

Оценка эффективности дифференцированной терапии неалкогольной жировой болезни печени

Я.М. Вахрушев, Е.В. Сучкова, А.П. Лукашевич

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучение эффективности лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с учетом клинико-патогенетических особенностей ее течения.

Материалы и методы. В исследование включены 168 пациентов с НАЖБП (60 мужчин и 108 женщин, возраст пациентов – 30–70 лет). Для лечения в зависимости от особенностей течения заболевания сформированы три группы пациентов. В первую группу вошли больные ($n=47$) со стеатозом печени с повышенным содержанием липидов в крови и увеличенным коэффициентом атерогенности, они получали терапию урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в сочетании с аторвастатином. Вторую группу составили больные ($n=65$) со стеатозом печени с повышенным уровнем гликемии, инсулина и инсулинорезистентностью, им назначалась терапия УДХК и метформин. Пациенты третьей группы ($n=56$) со стеатогепатитом с сопутствующим избыточным бактериальным ростом получали терапию эссенциале форте Н в сочетании с рифлорой иммуно. Оценивали в динамике лечения клинические данные, биохимические показатели крови, уровень инсулина и HOMA-IR, состояние микробиоты кишечника, а также регрессию стеатоза печени и стеатогепатита.

Результаты. В ходе лечения отмечено уменьшение клинических проявлений заболевания во всех наблюдаемых группах пациентов, улучшение показателей липидного обмена и показателей функционального состояния печени, восстановление кишечной микробиоты. На основании ультразвукового исследования, эластографии и фибротеста установлено обратное развитие стеатоза печени у 20% и стеатогепатита – у 66,6% пациентов.

Заключение. Полученные данные указывают на целесообразность дифференцированного лечения пациентов с НАЖБП в зависимости от особенностей ее течения и стадии.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ранняя диагностика, дифференцированная терапия, избыточный бактериальный рост.

Для цитирования: Вахрушев Я.М., Сучкова Е.В., Лукашевич А.П. Оценка эффективности дифференцированной терапии неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (2): 29–33. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000400

Evaluation of the effectiveness of differentiated therapy of non-alcoholic fatty liver disease

Ya.M. Vakhrushev, E.V. Suchkova, A.P. Lukashevich

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Aim. Study of the effectiveness of differentiated therapy of non-alcoholic fatty liver disease taking into account the clinical and pathogenetic features of its course.

Materials and methods. 168 patients with non-alcoholic fatty liver disease were examined, 108 of them were women and 60 men aged from 30 to 70 years. For treatment, depending on the characteristics of the course of the disease, 3 groups of patients were formed. The first group included patients ($n=47$) with liver steatosis with a high content of lipids in the blood and an increased atherogenic coefficient; they received therapy with ursodeoxycholic acid with atorvastatin. The second group consisted of patients ($n=65$) with liver steatosis with an increased level of glycemia, insulin and insulin resistance, they were prescribed therapy with ursodeoxycholic acid and metformin. Patients of the third group ($n=56$) with steatohepatitis with concomitant bacterial overgrowth received essentielle forte H therapy with rifoira immuno. Clinical data, blood biochemical parameters, insulin and HOMA-IR levels, intestinal microbiota status, as well as regression of liver steatosis and steatohepatitis were evaluated in the dynamics of treatment.

Results. In the dynamics of treatment, there was a decrease in the clinical manifestations of the disease in all observed groups of patients, an improvement in lipid metabolism and indicators of the functional state of the liver, a decrease in excessive bacterial growth. On the basis of ultrasound, elastography and fibrotest, the reverse development of liver steatosis was found in 20% and steatohepatitis in 66.6% of patients.

Conclusion. The data obtained indicate the feasibility of differentiated treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease depending on the characteristics of its course and stage.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, early diagnostics, differentiated therapy, bacterial overgrowth syndrome.

For citation: Vakhrushev Ya.M., Suchkova E.V., Lukashevich A.P. Evaluation of the effectiveness of differentiated therapy of non-alcoholic fatty liver disease. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (2): 29–33. DOI: 10.26442/00403660.2020.02.000400

ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ИМТ – индекс массы тела
КА – коэффициент атерогенности
ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ТГ – триглицериды
УДХК – урсодезоксихолевая кислота
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХС – холестерин
ЩФ – щелочная фосфатаза

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время представляет собой нозологическую форму диффузного прогрессирующего поражения печени невирусной

этиологии, включающую ряд морфологических нарушений, таких как неалкогольный стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз печени с возможным переходом в гепатоцеллюлярную

аденокарциному [1, 2]. Факторы риска, способствующие развитию НАЖБП, включают ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемию [3–8]. Поражение паренхимы печени может быть обусловлено и изменениями, происходящими в кишечнике, поскольку анатомическая связь между органами существует благодаря печеночной портальной системе и энтерогепатической циркуляции биологически активных веществ [9–12].

Диагностика НАЖБП на ранней стадии затруднена из-за неспецифичности клинических симптомов и ограниченности информативных методов исследований в клинических условиях. В итоге это приводит к несвоевременному лечению и прогрессированию НАЖБП [13–17].

Целью работы являлось изучение эффективности лечения НАЖБП с учетом клинико-патогенетических особенностей ее течения.

Материалы и методы

Обследованы 168 пациентов с НАЖБП, из них 60 мужчин и 108 женщин, возраст составлял 30–70 лет.

В верификации НАЖБП использовано ультразвуковое исследование (УЗИ) гепатобилиарной системы с помощью аппарата Sonix OP (Ultrasonix Medical Corporation, Канада). Учитывались следующие признаки: превышение нормативов размеров печени, увеличение эхогенности печени по отношению к эхогенности почек, уменьшение плотности печени по отношению к селезенке (индекс отношения плотностей печени и селезенки <1), ухудшение звукопроводности, сниженная визуализация ветвей печеночных вен и воротной вены. Для исключения фиброза в паренхиме печени проводилась соноэластография на аппарате Aixplorer (Super Sonic Imagine, Франция) и использованы тесты FibroTest и FibroMax, разработанные компанией BioPredictiv (Франция). При невозможности осуществления биопсии печени с последующим гистологическим исследованием биоптата тест FibroMax имеет высокую диагностическую ценность для уточнения стадии НАЖБП. FibroTest для дифференцировки стадий НАЖБП по отношению к биопсии печени имеет высокую специфичность и составляет, по нашим данным, 80%, чувствительность – 100%.

Для уточнения выраженности ожирения рассчитывали индекс массы тела (ИМТ; индекс Кетле), определяя его с помощью формулы:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}.$$

Определялся развернутый липидный профиль: холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Для оценки концентраций ХС, ТГ, ЛПВП использовался анализатор FP-901(M) компании LabSystems (Финляндия). Для определения содержания ЛПНП и ЛПОНП использовали следующие формулы:

$$\begin{aligned} \text{ЛПОНП} &= \text{ТГ} / 2, \\ \text{ЛПНП} &= \text{ХС} - (\text{ЛПОНП} + \text{ЛПВП}). \end{aligned}$$

Учитывая полученные показатели, по формуле рассчитывали коэффициент атерогенности (КА):

$$\text{КА} = \text{ХС} - \text{ЛПВП} / \text{ЛПВП}.$$

При биохимическом исследовании крови определяли содержание гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) на анализаторе Huma Star 600 (Human GmbH, Германия). Содержание глюкозы в крови также изучали на анализаторе Huma Star 600. Исследование инсулина в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа. Чтобы уточнить степень компенсаторности увеличенного содержания инсулина сыворотки крови у больных НАЖБП, высчитывали показатель НОМА-IR с помощью формулы:

$$\begin{aligned} &\text{Инсулин натощак (мЕД/мл)} \times \\ &\times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5. \end{aligned}$$

Исследование избыточного бактериального роста в тонкой кишке проводили с помощью водородного дыхательного теста с лактулозой, выполняемого на анализаторе «ЛактофаН2» (АМА, Санкт-Петербург). Положительным результат считали при увеличении концентрации водорода в выдыхаемом воздухе в большей степени, чем на 10 ppm по отношению к исходному уровню за первые 60 мин исследования.

При наличии гиперчувствительности к исследуемым лекарственным препаратам, беременности и лактации, психических расстройств, онкологических заболеваний, фиброза и цирроза печени любой этиологии, острых гепатитов любой этиологии, алкогольной болезни печени, гепатотропных вирусных инфекций пациентов не включали в данное исследование.

Для анализа полученных данных использованы показатели группы контроля, состоящей из 50 лиц в возрасте 20–50 лет без каких-либо нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Результаты клинических и лабораторных исследований обрабатывали с помощью программы Statistica 6.1 (StatSoft Inc., США). Проверка нормальности распределения проводилась с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, проверка на равенство дисперсий – методом Ливена. Большинство показателей приближены к нормальному распределению, в связи с чем использовались статистические методы для параметрических распределений. Для анализа зависимостей использовался метод корреляционного анализа с вычислением коэффициентов линейной корреляции (r) Пирсона. Статистическую значимость различий (p) количественных величин между независимыми группами осуществляли с использованием t -критерия независимых выборок Стьюдента. В зависимых группах использовали t -критерий зависимых выборок. Данные исследования представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Различия между группами принимались за статистически значимые при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами (p) < 0,05.

Сведения об авторах:

Вахрушев Яков Максимович – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела

Сучкова Елена Владимировна – д.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела

Контактная информация:

Лукашевич Анна Павловна – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела; тел.: +7(909)060-17-18; e-mail: anna.lukashevich.89@mail.ru

Результаты и обсуждение

По результатам УЗИ печени стеатоз выявлен у 168 пациентов с НАЖБП. По данным SteatoTest, первая степень ожирения печени имела у 56% больных, вторая – у 19%, третья – у 25% пациентов, из них NashTest у 27,4% пациентов выявил стеатогепатит (N 0–1).

Среди сопутствующих заболеваний патология желчного пузыря констатирована у 101 (60,1%) больных, поджелудочной железы – у 92 (54,8%), двенадцатиперстной кишки – у 67 (39,9%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – у 40 (23,8%), что можно связать с близким анатомическим расположением и функциональной взаимосвязью этих органов. Вышеперечисленные сопутствующие заболевания находились вне стадии обострения. Из заболеваний сердечно-сосудистой системы ишемическая болезнь сердца отмечена в 43,5% случаев (у 73 пациентов), гипертоническая болезнь – в 77,4% случаев (у 130 пациентов). В 38,7% случаев (у 65 пациентов) отмечено нарушение толерантности к углеводам. При объективном обследовании пациентов повышенная масса тела (ИМТ <30) отмечена у 26,8%, ожирение 1-й степени (ИМТ 30–34,9) – у 37,5%, ожирение 2-й степени (ИМТ 35–39,9) – у 29,8%, ожирение 3-й степени – у 6,5% пациентов.

Для оценки эффективности дифференцированной терапии 168 больных НАЖБП распределили на три группы. Первую группу составили пациенты ($n=47$) со стеатозом печени с повышенным содержанием липидов в крови и увеличенным КА. Пациентам этой группы назначена комплексная терапия, включающая урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в дозе 10 мг/кг массы тела (вся доза внутрь на ночь) и аторвастатин в дозе 10 мг внутрь 1 раз в день. Вторую группу составили больные ($n=65$) со стеатозом печени с повышенным уровнем гликемии, инсулина и инсулинорези-

стентностью. Пациентам этой группы назначена комплексная терапия, включающая УДХК в дозе 10 мг/кг массы тела (вся доза внутрь на ночь) и метформин в дозе 500 мг внутрь 1 раз в день. Пациенты 3-й группы ($n=56$) со стеатогепатитом с сопутствующим избыточным бактериальным ростом получали терапию эссенциале форте Н внутрь в дозе 600 мг 3 раза в день в сочетании с риофлорой иммуно в дозе 400 мг 1 раз в день утром натощак. Курс лечения во всех группах больных составил 30 дней.

В динамике лечения боль, тяжесть, распирание в правом подреберье прошли у 31 больного (66%) 1-й группы, у 26 (40%) больных 2-й группы, у 39 (69,6%) больных 3-й группы. Боли в эпигастрии прошли у 42,6; 35,4 и 44,6% больных, соответственно. Боли в левом подреберье прошли у 29,8; 38,5 и 30,4% больных, соответственно. Через 7–10 дней от начала терапии у пациентов 1-й группы произошло улучшение аппетита, уменьшение отрыжки, изжоги, горького привкуса во рту. Во 2-й группе у пациентов в большинстве случаев снизилась частота тошноты и запоров. В 3-й группе отмечены уменьшение вздутия живота, нормализация стула.

В ходе лечения у пациентов первой группы (табл. 1) наблюдалось значимое снижение на 21% уровня ХС сыворотки крови, на 25,8% уменьшилась концентрация ЛПОНП, на 43,6% – ЛПНП, на 24% – ТГ. Выявлено значимое увеличение на 25,3% ЛПВП. Одновременно с этими изменениями установлено достоверное снижение КА на 27,5%. Во 2-й группе наблюдалось снижение на 19,6% уровня ХС сыворотки крови, на 45,4% уменьшилось содержание ТГ, отмечена тенденция к увеличению на 7,4% ЛПВП и уменьшению на 21% ЛПОНП, на 5,7% – ЛПНП, на 21,4% – КА. В 3-й группе пациентов наступило снижение уровня ХС сыворотки крови на 18,7%, ЛПОНП – на 30,9%, ТГ – на 25,4%, ЛПНП – на 9,55% и повышение ЛПВП на 8,1%. Отмечена

Таблица 1. Динамика показателей липидного обмена у пациентов с НАЖБП при различных методах терапии

Показатели	1-я группа ($n=47$)		2-я группа ($n=65$)		3-я группа ($n=56$)		Группа контроля ($n=50$)
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии	
ХС, ммоль/л	6,57±0,2*	5,19±0,5**	6,3±0,06*	5,12±0,19**	6,8±0,5*	5,47±0,33**	5,22±0,07
ЛПОНП, ммоль/л	1,32±0,1*	0,98±0,1**	1,1±0,07*	0,76±0,03**	1,1±0,1*	0,87±0,14	0,40±0,02
ЛПНП, ммоль/л	6,7±0,9*	3,78±0,9**	5,44±0,09*	4,92±0,14**	5,3±0,4*	5,0±0,36	3,34±0,07
ЛПВП, ммоль/л	1,09±0,1*	1,46±0,1**	0,91±0,01*	0,99±0,03**	1,0±0,1*	1,08±0,08	1,38±0,04
ТГ, г/л	2,75±0,3*	2,0±0,1**	2,64±0,06*	1,97±0,08**	2,4±0,2*	1,31±0,2**	0,83±0,02
КА, ед.	5,09±0,4*	3,69±0,3**	5,50±0,13*	4,25±0,23**	4,9±0,5*	3,85±0,35	2,62±0,04

Примечание. n – число наблюдений; * – значимость по отношению к группе контроля, ** – значимость по отношению к уровню до лечения (здесь и в табл. 2).

Таблица 2. Динамика биохимических показателей исследования крови у пациентов с НАЖБП при различных методах лечения

Показатели	1-я группа ($n=47$)		2-я группа ($n=65$)		3-я группа ($n=56$)		Группа контроля ($n=50$)
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии	
Билирубин, мкмоль/л	9,84±1,03	9,56±0,97	12,05±1,17	11,48±0,77	12,6±1,2	11,94±0,49	10,4±0,42
АЛТ, ед/л	25,0±2,55*	23,11±2,56	30,67±3,77*	27,5±3,25	38,83±1,82*	27,70±2,09**	17,50±0,99
АСТ, ед/л	24,55±4,22	20,82±1,55	25,75±4,87	23,25±2,12	36,05±1,96*	23,48±1,91**	21,08±0,99
ГГТП, ед	28,67±4,66	27,33±3,16	33,0±2,7*	21,80±3,00**	42,22±7,5*	29,80±2,67**	23,58±0,83
ЩФ, ед/л	98,0±4,5*	95,5±4,5	107,2±5,4*	96,75±3,87	108,70±3,5*	101,96±2,1	156±5,83
Глюкоза, ммоль/л	6,7±0,52*	6,4±0,41	7,53±0,38*	6,23±0,30**	6,10±0,85*	5,86±0,22	4,3±0,60

тенденция к снижению КА – на 22,7%. На фоне проводимой терапии показана положительная динамика и со стороны кишечной микрофлоры, выражающаяся значимым снижением прироста содержания водорода в выдыхаемом воздухе по отношению к базальному уровню ($8,79 \pm 0,72$ ppm и $30,68 \pm 9,89$ ppm; $p < 0,05$).

Как показано в табл. 2, у всех обследованных пациентов отмечено улучшение пигментного обмена, что проявлялось тенденцией к понижению билирубина сыворотки крови: на 2,8% в 1-й группе, на 4,7% – во 2-й группе, на 5,24% – в 3-й группе. Снизились показатели цитолиза АЛТ и АСТ на 7,56 и 15,2% в 1-й группе, на 10,3 и 9,7% – во 2-й группе, на 28,7 и 34,9% – в третьей группе. Уменьшился показатель холестаза ЩФ на 2,6% в 1-й группе, на 9,75% – во 2-й группе, на 6,2% – в 3-й группе. Показатель ГГТП во 2-й группе значимо уменьшился на 34% ($p = 0,02$). У пациентов 2-й группы, получавших комбинацию УДХК и метформина, уровень гликемии снизился на 17,3%, содержание инсулина – на 33,8% и индекс НОМА-IR – на 33,9%.

По данным динамического наблюдения 42 пациентов в течение 1 года, побочных эффектов терапии нами не отмечено. При изучении результатов контрольных исследований с использованием УЗИ и эластографии печени, фибротеста и биохимических анализов крови установлено обратное развитие стеатоза печени у 6 (20%) из 30 больных и стеатогепатита у 8 (66,6%) из 12 больных.

Проведенные нами наблюдения показали, что все медикаментозные сочетания обладают выраженным терапевтическим эффектом у больных НАЖБП на ранних стадиях. Вместе с тем лечебное их действие находилось в определенной зависимости от особенностей течения заболевания. При использовании УДХК и аторвастатина отмечен выраженный гиполлипидемический эффект. Снижение синтеза ХС в печени можно объяснить ингибированием УДХК и аторвастатином 3-гидроксил-3-метилглутарил-КоА-редуктазы, фермента, отвечающего за синтез ХС [18]. Во 2-й группе пациентов снижение содержания ХС, возможно, связано еще и с аноректическим эффектом метформина и снижением биосинтеза ЛПОНП, хиломикронов в кишечнике и печени [19]. У пациентов со стеатозом печени терапевтическое воздействие УДХК отмечено в обеих группах и осуществлено гидрофильной группой, которая способна включаться в фосфолипидный слой мембраны гепатоцитов и холангиоцитов, нормализуя ее текучесть и структуру клеток, что показано ранее другими исследователями [20, 21]. Важным следствием терапии у больных 2-й группы является достоверное снижение уровня гликемии и инсулинорезистентно-

сти благодаря воздействию метформина [19, 22–25]. Применение эссенциальных фосфолипидов и риофлоры иммуно оказалось наиболее эффективным на стадии стеатогепатита. Эссенциальные фосфолипиды, помимо гепатотропного действия, преобразуют нейтральные жиры и ХС в формы, облегчающие их метаболизм. По данным литературы, эссенциальные фосфолипиды тормозят формирование соединительной ткани в печени [26, 27]. В этом мы также убедились в ходе динамического наблюдения пациентов после проведенного курса лечения. Восстановление кишечной микрофлоры с помощью синбиотика риофлора иммуно устраняет бактериальную транслокацию и попадание бактерий в печень, являющихся причиной развития стеатогепатита.

Заключение

Клиническая картина НАЖБП на ранних стадиях обусловлена сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и компонентами метаболического синдрома. Как показывает опыт, в современном комплексе исследований больных следует широко использовать высокоинформативные методы, включающие биохимические и ультразвуковые, а также эластографию печени и тест FibroMax, практически не уступающие по специфичности и чувствительности биопсии печени.

При лечении больных НАЖБП нам удалось отметить эффективные лекарственные сочетания в зависимости от особенностей течения заболевания. На стадии стеатоза с сопутствующей гипер- и дислипидемией курсовое лечение УДХК в сочетании с аторвастатином обеспечивает выраженную положительную динамику наряду с основными клиническими проявлениями болезни и показателей липидного обмена. При стеатозе с нарушением толерантности к углеводам высокий лечебный эффект оказывает применение УДХК в сочетании с метформином. У больных со стеатогепатитом сочетанное применение эссенциальных фосфолипидов и риофлоры иммуно вызывает улучшение функционального состояния печени, при этом устраняя воспалительный синдром в печени и восстанавливая энтеральную микробиоту.

Результаты проведенных наблюдений настоятельно требуют клинической индивидуализации медикаментозного лечения больных в зависимости от особенностей течения и стадии НАЖБП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2015;25(6):31-41 [Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV, Trukhmanov AS, Blinov DV, Palgova LK, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Rossiiskii Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii*. 2015;25(6):31-41 (In Russ.)].
- Подымова С.Д. Современный взгляд на патогенез и проблему лечения неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;(5):74-82 [Podymova SD. The modern view on pathogenesis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2016;(5):74-82 (In Russ.)].
- Сучкова Е.В., Горбунов А.Ю., Вахрушев Я.М. К вопросу о способствующих факторах, механизмах развития и лечении жирового гепатоза. *Медицинский альманах*. 2012;20(1):73-5 [Suchkova EV, Gorbunov AYU, Vakhrushev YaM. About the issue of contributing factors, development mechanisms and treatment of fatty hepatosis. *Medicinskij Almanah*. 2012;20(1):73-5 (In Russ.)].
- Хохлачева Н.А., Сучкова Е.В., Вахрушев Я.М. Пути повышения эффективности диспансеризации больных ранней стадией желчнокаменной болезни. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;(6):15-20 [Hohlacheva NA, Suchkova EV, Vakhrushev YaM. Ways to improve efficiency of patients with early stage clinical examination of cholelithiasis. *Eksperimentalnaya i Klinicheskaya Gastroenterologiya*. 2013;(6):15-20 (In Russ.)].
- Сучкова Е.В. Функциональное состояние гепатобилиарной системы при жировом гепатозе у больных с сахарным диабетом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;(8):26-9

- [Suchkova EV. Functional state of the hepatobiliary system in case of non-alcoholic fatty liver disease in patients with diabetes mellitus. *Экспериментальная и Клиническая Gastroenterология*. 2009;(8):26-9 (In Russ.)].
6. Комова А.Т., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2014;24(5):36-41 [Komova AT, Maevskaya MV, Ivashkin VT. Principles of effective diagnosis of diffuse liver diseases at the outpatient stage. *Rossiiskij Zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii i Koloproktologii*. 2014;24(5):36-41 (In Russ.)].
 7. Aijaz Ahmed MD, Ryan B, Perumpail MD, Stephen A, Harrison MD. High prevalence of hepatic fibrosis in the setting of coexisting diabetes and hepatic steatosis: A case for selective screening in the general population? *Hepatology*. 2016;63(1):20-2. doi: 10.1002/hep.28277
 8. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif DA, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. doi: org/10.1002/hep.28431
 9. Miura K, Ohnishi H. Role of gut microbiota and Toll-like receptors in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7381-91. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7381
 10. Rolfe LD. Interactions among microorganisms of the indigenous intestinal flora and their influence on the host. *Rev Infect Dis*. 1984;6(1):73-9. doi: 10.1093/clindis/6.supplement_1.s73
 11. Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, Bonengel J, Fang SK, Fischer SE, et al. Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2013;58:120-7. doi: 10.1002/hep.26319
 12. Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhoury R, Baker RD, Gill SR. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: A connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2012;57:601-9. doi: 10.1002/hep.26093
 13. Волкова Н.И., Поркшеян М.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: что мы знаем и что предстоит узнать. *Терапевтический архив*. 2017;89(2):91-8 [Volkova NI, Porksheyan MI. Nonalcoholic fatty liver disease: What do we know and what will we have to learn? *Therapeutic Archive*. 2017;89(2):91-8 (In Russ.)].
 14. Lazo M, Hernaez R, Bonekamp S, Kamel IR, Brancati FL, Guallar E, Clark JM. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study. *Brit Med J*. 2011;343:6891. doi: 10.1136/bmj.d6891
 15. Martinez SM, Crespo G, Navasa M, Forns X. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *Hepatology*. 2011;53(1):325-35. doi: 10.1002/hep.24013
 16. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. Position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 Special Conference. *J Hepatol*. 2010;53:372-84. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.008
 17. Tacuma Y, Nouse K. Nonalcoholic steatohepatitis associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review. *Wld J Gastroenterol*. 2010;16(12):1436-41. doi: 10.3748/wjg.v16.i12.1436
 18. Rutishauser J. The role of statins in clinical medicine – LDL-cholesterol lowering end beyond. *Swiss Med Wkly*. 2006;131:41-9. doi: 10.4414/smw.2011.13310
 19. Клебанова Е.М., Варийчук Ж.И. Роль метформина (глиформина) в лечении больных сахарным диабетом 2 типа. *РМЖ*. 2010;18(14):919-23 [Klebanova EM, Varijchuk ZH. The role of metformin (glyformin) in the treatment of patients with diabetes mellitus. *Russkij Medicinskij Zhurnal*. 2010;18(14):919-23 (In Russ.)].
 20. Вахрушев Я.М., Сучкова Е.В. Урсодезоксихолевая кислота снижает риск желчного камнеобразования при жировом гепатозе. *Врач-аспирант*. 2011;4.5(47):727-31 [Vakhrushev YaM, Suchkova EV. Ursodeoxycholic acid reduces the risk of cholelithogenesis in fatty hepatosis. *Vrach-aspirant*. 2011;4.5(47):727-31 (In Russ.)].
 21. Xiang Z, Chen YP, Ma KF. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review BMC. *Gastroenterology*. 2013;13:140. doi: 10.1186/1471-230x-13-140
 22. Старостина Е.Г. К вопросу о сердечно-сосудистой эффективности и безопасности метформина. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015;(3):38-46 [Starostina EG. On the question of cardiovascular efficacy and safety of metformin. *Atmosfera. Novosti Kardiologii*. 2015;(3):38-46 (In Russ.)].
 23. Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP, Giouleme OI, Liberopoulos EN, Karagiannis A, et al. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:873-83. doi: 10.1185/030079906x104696
 24. Korrenaga M, Kawaguchi K, Korrenaga K, Uchida K, Sakaida I. Insulin sensitizer anti-diabetic drugs, metformin and pioglitazone that can improve insulin resistance. *Nippon Rinsho*. 2006;64(6):1157-64.
 25. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012;122:253-70. doi: 10.1042/cs20110386
 26. Ильченко Л.Ю., Осканова Р.С., Федоров И.Г. Эссенциальные фосфолипиды: от фармакологических свойств к терапевтическому эффекту. *Терапия*. 2015;2(2):56-63 [Ilchenko LYu, Oskanova RS, Fedorov IG. Essential phospholipids: from pharmacological properties to therapeutic effect. *Terapiya*. 2015;2(2):56-63 (In Russ.)].
 27. Зверков И.В., Минушкин О.Н. Сравнительная характеристика эффективности препаратов эссенциальных фосфолипидов и урсодезоксихолевой кислоты в терапии хронических заболеваний печени. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018;(7-1):33-6 [Zverkov IV, Minushkin ON. Comparative characteristics of the effectiveness of essential phospholipids and ursodeoxycholic acid in the treatment of chronic liver diseases. *Russkij Medicinskij Zhurnal. Medicinskoe Obozrenie*. 2018;(7-1):33-6 (In Russ.)].

Поступила 26.05.2019