

19 декабря 2023 г., Москва, Россия

Резолюция Форума экспертов «Новые терапевтические горизонты НАЖБП»

О.М. Драпкина¹, А.И. Мартынов², Г.П. Арутюнов³, И.Г. Бакулин⁴, М.А. Ливзан⁵, И.В. Маев², И.В. Егоров⁶¹ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;⁴ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;⁵ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;⁶АНО «Институт интегративной семейной терапии», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Представить материалы Форума экспертов «Новые терапевтические горизонты НАЖБП», проходившего 19 декабря 2023 г. и посвященного обновленной номенклатуре жировой болезни печени (ЖБП), основным вопросам диагностики и лечения заболевания, бремени сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов. **Основные положения резолюции.** Рекомендовано принять во внимание последнее обновление номенклатуры ЖБП с целью адаптации ее в клинической практике врачей всех терапевтических специальностей. На фоне высокой распространенности в Российской Федерации сочетания неалкогольной ЖБП (НАЖБП) и алкогольного компонента важно выделять данную подгруппу пациентов. К многочисленным клиническим состояниям, ассоциированным с НАЖБП, относятся сердечно-сосудистые заболевания, предиабет/сахарный диабет 2-го типа, синдром поликистозных яичников, синдром обструктивного апноэ во время сна, саркопеническое ожирение, желчнокаменная болезнь и хроническая болезнь почек. После установления диагноза НАЖБП дальнейшее обследование пациентов должно быть направлено на выявление наличия фиброза с помощью таких неинвазивных методов, как транзитная эластометрия печени, фибротест и расчет индекса фиброза FIB-4. Универсальным препаратом при лечении НАЖБП, точками приложения которого являются снижение окислительного стресса, коррекция сопутствующей утомляемости и астении, можно считать оригинальный адеметионин.

Ключевые слова: НАЖБП, фиброз печени, предиабет/сахарный диабет 2-го типа, синдром поликистозных яичников, синдром обструктивного апноэ во время сна, саркопеническое ожирение, желчнокаменная болезнь, хроническая болезнь почек, адеметионин

Для цитирования: Драпкина О.М., Мартынов А.И., Арутюнов Г.П., Бакулин И.Г., Ливзан М.А., Маев И.В., Егоров И.В. Резолюция Форума экспертов «Новые терапевтические горизонты НАЖБП». Терапевтический архив. 2024;96(2):186–193. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202648

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

CONSENSUS

December 19, 2023, Moscow, Russia

Resolution of the Expert Forum "New therapeutic horizons of NAFLD"

Oksana M. Drapkina¹, Anatoly I. Martynov², Gregory P. Arutyunov³, Igor G. Bakulin⁴, Maria A. Livzan⁵, Igor V. Maev², Ilya V. Egorov⁶¹National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;²Russian University of Medicine, Moscow, Russia;³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;⁴Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;⁵Omsk State Medical University, Omsk, Russia;⁶Institute of Integrative Family Therapy, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To present the materials of the Expert Forum "New therapeutic horizons of NAFLD," held on December 19, 2023, on the updated nomenclature of fatty liver disease (FLD), its main issues of diagnosis and treatment, the burden of cardiovascular risk in FLD patients. **Executive Summary of the Resolution.** It is recommended that the latest update of the FLD nomenclature be considered for adaptation to the clinical practice of doctors of all therapeutic specialties. Due to the high prevalence of a combination of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and an alcoholic component in the Russian Federation, it is essential to distinguish this subgroup of patients. Numerous clinical conditions associated with NAFLD include cardiovascular disease, pre-diabetes/type 2 diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome, obstructive sleep apnea, sarcopenic obesity, cholelithiasis, and chronic kidney disease. Once a diagnosis of NAFLD has been made, further examination of patients should be aimed at detecting the presence of fibrosis using non-invasive methods such as transient liver elastography, FibroTest, and calculation of the FIB-4 fibrosis index. The original ademethionine can be considered a universal drug in treating NAFLD due to reducing oxidative stress and correcting concomitant fatigue and asthenia.

Keywords: NAFLD, liver fibrosis, pre-diabetes/type 2 diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome, obstructive sleep apnea syndrome, sarcopenic obesity, cholelithiasis, chronic kidney disease, ademethionine

For citation: Drapkina OM, Martynov AI, Arutyunov GP, Bakulin IG, Livzan MA, Maev IV, Egorov IV. Resolution of the Expert Forum "New therapeutic horizons of NAFLD". Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2024;96(2):186–193. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202648

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Ливзан Мария Анатольевна – чл.-кор. РАН, проф., ректор ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6581-7017

✉ Maria A. Livzan. E-mail: mlivzan@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-6581-7017

19 декабря 2023 г. в формате интернет-сессии на Всероссийской образовательной площадке «Интернист» состоялся Форум экспертов «Новые терапевтические горизонты НАЖБП» под председательством академиков РАН, профессоров О.М. Драпкиной и А.И. Мартынова.

В своем приветственном слове О.М. Драпкина обозначила актуальность и высокую социальную значимость проблемы неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) как мультисистемного заболевания, которое находится на стыке терапии, гастроэнтерологии и кардиологии.

А.И. Мартынов подчеркнул, что на фоне большого количества имеющихся рекомендаций по диагностике и лечению НАЖБП информированность врачей первичного звена о данном заболевании по-прежнему остается недостаточной, а ведение пациентов с НАЖБП часто сводится лишь к пассивному наблюдению или хаотичному назначению препаратов с гепатопротективной активностью.

В рамках Форума экспертов, в соответствии с повесткой заседания, свои доклады по проблеме НАЖБП, актуальные для специалистов амбулаторного звена, представили лидеры мнения страны в области терапии, кардиологии и гастроэнтерологии: академик РАН, профессор О.М. Драпкина, академик РАН, профессор И.В. Маев, член-корреспондент РАН, профессор М.А. Ливзан, член-корреспондент РАН, профессор Г.П. Арутюнов, профессор И.Г. Бакулин, профессор И.В. Егоров.

Особое внимание эксперты уделили мультисистемности НАЖБП, обновленной номенклатуре заболевания, бремени сердечно-сосудистого риска у данной категории пациентов, современным подходам к диагностике и терапии.

В приведенной резолюции отражены ключевые тезисы из докладов экспертов по проблеме НАЖБП, а также представлены основные положения Форума экспертов, принятые по итогам заседания.

Распространенность НАЖБП

В рамках Форума эксперты подчеркнули актуальность проблемы НАЖБП и ее высокую распространенность в популяции. Так, в докладе члена-корреспондента РАН, профессора М.А. Ливзан продемонстрированы данные систематического обзора и метаанализа 245 исследований с

участием более 5 млн человек, согласно которым совокупная глобальная распространенность НАЖБП составляет 29,8% [1]. При этом самая высокая распространенность НАЖБП отмечена в странах Южной (3 исследования, $n=5\,716$) и Северной Америки (4 исследования, $n=18\,236$) – 35,7 и 35,3% соответственно. Анализ тенденций с 1991 по 2019 г. показал, что распространенность НАЖБП увеличилась с 21,9 до 37,3% (годовой рост на 0,7%; $p<0,0001$), при этом в Южной Америке наблюдался самый высокий прирост – 2,7% в год, за ней следует Европа – 1,1% [1]. Интересно, что мужчины страдают НАЖБП значительно чаще, чем женщины [2, 3].

В Российской Федерации данные о распространенности НАЖБП получены из исследований DIREG 1 и DIREG 2, согласно результатам которых частота встречаемости НАЖБП в России не только находится на высоком уровне, но и имеет видимую тенденцию к росту. Так, по результатам исследования DIREG 1, проведенного в 2007 г., распространенность НАЖБП среди пациентов амбулаторной практики в России составляла 27%, тогда как в 2015 г. согласно DIREG 2 – 37,3% [4]. Эпидемиологию НАЖБП в Российской Федерации также оценивали в ходе многоцентрового исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их факторов риска в регионах Российской Федерации» (ЭССЕ-РФ-2) [5]. В исследование включен 5161 респондент, из них 2275 (44,1%) – мужчины. Для оценки распространенности НАЖБП использовали индекс ожирения печени (Fatty Liver Index – FLI), рассчитанный по формуле G. Bedogni и соавт. (2006 г.) [6]. Значения индекса $FLI \geq 60$ считали предиктором стеатоза печени (СП). Высокий $FLI \geq 60$ выявлен у 38,5% мужчин и 26,6% женщин. Значения индекса $FLI \geq 60$ были наиболее распространены среди мужчин, значимо ассоциировались с возрастом, проживанием в сельской местности, курением у женщин и низкой физической активностью у мужчин [5].

Наблюдается увеличение доли смертей от всех связанных с НАЖБП причин с 0,10 до 0,17%. НАЖБП лидирует среди причин трансплантации печени у женщин, а также занимает 2-е место среди причин трансплантации печени в целом. По прогнозам, в 2016–2030 гг. из-за резкого увеличения распространенности метаболических факторов риска

Информация об авторах / Information about the authors

Драпкина Оксана Михайловна – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБОУ «НМИЦ терапии и профилактической медицины». ORCID: 0000-0002-4453-8430

Мартынов Анатолий Иванович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проф. каф. госпитальной терапии №1 лечебного фак-та ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0002-0783-488X

Арутюнов Григорий Павлович – чл.-кор. РАН, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и общей физиотерапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-6645-2515

Бакулин Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-6151-2021

Маев Игорь Вениаминович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., проректор по учебной работе – первый проректор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины». ORCID: 0000-0001-6114-564X

Егоров Илья Вадимович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. семейной медицины АНО ИИСТ. ORCID: 0000-0001-5896-429X

Oksana M. Drapkina. ORCID: 0000-0002-4453-8430

Anatoly I. Martynov. ORCID: 0000-0002-0783-488X

Gregory P. Arutyunov. ORCID: 0000-0002-6645-2515

Igor G. Bakulin. ORCID: 0000-0002-6151-2021

Igor V. Maev. ORCID: 0000-0001-6114-564X

Ilya V. Egorov. ORCID: 0000-0001-5896-429X

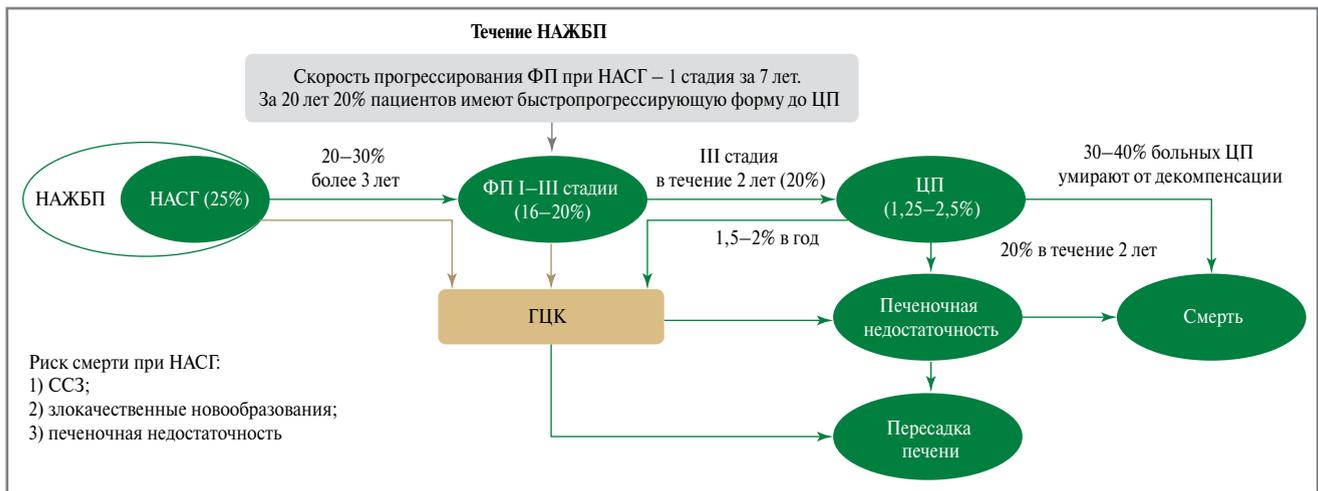


Рис. 1. Варианты течения НАЖБП.

Примечание. НАСГ – неалкогольный СГ.

Fig. 1. Variants of the course of non-alcoholic fatty liver disease.

и старения населения бремя НАЖБП может увеличиться более чем в 2 раза [7].

НАЖБП – мультисистемное заболевание

В своем докладе под названием «Метаболический калейдоскоп» академик РАН, профессор О.М. Драпкина подчеркнула, что проблема НАЖБП уже давно вышла за пределы патологии печени и приобрела мультидисциплинарный характер. К многочисленным клиническим состояниям, ассоциированным с НАЖБП, относятся ССЗ, предиабет/сахарный диабет 2-го типа (СД 2), синдром поликистозных яичников (СПКЯ), синдром obstructивного апноэ во время сна (СОАС), саркопеническое ожирение, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), хроническая болезнь почек (ХБП) и др. [8]. В 2019 г. опубликованы данные статистики, согласно которым примерно у 6 из 10 пациентов с СД 2 и у 9 из 10 пациентов с ожирением диагностируется НАЖБП. Вопреки стереотипам, у 1 из 4 людей с нормальным значением индекса массы тела (МТ) также может быть выявлена НАЖБП. Распространенность НАЖБП среди пациентов с СД 2 в мире составляет 55,5%, т.е. встречается почти в 2 раза чаще, чем в общей популяции [9]. Эксперты привели данные о взаимосвязях НАЖБП с ХБП, ЖКБ, остеопорозом, СПКЯ и СОАС [10].

Согласно данным систематического обзора и метаанализа (9 исследований, $n=96\ 000$), у пациентов с НАЖБП риск возникновения ХБП ≥ III стадии был повышен примерно на 40% в течение более 5 лет наблюдения. У 1/3 пациентов наличие НАЖБП подтверждено с помощью методов визуализации. По мере прогрессирования НАЖБП риск ХБП возрастает. Данный эффект сохранялся даже после поправки на влияние известных факторов риска развития ХБП [11].

Одним из наиболее часто диагностируемых заболеваний пищеварительного тракта у больных НАЖБП является ЖКБ [12]. Так, метаанализ 12 наблюдательных исследований ($n=79\ 629$) с участием пациентов в возрасте 45–60 лет продемонстрировал, что риск развития ЖКБ на фоне имеющейся НАЖБП выше в 1,5 раза (отношение шансов – ОШ 1,55, 95% доверительный интервал – ДИ 1,31–1,82) [13]. В другом крупном исследовании, в котором проанализирован 7 800 441 выписной эпикриз пациентов, НАЖБП ассоциирована с ЖКБ в 3,5 раза чаще, чем другие заболевания пищеварительного тракта [14].

Остеопороз – еще один малоизвестный спутник НАЖБП. Установлено, что у пациентов с НАЖБП минеральная плотность костей значительно ниже, а частота развития остеопороза выше, чем у лиц без НАЖБП [15].

Важным клиническим состоянием, ассоциированным с НАЖБП, является СПКЯ. Метаанализ 17 исследований ($n=5295$) продемонстрировал, что риск формирования НАЖБП при СПКЯ повышен в 2,54 раза (95% ДИ 2,19–2,95) [16]. Распространенность НАЖБП у пациенток с СПКЯ может достигать 43% [17].

Взаимосвязь между НАЖБП и ССЗ представлена в докладе члена-корреспондента РАН, профессора Г.П. Арутюнова, который продемонстрировал данные клинических исследований, где у пациентов с НАЖБП заболеваемость и распространенность сердечно-сосудистой патологии были достоверно выше, чем в контрольной группе, что связано с частой встречаемостью у них различных компонентов метаболического синдрома [15, 18, 19]. Установлено, что ССЗ являются более распространенной причиной смерти у пациентов с НАЖБП, чем прогрессирующее до цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) течение патологии печени [20]. Согласно данным систематического обзора и метаанализа, НАЖБП была связана с повышенным риском инфаркта миокарда (ОШ 1,66, 95% ДИ 1,39–1,99), ишемического инсульта (ОШ 1,41, 95% ДИ 1,29–1,55), фибрилляции предсердий (ОШ 1,27, 95% ДИ 1,18–1,37), хронической сердечной недостаточности (ОШ 1,62, 95% ДИ 1,43–1,84) [21].

В течение Форума эксперты неоднократно подчеркивали мультисистемный характер НАЖБП и целесообразность комплексного обследования пациентов с помощью тестов, направленных на раннюю диагностику ассоциированных состояний и своевременное осуществление мер их профилактики.

Обновленная номенклатура НАЖБП

Доклад, посвященный обновленной номенклатуре НАЖБП, представлен профессором И.Г. Бакулиным, который обобщил эволюцию взглядов на проблему НАЖБП и подходов к определению заболевания. Так, термин НАЖБП впервые использован в 1985 г. Под морфологической основой НАЖБП ранее представляли безобидную инволюцию гепатоцитов, в связи с чем исторически сложилось, что НАЖБП считалась диагнозом исключения. Исходно полагали, что



Рис. 2. Современная классификация СБП согласно новой международной номенклатуре (адапт. из [27]).

Fig. 2. Modern classification of steatous (or fatty) liver disease according to the new international nomenclature (adapted from [27]).

НАЖБП протекает линейно и выделяют следующие стадии заболевания: СП, стеатогепатит (СГ), фиброз печени (ФП), ЦП, рак печени. Клиническое значение придавалось лишь СГ и ФП [22], а также эффективности терапии, направленной на регресс СГ и ФП [23, 24]. Однако в дальнейшем выявлена связь между прогрессированием НАЖБП и кардиометаболическими рисками, а также возможность нелинейного течения НАЖБП (повышение риска ГЦК уже со стадии СП). Варианты течения НАЖБП представлены на **рис. 1**.

В 2020 г. группой мировых экспертов, включая представителей Американской и Европейской ассоциаций по изучению болезней печени (AASLD и EASLD) и Латиноамериканской ассоциации по изучению печени (ALEN), гепатологов, гастроэнтерологов, педиатров, эндокринологов, патологов, специалистов по изучению ожирения и экспертов здравоохранения, предложено заменить определение НАЖБП на более емкий термин – «метаболически ассоциированная ЖБП» (МАЗБП) [25, 26]. Предполагалось, что данный термин подчеркивает не столько отсутствие вклада алкоголя в развитие заболевания, сколько значение нутритивно-метаболических предикторов. Диагноз НАЖБП должен основываться на наличии СП (критерий включения) и 3 критериев исключения: отсутствие систематического/чрезмерного употребления алкоголя, отсутствие вирусной инфекции/аутоиммунного заболевания/других заболеваний печени. Диагностические критерии НАЖБП охватывают не только пациентов с избыточной МТ, но и людей без избыточной МТ и ожирения, а также пациентов с нарушениями метаболизма глюкозы и липидов.

Диагностика МАЗБП, напротив, полностью основана на критериях включения. Если помимо СП у пациента избыточная МТ/ожирение/СД 2 либо больной худой, но имеет признаки метаболического синдрома (наличие 2 из 7 критериев включения), в таких случаях можно заподозрить МАЗБП [25, 26]. Поскольку нет необходимости исключать вирусную инфекцию или аутоиммунное заболевание/заболевание печени, диагноз МАЗБП поставить легче, чем диагноз НАЖБП.

В 2023 г. опубликовано консенсусное заявление по изменению номенклатуры НАЖБП [27]. Для СП любой этиологии предложено использовать зонтичный термин «стеатозная» (или «жировая») болезнь печени (СБП), которая подразделяется на 5 групп:

- 1) МАЗБП;
- 2) СБП, ассоциированная с нарушением метаболизма и чрезмерным употреблением алкоголя (МетАБП);

- 3) алкогольная болезнь печени (АБП);
- 4) СБП другой установленной этиологии;
- 5) криптогенная СБП.

Современная классификация СБП согласно новой международной номенклатуре представлена на **рис. 2**.

Концептуально новым является появление подгруппы МетАБП. Эксперты заострили внимание на сложностях дифференциальной диагностики АБП и НАЖБП.

По данным результатов опроса специалистов первичной медико-санитарной помощи по вопросам диагностики и лечения НАЖБП, которые представила в своем докладе член-корреспондент РАН, профессор М.А. Ливзан, большинство (40%) врачей из различных регионов России сталкиваются с пациентами, имеющими сочетание НАЖБП и систематическое/избыточное употребление алкоголя в анамнезе. Необходимо отметить, что в анкетировании приняли участие 1172 медицинских работника (90,2% – женщины), среди них 58% – врачи-терапевты, в том числе врачи-терапевты-участковые, 29% – фельдшеры, 13% – врачи общей практики (семейные врачи). В десятку наиболее активных вошли врачи-терапевты из Луганской Народной Республики ($n=174$ человека), Чувашской Республики ($n=148$), Нижегородской области ($n=140$), Забайкальского края ($n=102$), Республики Мордовии ($n=73$), Тульской области ($n=66$), Курской области ($n=57$), Курганской области ($n=42$), Донецкой Народной Республики ($n=37$) и Новосибирской области ($n=35$). Кроме того, 90% респондентов оценивают употребление алкоголя у пациентов, задавая соответствующий вопрос при сборе анамнеза, что существенно снижает достоверность. Лишь 38% специалистов используют в практике опросник RUS-AUDIT с целью определения уровня потребления алкоголя. Более 50% специалистов для дифференциальной диагностики АБП и НАЖБП оценивают у пациента стигмы злоупотребления алкоголем и лабораторные тесты. Диаграммы представлены на **рис. 3**.

В Российской Федерации в 2022 г. опубликованы клинические рекомендации «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых», одобренные Научно-практическим советом Минздрава России, однако в них терминология НАЖБП осталась исходной [28].

Диагностика НАЖБП

Ключевые положения по современным принципам диагностики НАЖБП представлены в докладе члена-корреспондента РАН, профессора М.А. Ливзан, где подчеркивалось, что особенностью НАЖБП является бессимптом-



Рис. 3. Результаты опроса по НАЖБП и употреблению алкоголя, %.

Fig. 3. Results of the survey on non-alcoholic fatty liver disease and alcohol consumption, %.

ное течение заболевания, реже может беспокоить чувство дискомфорта или боль в правом подреберье. В 70% случаев могут присутствовать недомогание, слабость, усталость при отсутствии каких бы то ни было иных жалоб.

Профессор И.В. Егоров обратил внимание на то, что степень выраженности неспецифических симптомов не всегда соответствует тяжести поражения печени. В исследовании J. Newton и соавт. (2008 г.) показано, что выраженность слабости/утомляемости при НАЖБП сравнима с таковой у пациентов с первичным билиарным холангитом [29]. Для того чтобы объективно оценить столь неспецифические симптомы, рекомендовано использовать в клинической практике шкалу оценки тяжести усталости (Fatigue Severity Score), Визуальную аналоговую шкалу усталости, опросник для оценки качества жизни, шкалу оценки усталости (Fatigue Assessment Scale), шкалу субъективной оценки усталости (Multidimensional Fatigue Inventory) [30]. Озабоченность вызывает тот факт, что у взрослых пациентов с НАЖБП и утомляемостью смертность в 2,3 раза выше, чем без повышенной утомляемости [31, 32].

Принимая во внимание ограниченное время приема, врачу первичного звена необходимо оценить наличие у пациента метаболических нарушений (артериальная гипертензия, СД 2 и др.), антропометрические данные (масса тела, окружность талии), инфицирование гепатотропными вирусами/ВИЧ-инфекцией, прием алкоголя, выраженность симптомов утомляемости. У специалистов первичного звена вызывают сложности определения дальнейшей тактики после установления диагноза НАЖБП. По данным упомянутого ранее опроса врачей первичной медико-санитарной помощи из различных регионов России, для установления диагноза НАЖБП врачи первичного звена в основном используют биохимический анализ крови с определением функциональных печеночных проб, глюкозы, липидов (87%) и ультразвуковое исследование органов брюшной полости (85%), которые большинство из них применяют и для диагностики СГ у пациентов с НАЖБП. В то же время меньшее число специалистов используют в своей практике такие инструменты, как FLI (21%), стеатометрию (16%) и индекс стеатоза St. Большинство специалистов первичного звена не диагностируют фиброз у пациентов с НАЖБП и не используют с данной целью специальные методы исследования, такие как эластометрия печени с применением фиброскана/сдвиговой волны, компьютерная томография/магнитно-резонансная томография брюшной полости, непрямые биохимические маркеры, патентованные тесты с использованием биохимических маркеров (Fibrotest/Фибромакс/ELF) и биопсийное исследование печени.

Согласно клиническим рекомендациям (КР), после установления диагноза НАЖБП дальнейшее обследование пациента должно быть направлено на выявление на-

личия ФП. В табл. 1 представлены основные диагностические возможности оценки ФП.

Лечение пациентов с НАЖБП

В своем докладе академик РАН, профессор И.В. Маев обозначил, что основными задачами терапии НАЖБП являются коррекция МТ, инсулинорезистентности, окислительного стресса (ОС), нарушений липидного обмена, неспецифических симптомов и улучшение качества жизни пациентов. Комплексное лечение НАЖБП может включать в себя такие методы, как модификация образа жизни и пищевых привычек, фармакотерапия, бариатрическая хирургия (при морбидном ожирении) [34–36]. К нелекарственным методам лечения НАЖБП относятся применение низкокалорийной диеты с достаточным количеством полиненасыщенных жиров и пищевых волокон, дозированных физических нагрузок с целью снижения МТ. Так, в исследовании L. Glass и соавт. (2015 г.) показано, что снижение МТ на $\geq 10\%$ приводило к регрессу ФП у пациентов с неалкогольным СГ, чего не наблюдалось у лиц, которые снизили МТ на 1–10% (63,2 и 9,1%; $p=0,001$) [37].

По данным представленного членом-корреспондентом РАН, профессором М.А. Ливзан опроса, абсолютное большинство российских врачей-терапевтов дают пациентам с НАЖБП рекомендации по сбалансированному питанию и физической активности.

Согласно действующим КР «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых» 2022 г., одобренным Научно-практическим советом Минздрава России, среди лекарственных препаратов ведущие позиции занимают антиоксиданты и препараты с цитопротективной активностью [28]. Ожидаемыми метаболическими эффектами данных средств в долгосрочной перспективе являются предупреждение развития воспаления и ФП, обратное развитие жировой дистрофии, а в краткосрочной – нормализация активности ферментов цитолиза и холестаза как основных объективных признаков заболевания. Среди гепатопротекторов препаратом выбора для лечения пациентов с НАЖБП является адеметионин [38].

Согласно данным опроса российских врачей по медикаментозному лечению, более 1/2 респондентов назначают адеметионин (53%). Эффективность и безопасность адеметионина подтверждена в целом ряде клинических исследований. В частности, в сравнительном исследовании оценивали влияние оригинального адеметионина в дозе 800 и 1200 мг/сут в сочетании с диетой на динамику лабораторных показателей цитолиза у 84 пациентов с НАЖБП. Показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) при терапии оригинальным адеметионином 800–1200 мг/сут нормализовались на 10-й день лечения в более чем 80% случаев по сравнению с диетой. Отмечалась более быстрая нормализация АЛТ, АСТ на фоне приема

Таблица 1. Диагностические возможности оценки ФП (адапт. из [33])**Table 1. Diagnostic capabilities for assessing liver fibrosis (adapted from [33])**

Метод	Возможность использования для мониторинга	Преимущества	Ограничения
Биопсия	Используется в клинических исследованиях как «золотой стандарт» для оценки ответа на терапию при НАЖБП	«Золотой стандарт» диагностики СП, СГ, ФП и ЦП	Ложноотрицательные результаты Инвазивный Дорогостоящий Не подходит для рутинного применения
Индекс FIB-4	Показано, что как FIB-4, так и изолированно АЛТ коррелируют с гистологическими изменениями в ответ на лечение при НАЖБП	Доступность Высокая точность в прогнозировании выраженного ФП	Неточный у лиц моложе 35 лет Не подходит для диагностики невыраженного и умеренного ФП
Транзиентная эластометрия печени	Хорошо коррелирует с гистологическими изменениями в некоторых исследованиях	Доступность Высокая точность в прогнозировании выраженного ФП	Не подходит для диагностики невыраженного и умеренного ФП
Фибротест	Хорошо коррелирует с гистологическими изменениями при лечении других сопутствующих заболеваний печени, например гепатита В	Доступность Подходит для диагностики всех стадий ФП Возможна диагностика СП	Низкая диагностическая значимость у лиц с ожирением, выраженным СП, обструкцией желчевыводящих путей, асцитом
Магнитно-резонансная томография	Хорошо коррелирует с гистологическими изменениями в ответ на лечение при НАЖБП	Точность выше, чем у ультразвуковых методов Неинвазивный Применим у лиц с ожирением	Малодоступен Требует времени Дорогостоящий Неинформативен при перегрузке железом и остром воспалении

более высокой дозы оригинального адеметионина (1200 мг против 800 мг). Оригинальный адеметионин в дозе 1200 мг приводил к нормализации АЛТ, АСТ у 86,2% пациентов на 10-й день терапии, а в дозе 800 мг – у 81,5% через 1 мес терапии [39]. Кроме того, показан липид-снижающий эффект адеметионина в дозах 800–1200 мг у пациентов с НАЖБП: через 6 мес отмечалось снижение общего холестерина в среднем на 1,0 ммоль/л [39]. Другими авторами показано, что через 8 нед после терапии адеметионином отмечено снижение уровня общего холестерина и триглицеридов на 1,3 и 0,9 ммоль/л соответственно [40].

Обсервационное проспективное мультицентровое исследование М. Virukalpattigopalratnam и соавт. эффективности оригинального адеметионина у пациентов с внутрипеченочным холестазом (ВПХ) на фоне НАЖБП показало, что прием адеметионина способствовал сокращению количества дней нетрудоспособности и визитов к врачу и снижал бремя симптомов ВПХ [40]. Мультицентровое наблюдательное исследование 250 пациентов с НАЖБП и проявлениями внутрипеченочного холестаза продемонстрировало, что 6-недельный прием адеметионина сопровождался значимым снижением симптомов ВПХ (желтухи, зуда кожи, лабораторных маркеров холестаза), а также снижением количества дней нетрудоспособности и посещений врачей [41, 42].

Завершая свой доклад, академик РАН, профессор И.В. Маев еще раз подчеркнул, что унифицированного медикаментозного подхода в лечении НАЖБП, основанного на доказательной базе, не существует. Кроме того, витамин Е, направленный на коррекцию ОС, и пиоглитазон, повышающий чувствительность к инсулину, обладают неблагоприятным профилем безопасности при длительном приеме [40, 41]. В настоящее время единственным фармакотерапевтическим агентом, одновременно снижающим ОС, осу-

ществляющим коррекцию сопутствующей астении и утомляемости, является адеметионин [39, 41, 43]. В последних КР по НАЖБП у взрослых (2022 г.) одним из критериев оценки качества медицинской помощи является назначение лекарственного препарата гепатопротектора [28].

По итогам заседания эксперты пришли к следующим выводам:

- 1) рекомендовано принять во внимание последнее обновление номенклатуры ЖБП с целью адаптации ее в клинической практике врачей всех терапевтических специальностей;
- 2) в Российской Федерации отмечается высокая распространенность сочетания НАЖБП и алкогольного компонента (МетАБП), в связи с чем важно отдельно выделять данную подгруппу пациентов;
- 3) лечение пациентов с НАЖБП включает модификацию образа жизни, пищевых привычек и многокомпонентную фармакотерапию. В частности, адеметионин является одним из наиболее эффективных гепатопротективных препаратов для лечения НАЖБП;
- 4) к многочисленным клиническим состояниям, ассоциированным с НАЖБП, относятся ССЗ, предиабет/СД 2, СПКЯ, СОАС, саркопеническое ожирение, ЖКБ и ХБП;
- 5) дальнейшее обследование пациентов после установления диагноза НАЖБП должно быть направлено на выявление наличия ФП с помощью таких неинвазивных методов, как транзиентная эластометрия печени, фибротесты и расчет индекса FIB-4;
- 6) наиболее универсальным препаратом для лечения НАЖБП, направленным на снижение ОС, коррекцию сопутствующей утомляемости и астении, является оригинальный адеметионин.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АБП – алкогольная болезнь печени
 АЛТ – аланинаминотрансфераза
 АСТ – аспаргатаминотрансфераза
 ВПХ – внутripеченочный холестаг
 ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома
 ДИ – доверительный интервал
 ЖБП – жировая болезнь печени
 ЖКБ – желчнокаменная болезнь
 КР – клинические рекомендации
 МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени
 МетАБП – ассоциированная с нарушением метаболизма и чрезмерным употреблением алкоголя
 МТ – масса тела

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
 ОС – окислительный стресс
 ОШ – отношение шансов
 СБП – «стеатозная» (или «жировая») болезнь печени
 СГ – стеатогепатит
 СД 2 – сахарный диабет 2-го типа
 СОАС – синдром обструктивного апноэ во время сна
 СП – стеатоз печени
 СПКЯ – синдром поликистозных яичников
 ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание
 ФП – фиброз печени
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ЦП – цирроз печени

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Le MH, Yeo YH, Li X, et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(12):2809-17. e28. DOI:10.1016/j.cgh.2021.12.002
2. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology.* 2023;77(4):1335-47. DOI:10.1097/HEP.0000000000000004
3. Riazzi K, Azhari H, Charette JH, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7(9):851-61. DOI:10.1016/S2468-1253(22)00165-0
4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;25(6):31-41 [Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015; 25(6):31-41 (in Russian)].
5. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Куценко В.А., и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2022;21(9):3356 [Evstifeeva SE, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2022;21(9):3356 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3356
6. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006;6:33. DOI:10.1186/1471-230X-6-33
7. Кролевец Т.С., Ливзан М.А. Неалкогольная жировая болезнь печени: дайджест 2021. *Доказательная гастроэнтерология.* 2021;10(2):27-35 [Krolevets TS, Livzan MA. Non-alcoholic fatty liver disease: digest 2021. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2021;10(2):27-35 (in Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro20211002127
8. Вахрушев Я.М., Сучкова Е.В., Лукашевич А.П. Клиническое и прогностическое значение метаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив.* 2020;92(12):31-5 [Vakhrushev YaM, Suchkova EV, Lukashevich AP. Clinical and prognostic value of metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter Arkh).* 2020;92(12):31-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.12.200444
9. Ливзан М.А., Гаус О.В., Николаев Н.А., и др. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;10(170):57-65 [Livzan MA, Gaus V, Nikolaev NA, et al. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;10(170):57-65 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65
10. Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В., и др. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: общие подходы к выбору терапии. *Терапевтический архив.* 2022;94(10):1155-62 [Petunina NA, Telnova ME, Goncharova EV, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: general approaches to the choice of therapy. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter Arkh).* 2022;94(10):1155-62 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2022.10.201921
11. Mantovani A, Zaza G, Byrne CD, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2018;79:64-76. DOI:10.1016/j.metabol.2017.11.003
12. Черкащенко Н.А., Ливзан М.А., Гаус О.В., Кролевец Т.С. Неалкогольная жировая болезнь печени и желчнокаменная болезнь: случайное или закономерное сочетание? *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum.* 2019;3:40-4 [Cherkashchenko NA, Livzan MA, Gaus OV, Krolevets TS. Non-alcoholic fatty liver disease and cholelithiasis: a random or regular combination? *Gastroenterology. Surgery. Intensive care. Consilium Medicum.* 2019;3:40-4 (in Russian)]. DOI:10.26442/26583739.2019.3.190489
13. Jaruvongvanich V, Sanguankeo A, Upala S. Significant Association Between Gallstone Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2016;61(8):2389-96. DOI:10.1007/s10620-016-4125-2
14. Reddy SK, Zhan M, Alexander HR, El-Kamary SS. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with benign gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol.* 2013;19(45):8301-11. DOI:10.3748/wjg.v19.i45.8301

15. Targher G, Lonardo A, Rossini M. Nonalcoholic fatty liver disease and decreased bone mineral density: is there a link? *J Endocrinol Invest.* 2015;38(8):817-25. DOI:10.1007/s40618-015-0315-6
16. Rocha ALL, Faria LC, Guimarães TCM, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(12):1279-88. DOI:10.1007/s40618-017-0708-9
17. Manzano-Nunez R, Santana-Dominguez M, Rivera-Esteban J, et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *J Clin Med.* 2023;12(3):856. DOI:10.3390/jcm12030856
18. Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J.* 2012;33(10):1190-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehr453
19. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol.* 2016;65(3):589-600. DOI:10.1016/j.jhep.2016.05.013
20. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015;149(2):389-97.e10. DOI:10.1053/j.gastro.2015.04.043
21. Alon L, Corica B, Raparelli V, et al. Risk of cardiovascular events in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(6):938-46. DOI:10.1093/eurjpc/zwab212
22. Павлов Ч., Бакулин И.Г. Неалкогольный стеатогепатит: клинические особенности и принципы лечения. *Врач.* 2007;10:24-8 [Pavlov Ch, Bakulin IG. Non-alcoholic steatohepatitis: clinical features and treatment principles. *Vrach.* 2007;10:24-8 (in Russian)].
23. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., и др. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? *Доктор.Ру. Гастроэнтерология.* 2015;12(113):57-64 [Bakulin IG, Sandler YuG, Keyan VA, et al. Assessment of hepatic steatosis using a non-invasive method: myth or reality? *Doctor.Ru. Gastroenterology.* 2015;12(113):57-64 (in Russian)].
24. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г. Возможности применения гепатопротекторов в практике врача-терапевта. *Consilium Medicum.* 2010;12(8):72-6 [Bakulin IG, Sandler YG. Vozmozhnosti primeneniya gepatoprotektorov v praktike vracha-terapevta. *Consilium Medicum.* 2010;12(8):72-6 (in Russian)].
25. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1999-2014.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2019.11.312
26. Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202-9. DOI:10.1016/j.jhep.2020.03.039
27. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023;78(6):1966-86. DOI:10.1097/HEP.0000000000000520
28. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клинические рекомендации 2022 г. Режим доступа: <https://rsls.ru/files/PR2022.pdf>. Ссылка активна на 19.02.24 [Nealkogol'naia zhirovaia bolezni' pečeni u vzroslykh: klinicheskie rekomendatsii 2022 g. Available at: <https://rsls.ru/files/PR2022.pdf>. Accessed: 19.02.2024 (in Russian)].
29. Newton JL, Jones DE, Henderson E, et al. Fatigue in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is significant and associates with inactivity and excessive daytime sleepiness but not with liver disease severity or insulin resistance. *Gut.* 2008;57(6):807-13. DOI:10.1136/gut.2007.139303
30. Бикбулатова Л.Ф., Кутлубаев М.А., Ахмадеева Л.Р. Шкала оценки усталости (перевод на русский язык), адаптация и оценка психометрических свойств в стационарах клиник неврологии и терапии. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2012;7(1):37-42 [Bikbulatova LF, Kutlubaev MA, Akhmadeeva LR. Fatigue assessment scale (translation into Russian), adaptation and assessment of psychometric properties in inpatient neurology and therapy clinics. *Medical Bulletin of Bashkortostan.* 2012;7(1):37-42 (in Russian)].
31. Younossi ZM, Paik JM, Golabi P, et al. The impact of fatigue on mortality of patients with non-alcoholic fatty liver disease: Data from National Health and nutrition examination survey 2005–2010 and 2017–2018. *Liver Int.* 2022;42(12):2646-61. DOI:10.1111/liv.15437
32. Павлов А.И., Иволгин А.Ф., Катенко С.В., и др. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени с сопутствующим астеническим синдромом. *Терапевтический архив.* 2021;93(8):890-6 [Pavlov AI, Ivogin AF, Katenko SV, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease with concomitant asthenic syndrome. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh).* 2021;93(8):890-6 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.08.200974
33. Jennison E, Byrne CD. Recent advances in NAFLD: current areas of contention. *Fac Rev.* 2023;12:10. DOI:10.12703/r/12-10
34. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(2):24-42 [Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;26(2):24-42 (in Russian)].
35. Андреев Д., Маевская Е., Дичева Д., Кузнецова Е. Диетотерапия как приоритетная тактика лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Врач.* 2017;(7):2-6 [Andreev D, Mayevskaya E, Dicheva D, Kuznetsova E. Diet of therapy as a priority treatment policy for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Vrach.* 2017;(7):2-6 (in Russian)].
36. Hannah WN Jr, Harrison SA. Lifestyle and Dietary Interventions in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci.* 2016;61(5):1365-74. DOI:10.1007/s10620-016-4153-y
37. Glass LM, Dickson RC, Anderson JC, et al. Total body weight loss of ≥ 10 % is associated with improved hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* 2015;60(4):1024-30. DOI:10.1007/s10620-014-3380-3
38. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2010;1:3-10 [Baranovsky AYU, Raikhelson KL, Marchenko NV. The use of S-adenosylmethionine (Heptral®) in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2010;1:3-10 (in Russian)].
39. Boming L. Observation of efficacy of ademetionine for treating non-alcoholic fatty liver disease. *Chinese Hepatol.* 2011;16(4):350-1.
40. Virukalpattigopalratnam MP, Singh T, Ravishankar AC. Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. *J Indian Med Assoc.* 2013;111(12):856-9.
41. Райхельсон К.Л., Кондрашина Э.Л. Адметионин в лечении повышенной утомляемости/слабости при заболеваниях печени: систематический обзор. *Терапевтический архив.* 2019;91(2):134-42 [Raikhelson KL, Kondrashina EA. Ademetionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh).* 2019;91(2):134-42 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.02.000130
42. El Hadi H, Vettor R, Rossato M. Vitamin E as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Reality or Myth? *Antioxidants (Basel).* 2018;7(1). DOI:10.3390/antiox7010012
43. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:140. DOI:10.1186/1471-230X-13-140

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.02.2024



OMNIDOCTOR.RU