа жизни в сочетании с терапией орлистатом (ингибитор кишечной липазы). В работе, проведенной S. Zelber-Sagi и соавт. [99], установлено, что лечение орлистатом приводило к улучшению уровня АЛТ и стеатоза печени по данным УЗИ, однако его влияние на гистологические изменения оценить не удалось, так как большинству пациентов контрольную биопсию печени не проводили. В исследовании S. A. Harrison и соавт. [100] лечение орлистатом не способствовало снижению массы тела или улучшению гистологической картины. Наилучшая динамика снижения массы тела и нормализации гистологической картины при НАСГ наблюдалась в исследовании 31 больных с ожирением и НАСГ. В данной работе всем

пациентам рекомендовалось радикальное изменение образа жизни (диета, изменение поведенческих привычек, 200 мин умеренной физической активности в неделю в течение 48 нед) против структурированного базисного обучения [101]. В группе интенсивного лечения снижение массы тела составляло 9,3 % против 0,2 % в группе диетических рекомендаций и приводило к уменьшению показателей стеатоза, некроза и воспаления, при этом фиброз печени не уменьшался. У больных, у которых снижение составляло 7 %, наблюдалось значительное улучшение стеатоза печени, лобулярного воспаления, баллонной дегенерации и индекса NAFLD Activity Score (NAS) [101]. Подобная тенденция выявлена в работе, проведенной S. A. Harrison и соавт. [100]. Так у больных, потерявших > 5 % массы тела, наблюдалось уменьшение стеатоза, в то время как у пациентов со снижением массы тела 9 % и более достоверное уменьшение наблюдалось для стеатоза, лобулярного воспаления, баллонной дегенерации и индекса NAS.

Во многих исследованиях для оценки изменения количества жира в печени при модификации образа жизни используют МРС. В исследованиях, в которых оценивали различные методы лечения: диета [81, 83, 84, 89, 92, 93] или диета в комбинации с физическими упражнениями [82, 85–88, 92, 94], установлено достоверное снижение количества жира в печени в среднем на 40 % (от 20 до 81 %). Степень снижения количества жира была пропорциональна интенсивности изменений образа жизни; для достижения данных результатов необходимо было достичь снижения массы тела 5–10 % [82, 88, 92].

Влияние физических упражнений без модификации диеты на стеатоз печени исследовали в четырех работах с использованием МРС [102–105]. Программа физических нагрузок состояла из 2–3 сессий в неделю; длительность каждой сессии составляла 30–60 мин; данные рекомендации больные соблюдали на протяжении 6–12 нед. Во всех исследованиях, кроме одного [101], количество жира в печени снизилось без существенного изменения массы тела

### Рекомендации

16. Снижение массы тела в результате гипокалорийной диеты или диеты с повышенной физической активностью в большинстве случаев приводит к уменьшению стеатоза печени (сила – 1, доказательства – А).

17. Для уменьшения стеатоза печени необходимо снижение массы тела на 3–5 %, в то время как для уменьшения некроза и воспалительных

изменений необходимо более интенсивное снижение массы тела (до 10%) (сила — 1, доказательства — В).

18. У взрослых больных с НАЖБП физические упражнения могут приводить к уменьшению стеатоза печени, однако их способность улучшать другие гистологические показатели неизвестна (сила — 1, доказательства — В).

### Сенситайзеры инсулина

#### Метформин

Влияние метформина на активность печеночных аминотрансфераз и гистологической картины печени у больных с НАСГ изучали в нескольких исследованиях. В небольших открытых исследованиях было показано уменьшение инсулинорезистентности и уровней трансаминаз [106–108], однако не гистологических изменений [107, 108]. В открытом исследовании, в которое вошли 110 пациентов с НАСГ, больные получали метформин в дозе 2 г/сут (55 больных), витамин Е в дозе 800 МЕ/сут (28 пациентов) или диетические рекомендации (27 больных). Период наблюдения составлял 12 мес [109]. Более выраженное снижение уровня трансаминаз наблюдали в группе, получавшей метформин по сравнению с группой, получавшей витамин Е или диетические рекомендации. Однако в группе из 17 больных, получавших метформин, которым была проведена парная биопсия печени, наблюдали лишь умеренное улучшение стеатоза печени. В открытом 48-недельном исследовании 26 пациентов, получавших метформин, уменьшение НАСГ отмечено лишь у 30%, несмотря на значительное снижение массы тела респондентов (у 19% наблюдалось снижение массы тела > 10 кг) [110]. Результаты более крупного (n = 48) рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) метформина по сравнению с плацебо, проведенного J.W. Haukeland и соавт. [112], свидетельствуют о подобном отсутствии эффективности. В работе в обеих группах использовали сходные диетические рекомендации и физические нагрузки. Не удалось доказать существенного влияния метформина на чувствительность печени к инсулину, аминотрансферазы [111–116] или гистологическую картину [112, 113, 116] и в других работах. В метаанализе [4] было показано, что лечение метформином в течение 6–12 мес в комбинации с модификацией образа жизни не приводило к улучшению содержания печеночных трансаминаз или гистологических изменений по сравнению с модификацией образа жизни независимо от дозы препарата и наличия диабета.

#### Рекомендации

19. Метформин не обладает достоверным влиянием на гистологические показатели и не рекомендован в качестве специфического лечения взрослых пациентов с НАСГ (сила — 1, доказательства — А).

#### Тиазолидинионы

В некоторых исследованиях изучали влияние пиоглитазона и розиглитазона на уровни трансаминаз и гистологические изменения у больных с НАСГ. В неконтролируемом открытом исследовании у 22 больных с НАСГ, диагностированным по данным биопсии, розиглитазон приводил к снижению уровней трансаминаз, стеатоза печени, баллонной дегенерации и воспалительного индекса, но не показателя фиброза [117]. В РКИ, проведенном V. Ratziu и соавт. [118], было установлено, что лечение розиглитазоном способствовало снижению уровней трансаминаз и стеатоза печени, однако не некроза, воспаления или фиброза, в конце его открытой фазы дополнительного лечения продолжительностью 2 года были получены подобные результаты [119].

R. Belfort и соавт. [120] было проведено РКИ по изучению пиоглитазона (45 мг/сут) у больных с НАСГ, нарушением толерантности к глюкозе и СД 2. Несмотря на значительное повышение массы тела ( $2,5 \pm 0,5$  кг) на фоне лечения пиоглитазоном наблюдалось достоверное улучшение показателей трансаминаз, стеатоза печени, баллонной дегенерации и воспаления. Достоверное улучшение индекса NAS при лечении пиоглитазоном отмечено в 73% случаев по сравнению с 24% пациентов из группы плацебо ( $p < 0,001$ ); у больных, рандомизированных в группу лечения пиоглитазоном, наблюдалась также тенденция к улучшению показателя фиброза ( $p = 0,08$ ). G. P. Aithal и соавт. [121] провели РКИ (74 пациентов с НАСГ) по изучению модификации образа жизни в сочетании с пиоглитазоном в дозе 30 мг/сут или плацебо в течение 12 мес. На фоне достоверно более интенсивного снижения гепатоцеллюлярного поражения и фиброза в группе, получавшей пиоглитазон, по сравнению с группой плацебо существенного уменьшения стеатоза не наблюдали [121]. Исследование PIVENS (пиоглитазон против витамина Е или плацебо в лечении пациентов без диабета с неалкогольным стеатогепатитом) [122] представляет собой крупное многоцентровое РКИ, в котором 247 пациентов с НАСГ без диабета были рандомизированы в группу, лечение которой включало пиоглитазон (30 мг/сут), витамин Е (800 МЕ/сут) или плацебо в течение

24 мес. Первичная конечная точка состояла в улучшении индекса NAS в два раза и более, а также улучшении показателя баллонной дегенерации на 1 балл и более и улучшении лобулярного воспаления или стеатоза по меньшей мере на 1 балл, без улучшения индекса фиброза [122]. Данная точка была достигнута у 19 % больных из группы плацебо по сравнению с 34 % в группе пиоглиитазона ( $p = 0,04$  против плацебо) и 43 % в группе витамина E ( $p = 0,001$  против плацебо) [122]. Поскольку данное исследование состоит из двух первичных сравнений (пиоглиитазон против плацебо и витамин E против плацебо), в качестве достоверного значения *p a priori* использовали 0,025. Поэтому, несмотря на гистологические преимущества лечения пиоглиитазоном, в данном исследовании был сделан вывод, что на фоне лечения пиоглиитазоном первичная конечная точка не достигнута. Разрешение НАСГ — ключевая вторичная конечная точка — было достигнуто в достоверно большем количестве случаев в группе пиоглиитазона по сравнению с группой плацебо (47 % против 21 %;  $p = 0,001$ ) [122].

Лечение пиоглиитазоном было ассоциировано с увеличением массы тела на 4,7 кг по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ). Витамин E и пиоглиитазон хорошо переносились; различий в количестве побочных реакций не выявлено.

Метаанализ [4], который включал пять РКИ, показал, что лечение пиоглиитазоном приводило к достоверному уменьшению стеатоза (ОШ — 4,05, 95 % ДИ — 2,58–6,35) и воспаления (ОШ — 3,53, 95 % ДИ — 2,21–5,64), при этом существенной динамики фиброза не наблюдалось (ОШ — 1,40, 95 % ДИ — 0,87–2,24).

Имеются значительные данные о длительной безопасности тиазолидиндионов относительно сердечно-сосудистой патологии, застойной сердечной недостаточности, рака мочевого пузыря и потери костной массы. В метаанализе [123] 19 исследований, в который были включены 16 390 пациентов с СД 2, лечение пиоглиитазоном было ассоциировано со значительно меньшим (~ 18 %) количеством летальных исходов, инфаркта миокарда или инсульта ( $p = 0,005$ ). Однако лечение пиоглиитазоном было ассоциировано с более высокой частотой развития застойной сердечной недостаточности (2,3 % против 1,8 % в группе контроля;  $p = 0,002$ ), поэтому при рассмотрении вопроса о его использовании у пациентов с нарушенной функцией миокарда следует учесть меры предосторожности. Вследствие повышенного риска развития коронарных событий розиглиитазон более не представлен на рынке Европы, а его использование строго запрещено в США.

### Рекомендации

20. Пиоглиитазон можно использовать для лечения стеатогепатита у пациентов с НАСГ, диагностированным по результатам биопсии. Однако большинство пациентов, которые участвовали в клинических исследованиях пиоглиитазона для лечения НАСГ, не страдали сахарным диабетом, а его эффективность у пациентов с НАСГ не установлена (сила — 1, доказательства — В).

### Витамин E

Оксидативный стресс является ключевым механизмом гепатоцеллюлярного повреждения и прогрессирования заболевания у лиц с НАСГ. Витамин E — антиоксидант, изученный в качестве лекарственного препарата для лечения НАСГ [124–128]. Сравнение результатов данных исследований затруднено из-за разных критериев включения в исследование, разных доз витамина E, дополнительного использования других антиоксидантов или лекарственных средств, а также из-за ограниченного количества гистологических данных для оценки исходов. Неясным также остается влияние лекарственной формы используемого витамина E на его биодоступность. Мощностью большинства исследований была относительно недостаточной, данные исследования не соответствовали критериям CONSORT для клинических исследований. Несмотря на данные ограничения, можно сделать выводы, что использование витамина E ассоциировано со снижением уровней трансаминаз у больных с НАСГ; результаты исследований, в которых оценивали гистологические конечные точки, свидетельствуют об уменьшении стеатоза, воспаления и баллонной дегенерации на фоне лечения витамином E; витамин E не влияет на фиброз печени. В двух метаанализах [8, 129] не удалось показать достоверного улучшения гистологических показателей на фоне лечения витамином E у пациентов с НАСГ, однако данные анализы были проведены до публикации результатов проектов PIVENS [122] и TONIC (лечение неалкогольной жировой болезни печени у детей) [130]. В наиболее крупном исследовании — PIVENS использовали чистую форму гГГ-токоферола для перорального введения в дозе 800 МЕ/сут; длительность лечения составляла 96 нед [122].

Первичная конечная точка, как было указано ранее, была достигнута у большего количества пациентов, получавших витамин E, по сравнению с плацебо (42 % против 19 %;  $p < 0,001$ , число пролеченных больных на одного излеченного — 4,4). Проблема, связанная с лечением витамином E, состоит в противоречивых данных относительно его влияния на общую смертность. В некоторых

метаанализах было установлено повышение общей смертности на фоне лечения витамином Е в высоких дозах [131, 132], однако в других данная взаимосвязь не была подтверждена [133–135]. Опубликованные РКИ показали, что витамин Е, назначаемый в дозе 400 МЕ/сут, повышал риск рака простаты у относительно здоровых мужчин (абсолютное повышение 1,6 на 1000 человеко-лет использования витамина Е) [136].

#### Рекомендации

21. Витамин Е ( $\alpha$ -токоферол), назначаемый в дозе 800 МЕ/сут ежедневно, способствует улучшению гистологической картины у больных с НАСГ по данным биопсии, поэтому данный препарат следует рассматривать в качестве терапии первой линии для данной группы пациентов (сила — 1, доказательства — В).

22. У пациентов с диабетом НАЖБП без предварительного проведения биопсии печени, с циррозом печени в исходе НАСГ или криптогенным циррозом печени витамин Е для лечения НАСГ не рекомендуется до получения данных в пользу его эффективности (сила — 1, доказательства — С).

#### Урсодезоксихолевая кислота, $\omega$ 3-жирные кислоты и другие препараты

В некоторых исследованиях [126, 137–140] проводили изучение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в тридиционных и высоких дозах с целью улучшения уровней трансаминаз и уменьшения стеатоза у пациентов с НАЖБП и гистологических изменений у пациентов с НАСГ. Все исследования, кроме одного [139], являлись экспериментальной проверкой концепции с небольшим количеством больных и/или использовали суррогатные конечные точки. Одно крупное многоцентровое РКИ убедительно показало отсутствие гистологических преимуществ УДХК над плацебо у пациентов с НАСГ [139].  $\omega$ 3-Жирные кислоты, в настоящее время одобренные в США для лечения гипергликемии, изучали для лечения НАЖБП как на животной модели, так и у людей [141]. Обзор опубликованных данных об использовании  $\omega$ 3-жирных кислот при НАЖБП, проведенный G. S. Masterton и соавт. [142], выявил экспериментальные данные в пользу их использования, хотя интерпретация результатов исследований у людей затруднена вследствие небольшого объема выборки и методологических недостатков. В США начато крупное многоцентровое исследование эйкозапентаеновой кислоты ( $\omega$ 3-жирной кислоты) для лечения НАСГ. В небольших исследованиях экспериментальной проверки концепции изучено бо-

лее десятка других лекарственных средств, однако их детальный анализ не является предметом обсуждения данных рекомендаций.

#### Рекомендации

23. УДХК не рекомендована для лечения НАЖБП или НАСГ (сила — 1, доказательства — В).

24. Рекомендовать  $\omega$ 3-жирные кислоты для специфического лечения НАЖБП или НАСГ преждевременно, однако их можно рассматривать в качестве терапии первой линии для лечения пациентов с НАЖБП и гипертриглицеридемией (сила — 1, доказательства — В).

#### Бариатрическая хирургия

Поскольку у большинства пациентов, которым проводятся бариатрические хирургические вмешательства, наблюдается ассоциированная патология печени, эти вмешательства на верхнем отделе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в качестве потенциального лечения НАСГ представляют особый интерес.

РКИ подобных вмешательств с целью специфического лечения НАЖБП или НАСГ не проводили. Однако имеется несколько ретроспективных и проспективных когортных исследований, в которых сравнивали гистологические изменения в печени у больных с морбидным ожирением до и после бариатрического хирургического вмешательства. К сожалению, в большинстве подобных исследований, биопсия печени, проведенная после наложения анастомоза, проведена в разные сроки и лишь пациентам, которым выполнили такие хирургические вмешательства, как герниопластика и разделение спаек. Исключение составляет исследование, проведенное P. Mathurin и соавт. [143], в котором проспективно были сопоставлены клинические и метаболические данные с гистологическими показателями до бариатрического хирургического лечения через 1 год и 5 лет. В исследование был включен 381 больной с тяжелыми формами ожирения. В 56 % случаев проведено бандажирование желудка, в 23 % — билиарный и кишечный анастомоз, в 21 % — желудочный анастомоз. Через 1 год и 5 лет после проведения бариатрического хирургического вмешательства наблюдали достоверное уменьшение стеатоза, баллонной дегенерации и индекса NAS по сравнению с исходными показателями и разрешение вероятного или определенного НАСГ. Большинство положительных изменений в гистологической картине наблюдали через 1 год, при этом различия между гистологическими показателями через 1 год и 5 лет отсутствовали. Отмечено минимальное, од-

нако достоверное возрастание индекса фиброза через 5 лет после хирургического вмешательства ( $0,27 \pm 0,55$  в начале исследования и  $0,36 \pm 0,59$  в конце исследования;  $p = 0,001$ ). Несмотря на возрастание, через 5 лет у 96 % пациентов наблюдался фиброз 1-й степени и менее, и лишь у 0,5 % — фиброз 3-й степени, что свидетельствует об отсутствии клинического ухудшения фиброза, напрямую ассоциированного с проведением процедуры. В подгруппе пациентов с возможным или определенным НАСГ при базовой биопсии прогрессирования фиброза через 1 год и 5 лет не наблюдали. Поскольку ни у одного из пациентов не диагностировали при стартовой биопсии фиброз 3-й или 4-й степени, влияние хирургического лечения на лиц с тяжелыми стадиями фиброза и циррозом оценить невозможно.

В двух метаанализах оценили влияние бариатрических хирургических вмешательств на гистологические показатели у больных с НАЖБП [14, 144]. Результаты метаанализа, проведенного R. R. Mumtazi и соавт. [144], свидетельствуют о том, что после проведения оперативного лечения имело место уменьшение или полное разрешение стеатоза, стеатогепатита и фиброза. Однако в последнем опубликованном Кохрановском обзоре [145] сделаны выводы, что недостаточное количество РКИ или квази-рандомизированных клинических исследований затрудняет оценку пользы и риска данного метода лечения пациентов с НАСГ.

#### *Рекомендации*

25. Бариатрические оперативные вмешательства на верхних отделах ЖКТ не противопоказаны лицам с ожирением, НАЖБП или НАСГ, которым данное лечение не противопоказано по другим причинам (без диагностированного цирроза) (сила — 1, доказательства — А).

26. Тип, безопасность и эффективность бариатрического хирургического вмешательства у лиц с ожирением и диагностированным циррозом, которым данное лечение не противопоказано по другим причинам, не установлены (сила — 1, доказательства — В).

27. Рассматривать бариатрическое хирургическое лечение верхнего отдела ЖКТ в качестве метода специфического лечения НАСГ преждевременно (сила — 1, доказательства — В).

#### **Употребление алкоголя пациентами с НАЖБП и НАСГ**

Злоупотребление алкоголем является фактором риска хронических заболеваний печени. Пациенты с НАЖБП и НАСГ должны избегать

значительного злоупотребления. Национальный институт проблем злоупотребления алкоголем и алкоголизма определяет значительное или пограничное пьянство как > 4 дринок в сутки или > 14 дринок в неделю для мужчин и > 3 дринок в сутки или 7 дринок в неделю для женщин [146]. Несколько одновременно проведенных исследований свидетельствуют о положительном влиянии легкого употребления алкоголя (в среднем менее одного дринка в сутки) на наличие (по данным биохимических тестов или визуализирующих методов обследования) и тяжесть НАЖБП [147–153]. Исследования влияния постоянного употребления алкоголя на тяжесть заболевания или естественное течение НАЖБП или НАСГ отсутствуют. Влияние легкого употребления алкоголя на сердечно-сосудистую систему и риск канцерогенеза у больных с НАЖБП не изучали.

#### *Рекомендации*

28. Пациенты с НАЖБП не должны употреблять большое количество алкоголя (сила — 1, доказательства — В).

29. Рекомендации относительно незначительного употребления алкоголя лицами с НАЖБП отсутствуют (сила — 1, доказательства — В).

#### **Использование статинов у пациентов с НАЖБП и НАСГ**

Пациенты с НАЖБП и НАСГ имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а в нескольких работах было установлено, что сердечно-сосудистая патология является наиболее распространенной причиной летального исхода [6]. Пациенты с НАЖБП должны быть стратифицированы относительно сердечно-сосудистой патологии, а их факторы риска сердечно-сосудистой патологии следует вести соответствующим способом [154]. Лечение дислипидемии необходимо рассматривать в качестве основного метода снижения кардиоваскулярного риска у пациентов с НАЖБП [154].

Статины представляют собой важный класс лекарственных препаратов для лечения дислипидемии. До сих пор наблюдается нежелание использовать статины при возможном или подтвержденном хроническом заболевании печени, включая НАЖБП и НАСГ. Несмотря на то, что повышение уровня трансаминаз не часто встречается у пациентов, принимающих статины, серьезное поражение печени вследствие приема данных препаратов в клинической практике встречается редко. За последнее десятилетие в одном РКИ и нескольких ретроспективных и проспективных

исследованиях [155–159] было установлено, что статины безопасны у пациентов с патологией печени, данные о более высоком риске серьезного поражения печени при лечении статинами у пациентов с хроническим заболеванием печени, включая НАЖБП и НАСГ, по сравнению с лицами без патологии печени отсутствуют.

В нескольких исследованиях предположили, что статины могут улучшать функциональные пробы печени и гистологические показатели у больных с НАСГ [159–167]. Данные исследования включали небольшое количество пациентов и не имели строгий дизайн. Последний *post hoc* анализ результатов исследования сердечно-сосудистых исходов GREACE [165] показал, что статины значительно улучшали функциональные пробы печени и сердечно-сосудистые исходы у пациентов с повышенным уровнем ферментов печени, что, вероятно, было обусловлено НАЖБП. РКИ статинов для лечения НАСГ с конечными точками, оценивающими гистологические показатели, отсутствуют.

#### Рекомендации

30. Учитывая недостаток данных в пользу того, что пациенты с НАЖБП и НАСГ относятся к группе повышенного риска развития серьезного лекарственного поражения печени, статины могут быть использованы для лечения дислипидемии пациентов с НАЖБП и НАСГ (сила — 1, доказательства — В).

31. До появления РКИ с конечными точками, оценивающими гистологические показатели, статины не должны быть рекомендованы для специфического лечения НАСГ (сила — 1, доказательства — В).

#### НАЖБП у пациентов с другими хроническими заболеваниями печени

Вследствие высокой распространенности факторов риска НАЖБП и НАСГ наличие гистологических признаков НАЖБП при сопутствующей патологии печени встречается редко [168]. Сопутствующий стеатоз печени часто встречается при хронической инфекции вирусным гепатитом С (HCV) и ассоциирован с тяжелой формой заболевания [169–171]. Другое масштабное исследование установило высокую распространенность стеатоза (40,5%) и стеатогепатита (15%) у пациентов с первичным билиарным циррозом [172], хотя по меньшей мере в нескольких случаях в данном исследовании этиологическим фактором послужило злоупотребление алкоголем. В клинической практике у больных с ожирением и/или сахарным диабетом, а

также аутоиммунным заболеванием печени наличие гистологических признаков стеатоза печени и стеатогепатита встречается не часто. Ранние исследования показали, что ожирение, инсулинорезистентность и стеатоз печени ассоциированы с менее вероятным ответом на лечение инфекции HCV пегилированными интерферонами и рибавирином [173–175].

Ожирение не обладает подобным негативным влиянием на ответ на лечение новыми противовирусными препаратами на основе ингибиторов протеаз [176–180], однако влияние инсулинорезистентности и стеатоза печени достаточным образом не изучено. Влияет ли лечение стеатоза печени и стеатогепатита на естественное течение других хронических заболеваний печени, таких как HCV и первичный билиарный цирроз, неизвестно. Кроме того, неизвестно, являются ли эффективными в лечении стеатоза и стеатогепатита у больных с сопутствующей патологией печени такие препараты как витамин E и пиоглитазон.

#### Рекомендации

32. При наличии стеатоза печени и стеатогепатита у пациентов с хронической патологией печени важно оценить факторы метаболического риска и повлиять на причину формирования стеатоза печени (сила — 1, доказательства — В).

33. У пациентов с сочетанием НАЖБП и НАСГ с другими заболеваниями печени данные в пользу использования витамина E или пиоглитазона отсутствуют (сила — 1, доказательства — В).

#### Дополнительные рекомендации для клинической практики

34. Пациентов с циррозом печени в исходе НАСГ следует скринировать на наличие варикозно расширенных гастроэзофагеальных вен в соответствии с практическими рекомендациями AASLD/ACG [181] (сила — 1, доказательства — В).

35. Пациентов с циррозом в исходе НАСГ следует скринировать на наличие ГЦК в соответствии с практическими рекомендациями AASLD/ACG [181] (сила — 1, доказательства — В).

36. Согласно современным данным повторное проведение биопсии печени у пациентов с НАСЗ или НАСГ не одобрено (сила — 2, доказательства — С).

#### Особенности НАЖБП в детском и подростковом возрасте

Для понимания природы заболевания (выяснения генетической составляющей и влияния окружающей среды) необходимо изучить НАЖБП у детей. У взрослых, у которых манифестация за-

болеванія проишло в дeтствe, вeрoятнoсть рaзвигнн рaнннх или сeрьeзньх oсложнeнь вншe. Дiагнoстикa НAЖБП у дeтeй тaкaя жe, кaк и у взрoслыx. Пoлучeны дaнньe, чтo у дeтeй, у кoтoрых НAЖБП былa дiагнoстирoвaнa в вoзрaстe 2 лeт, в 8-лeтнeм вoзрaстe рaзвигнeтcя НAСГ-зaвнснмнь цнррoз [183, 184].

### Рaспрoстрaнeннoсть фaктoрoв рнскa

Устaнoвнть рaспрoстрaнeннoсть дaннoй пaтoлoгнн в oбщeй пoпулнцнн зaтрудннтельнo в свнзн с прнчнннaмн, дeтaльнo нзлoжeнньмн вншe длн взрoслыx. Пoлучeнньe дaнньe вaрнрунoт в зaвнснмoстн oт тнпa oбслeдoвaннн и нспoльзoвeмoгo внзуaлнзнрующeгo мeтoдa днaгнoстнкн, пoрoгoвьх знaчeнннь, вoзрaстa, пoлa, рaсн и этннчeскoй прннaдлeжнoстн. Прн oбслeдoвaнн дeтeй с oжнрeннeм в шкoлaх Мнннeсoтн, Кaлнфoрннн, Тeхaсa и Лoузнннaн (в дaннoм нспeлoвoвaннн в кaчeствe суррoгaтньх мaркeрoв нспoльзoвaлн пoвышeннe сывoрoтoчнoй AЛТ (> 40 eд./л)) былo устaнoвлeнo, чтo у 23 % 17–18-лeтннх пoдрoсткoв нмeeт мeстo пoвышeннe aктнвнoстн AЛТ [183]. Прoaнaлнзнрoвaнньe рeзультaтн aутoпснн 742 дeтeй в вoзрaстe oт 2 дo 19 лeт, кoтoрьe умeрлн вслeдствнe нeестeствeнньх прнчнн, с нспoльзoвaннeм зoлoтoгo стaндaртa — гнстoлoгнчeскoй oцeнкн сoстoяннн пeчeнн. Рaспрoстрaнeннoсть НAЖБП в дaннoй рaбoтe сoстaвлялa 9,6 % пoслe пoпрaвкн нa вoзрaст, пoл, рaсo и этннчeскoю прннaдлeжнoстн [184]. Мнoгoфaктoрнньe aнaлнз пoкaзaл, чтo oжнрeннe, стaршннь вoзрaст (у пoдрoсткoв), мужскoй пoл и прннaдлeжнoстн к лaтннoaмeрнкaнцaм былн нeзaвнснмньмн прeднкртoрaмн рaспрoстрaнeннoстн НAЖБП.

### Естeствeннe тeчeннe НAЖБП у дeтeй

Прoвeдeнo рeтрoспeктнвнe oднoцeнтрoвe oспeлoвoвaннe НAЖБП, кoтoрe вклoчaлo 66 дeтeй [185]. Тoлькo пннн дeтнм былн прoвeдeнньe пoслeдoвaтeльнньe бнoпснн (пoкaзaннн к бнoпснн нe утoчнeннь) в рaзнньe срoкн, в срeднeм пeрнoд мeждy бнoпсннaмн сoстaвлял 41 мeс. Из ннх у чeтырeх нaблoдaлoсь прoгрeсснрoвaннe фнбрoзa, чeтырeм прoвeдeнa трaнсплaнтaцнн пeчeнн, двoe умeрлн вслeдствнe цнррoзa пeчeнн. Длн лущeгo пoннмaннн eстeствeннoгo тeчeннн НAЖБП у дeтeй нeoбхoднмo прoвeдeннe прoспeктнвньх нспeлoвoвaнннь.

### Скрннннг дeтeй нa НAЖБП

У дeтeй вслeдствнe нeдoстaтoчнoгo рaспoзнaвaннн, скрннннгa или пoннмaннн aссoцннрoвaнньх oсложнeнь НAЖБП днaгнoстнрунoт нe вo вcex случaяx. В oднoм нспeлoвoвaннн былo пoкa-

зaнo, чтo прн пoсeщeннн клнннкн нa прeдмeт нaлнчнн НAЖБП былн oбслeдoвaнньe мeнee трeтн дeтeй с oжнрeннeм [186]. Дeтeй мoгyт нe рaссмaтрнвaть кaк лнцa с oжнрeннeм, a сooтвeтствующнe вoзрaстy нoрмь ИМТ мoгyт oстaвaтнсь бeз вннмaннн. Aбдoмннaльнoe oжнрeннe мoжeт зaтрудннть вьнвeлeннe гeпaтoмeгaлнн прн пaльпaцнн вo врeмнe oбъeктнвнoгo oсмoтрa. Дeтн с прнзнaкaмн мeтaбoлнчeскoгo снндрoмa (oжнрeннe, гнпeртeнзнн, ннсулннoрeзнстeнтнoстн и днслнпнeмнн) [63] oтнoснтьe к грyппe вьсoкoгo рнскa рaзвигнeтн НAЖБП, кaрaктeрнньe гнстoпaтoлoгнчeскнe прнзнaкн у ннх кoррeлнрунoт с кoмпoнeнтaмн мeтaбoлнчeскoгo снндрoмa [187]. Тaкнм oбрaзoм, вьнвeлeннe дeтeй с рнскoм рaзвигнeтн НAЖБП слeдyeт прoвoднть кaк вo вcex мeднцннскнх учрeждeннн oбщeгo прoфнлн, тaк н в клнннкaх, спeцнaлнзнрующнх нa пнтaннн, гaстрoэнтeрoлoгнн, гeпaтoлoгнн, эндoкрннoлoгнн и бaрнaтрнчeскoй хнрургнн. У дeтeй мoгyт случaйнo oбнaружнть НAЖБП, oднaкo нспeлoвoвaнннь пo вeдeнню тaкнх пaцнeнтoв нe прoвeдeнo. Зaклoчeннe экспeртнoгo сoвeтa рeкoмeндyeт скрннннг нa нaлнчнe пaтoлoгнн пeчeнн двa рaзa в гoд; с 10 лeт дeтнм с oжнрeннeм, a тaкжe дeтнм с ИМТ — 85–94 прoцeнтнлeй и дрyгнмн фaктoрaмн рнскa тaкжe рeкoмeндyeтcя oпeрeдeлнть aктнвнoстн AЛТ и AСТ в сывoрoткe крoвн [188].

У члeнoв сeмнн дeтeй с НAЖБП былa пoкaзaнa пeнeтрaнтнoстн НAЖБП [63].

### Днaгнoстнкa у дeтeй

Учнтывaя oтнoснтeлнo рaннee нaчaлo, врaчн или мeдсeстрa дoлжннь дoпoлннтeлнo рaссмaтрнвaть вoзмoжнoстн мoнoгeнньх рaсстрoйств, кoтoрьe прoявляютcя кaк жнрoвaя бoлeзнь пeчeнн у oчeнь мaлeнькнх дeтeй. Пoдoбнньe рaсстрoйствa вклoчaют врoждeннe нaрушeннe oбмeнa жнрньх кнслoт, мeтaбoлнзмa кaртнннтa, пeрoкснсoмнньe бoлeзнн, лнзoсoмaльнньe бoлeзнн нaкoплeннн, бoлeзнь Внльсoнa и мyкoвнсцндoз [189]. Кaк н у взрoслыx, пoлoжнтeлнньe рeзультaтн oбслeдoвaннн нa aутoaнтнeлa нaблoдaют у мнoгнх дeтeй с НAЖБП, днaгнoстнрoвaннoй пo дaннм бнoпснн. В рндe случaeв длн днффeрeнцнaльнoй днaгнoстнкн мeждy aутoнмнннм гeпaтнтoм н НAЖБП нeoбхoднмo прoвeдeннe бнoпснн пeчeнн [63]. Oчeвнднo, чтo aлкoгoлнзм знaчнтeлнo мeнee рaспрoстрaнeн срeдн дeтeй; сooтвeтствeннo нeoбхoднмoстн в стaндaртньх oпрoсннкaх oбычнo oтсутствyeт.

### Рeкoмeндaцнн

37. Дeтeй рaннeгo вoзрaстa с жнрoвoй бoлeзнью пeчeнн или бeз нзбытoчнoй мaссн тeлa слe-

дует обследовать на наличие моногенных причин хронической патологии печени, таких как дефекты окисления жирных кислот, лизосомальные болезни накопления, пероксисомные болезни, дополнительно к причинам, рассмотренным для взрослых (сила — 2, доказательства — С).

38. Сывороточные титры аутоантител часто встречаются у детей с НАЖБП, однако более высокие титры, особенно повышение уровней трансаминаз и высокую концентрацию глобулинов следует рассматривать как повод для проведения биопсии печени с целью исключения возможного аутоиммунного гепатита (сила — 2, доказательства — В).

39. Вследствие недостаточного количества доказательств, сформулировать формальные рекомендации относительно скрининга НАЖБП у детей с лишним весом и ожирением не представляется возможным, несмотря на то что экспертный совет рекомендует два раза в год обследовать детей из данной группы на наличие патологии печени и определять функциональные пробы печени (сила — 1, доказательства — В).

#### **В каких случаях следует проводить биопсию печени у детей с возможной НАЖБП?**

Решение о проведении биопсии печени ребенку для подтверждения НАЖБП следует принимать с учетом рисков, ассоциированных с данной процедурой, и влияния на дальнейшее ведение. У детей с неопределенным диагнозом биопсия может исключить потенциальную лекарственную гепатотоксичность или внести ясность в диагноз при наличии аутоантител. Для определения формы и стадии НАЖБП вместо того, чтобы направлять всех детей с НАЖБП на биопсию печени, оптимальным было бы выявить тех детей, которые вероятнее всего имеют НАСГ. Недостаточное понимание естественного течения данного заболевания затрудняет решение вопроса о проведении биопсии, так как влияние лечения в зависимости от степени тяжести согласно гистологическому заключению на долгосрочный прогноз неизвестно.

Как и у взрослых, желателен поиск неинвазивных биомаркеров или визуализирующих методов обследования для выявления пациентов с риском более быстрого прогрессирования или тяжелого течения заболевания. Возникла необходимость в поиске точных маркеров клеточного повреждения и фиброза. В двух исследованиях предположили, что для точного прогнозирования фиброза у детей с НАЖБП можно использовать индекс ELF, однако оба исследования включали относительно небольшое количество

детей и мало — с тяжелыми стадиями фиброза [190, 191]. Эффективность данного показателя для прогнозирования стадии фиброза у детей установлена; при этом показатель AUROC составлял 0,92, несмотря на то что лишь у 9 из 76 обследованных больных наблюдался фиброз 3-й стадии и выше [190]. Необходимо проведение валидации сывороточного уровня СК-18 для диагностики НАСГ у детей с НАЖБП.

#### *Рекомендации*

40. Биопсию печени у детей с вероятной НАЖБП следует проводить тем пациентам, диагноз у которых неясен, при возможности сочетанной патологии или до начала лечения потенциально гепатотоксичными препаратами (сила — 1, доказательства — В).

41. Биопсию печени для диагностики НАСГ следует проводить до начала медикаментозного лечения НАСГ (сила — 2, доказательства — С).

#### **Гистологические признаки НАЖБП у детей**

Гистопатологические изменения у детей с НАЖБП могут отличаться от выявленных у взрослых [192]. Как и у взрослых, у детей могут быть обнаружены признаки гепатоцеллюлярного повреждения, лобулярного воспаления и перисинусоидального фиброза, однако имеется специфический признак, значимость которого неясна, обнаруживаемый у детей. Этот паттерн характеризуется значительным макровезикулярным гепатоцеллюлярным стеатозом, порталным воспалением и порталным фиброзом при отсутствии баллонной дегенерации [192–194].

#### *Рекомендации*

42. Патологоанатомы, интерпретирующие биоптаты детей с НАЖБП, должны уметь узнавать специфический паттерн, часто встречающийся у детей, для того чтобы не пропустить НАЖБП (сила — 1, доказательства — В).

#### **Лечение детей**

Рекомендации по лечению данной патологии у детей ограничены вследствие небольшого количества рандомизированных клинических исследований и недостаточной информации о естественном течении с оценкой соотношения польза/риск. Общая цель терапии заключается в улучшении качества жизни и снижении длительной заболеваемости и смертности, ассоциированных с патологией сердечно-сосудистой системы и печени. Учитывая, что раннее начало заболевания указывает на более высокую вероятность развития осложнений, следует предпри-

нять попытку виявлення дітей, які отримують користь від проведення лікування.

### Изменение образа жизни

Поскольку у большинства детей с НАЖБП наблюдается ожирение, разработка мероприятий по коррекции ожирения является актуальной. Открытое исследование [195], проведенное в Италии, включало 84 ребенка с НАЖБП по данным биопсии. Полученные результаты свидетельствуют о том, что снижение массы тела более чем на 20% в течение 12 мес привело к снижению сывороточной АЛТ и стеатоза печени по данным УЗИ у большинства детей с НАЖБП. У 94% из 70 включенных детей удалось достичь целевого снижения массы тела на фоне диеты с ограничением калорийности и физических упражнений. Поскольку биопсию печени в конце исследования не проводили, влияние модификации образа жизни на гистологию печени не определено. В исследовании, проведенном V. Nobili и соавт. [196], 53 ребенка с НАЖБП по данным биопсии были рандомизированы в группу модификации образа жизни и терапии антиоксидантами или в группу модификации образа жизни и плацебо. Лечение антиоксидантами не приводило к улучшению гистологических показателей, однако у детей в обеих группах наблюдалось достоверное уменьшение стеатоза, воспаления, баллонной дегенерации и индекса NAS. Несмотря на то что РКИ интенсивной модификации образа жизни по сравнению со стандартными рекомендациями отсутствуют, упомянутые исследования указывают, что изменение образа жизни приносит пользу детям с НАЖБП.

Сведения о рекомендации диеты особого типа или физических упражнений отсутствуют. Для оценки эффективности специфических диет необходимо проведение дополнительных исследований. Рекомендации для детей с НАЖБП и избыточной массой тела должны включать консультацию диетолога для оценки качества диеты и определения количества потребляемых калорий, диетических рекомендаций Американской ассоциации сердца и регулярных прогрессивных аэробных физических нагрузок [197, 198]. Мотивация других членов семьи придерживаться диеты и практиковать физические упражнения может способствовать лучшему комплаенсу ребенка.

### Фармакотерапия

Как и у взрослых, в клинических исследованиях целью лечения детей с НАЖБП в основном были инсулинорезистентность и оксидативный стресс. Открытые исследования экспериментальной проверки концепции в качестве конечных точек использовали изменение активности АЛТ или эхогенности печени по данным УЗИ [189]. Препараты, прошедшие подобную проверку, — метформин, витамин Е, УДХК и цистеамин с замедленным высвобождением [189]. Недавно были опубликованы результаты крупного многоцентрового РКИ, в котором в качестве вторичной конечной точки использовали изменения гистологических показателей [130]. В данном исследовании под названием TONIC было проведено сравнение эффективности витамина Е, метформина с плацебо у детей с НАЖБП в возрасте от 8 до 17 лет [130]. Несмотря на то что при анализе частоты стабильного снижения активности АЛТ различий между тремя группами не обнаружено, установлено достоверное уменьшение индекса NAS и разрешение НАСГ ( $p < 0,006$ ) на фоне лечения витамином Е по сравнению с плацебо в течение 96 нед [130]. В данном исследовании лечение метформином в дозе 500 мг два раза в сутки не влияло на биохимические показатели и гистологию печени.

### Рекомендации

43. Интенсивная модификация образа жизни способствует нормализации уровня трансаминаз и гистологических показателей у детей с НАЖБП и должна рассматриваться в качестве терапии первой линии (сила — 2, доказательства — В).

44. Метформин в дозе 500 мг два раза в сутки не обладает положительным влиянием на детей с НАЖБП и поэтому не должен назначаться. Влияние более высоких доз метформина неизвестно (сила — 1, доказательства — В).

45. Витамин Е в дозе 800 МЕ/сут (RRR $\alpha$ -токоферол) способствует улучшению гистологических параметров у детей с НАСГ по данным биопсии или пограничным НАСГ. Однако для того чтобы рекомендовать данный препарат для клинической практики, необходимо провести дополнительные подтверждающие исследования (сила — 1, доказательства — В).

Подготовила д. мед. н. Е. В. Колесникова  
ГУ «Национальный институт терапии имени  
Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Список литературы находится в редакции