

Неалкогольный стеатогепатит: проблема своевременной диагностики

А.В.Полухина[✉], Е.В.Винницкая, Т.Ю.Хайменова, Ю.Г.Сандлер

ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С.Логина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86

[✉]lady-stasie@yandex.ru

В статье приводятся данные об эпидемиологии неалкогольной жировой болезни печени, в том числе в отдельных группах больных, обзор методов диагностики и терапии. Рассмотрены преимущества неинвазивных методов обследования, их область применения и возможности использования для скрининга в группах риска.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, эластометрия печени, ФиброМакс.

Для цитирования: Полухина А.В., Винницкая Е.В., Хайменова Т.Ю., Сандлер Ю.Г. Неалкогольный стеатогепатит: проблема своевременной диагностики. Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; 1: 23–29. DOI: 10.26442/2414-3529_2018.1.23-29

REVIEW

Nonalcoholic steatohepatitis: the problem of modern diagnosis

A.V.Polukhina[✉], E.V.Vinnitskaya, T.Yu.Haimenova, Yu.G.Sandler

A.S.Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86

[✉]lady-stasie@yandex.ru

Abstract

The article presents data on the epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease, including in certain groups of patients, a review of diagnostic methods and therapy. The article describes the advantages of non-invasive methods of examination, their scope and the possibility of using for screening in risk groups.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, fatty liver, nonalcoholic steatohepatitis, liver elastometry, FibroMax.

For citation: Polukhina A.V., Vinnitskaya E.V., Haimenova T.Yu., Sandler Yu.G. Nonalcoholic steatohepatitis: the problem of modern diagnosis. Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum). 2018; 1: 23–29. DOI: 10.26442/2414-3529_2018.1.23-29

Введение, актуальность, распространенность

Несмотря на достижения медицины и науки в целом, проблема ранней диагностики заболеваний печени остается крайне актуальной.

Среди всех пациентов с заболеваниями печени особый пул составляют больные неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), особенно на ранней стадии. В случае заболевания печени вследствие других причин это можно относительно легко увидеть, оценив лишь результаты рутинных лабораторных проб (цитолитическую активность в биохимическом анализе крови, положительные маркеры вирусных гепатитов и пр.), в то время как стеатоз – состояние, которое невозможно диагностировать рутинными методами, и таких пациентов даже врачи зачастую не рассматривают как больных, нуждающихся в углубленном обследовании в отношении заболеваний печени, меж тем как процесс фиброзирования уже идет и требует пристального внимания.

НАЖБП развивается вследствие избыточного отложения липидов в клетках печени более чем 5% от общей ее массы и диагностируется в случае, если отсутствует алкогольный фактор. Заболевание может быть выявлено как на ранней стадии (стеатоз и стеатогепатит), так и на стадии цирроза печени (ЦП) [1].

Впервые об этой проблеме упоминается еще в 1960-х годах: в печени больных сахарным диабетом типа 2 (СД типа 2) были выявлены морфологические признаки, схожие с таковыми при алкогольном поражении – жировая инфильтрация и некрозы гепатоцитов.

Истинная распространенность данной нозологии остается неизвестной вследствие сложности диагностики на начальной ее стадии – стеатоза печени (СП). Отсутствие цитолитической активности в биохимическом анализе крови и признаков изменений паренхимы печени по данным ультразвукового исследования (УЗИ) далеко не всегда гарантируют отсутствие заболевания печени – а это именно

тот перечень обследований, который рутинно выполняется на амбулаторном этапе.

Появление новых неинвазивных методов диагностики позволило составить более объективное представление о распространенности в популяции заболеваний печени в целом и НАЖБП в частности. Все чаще врачи используют в своей работе эластометрию печени для определения стадии фиброза печени (ФП), появился новый метод для определения степени жировой инфильтрации – эластометрия с функцией CAP (контролируемый параметр ультразвукового затухания), а также разные серологические тесты, которые позволяют диагностировать «скрытый» стеатоз [2, 3].

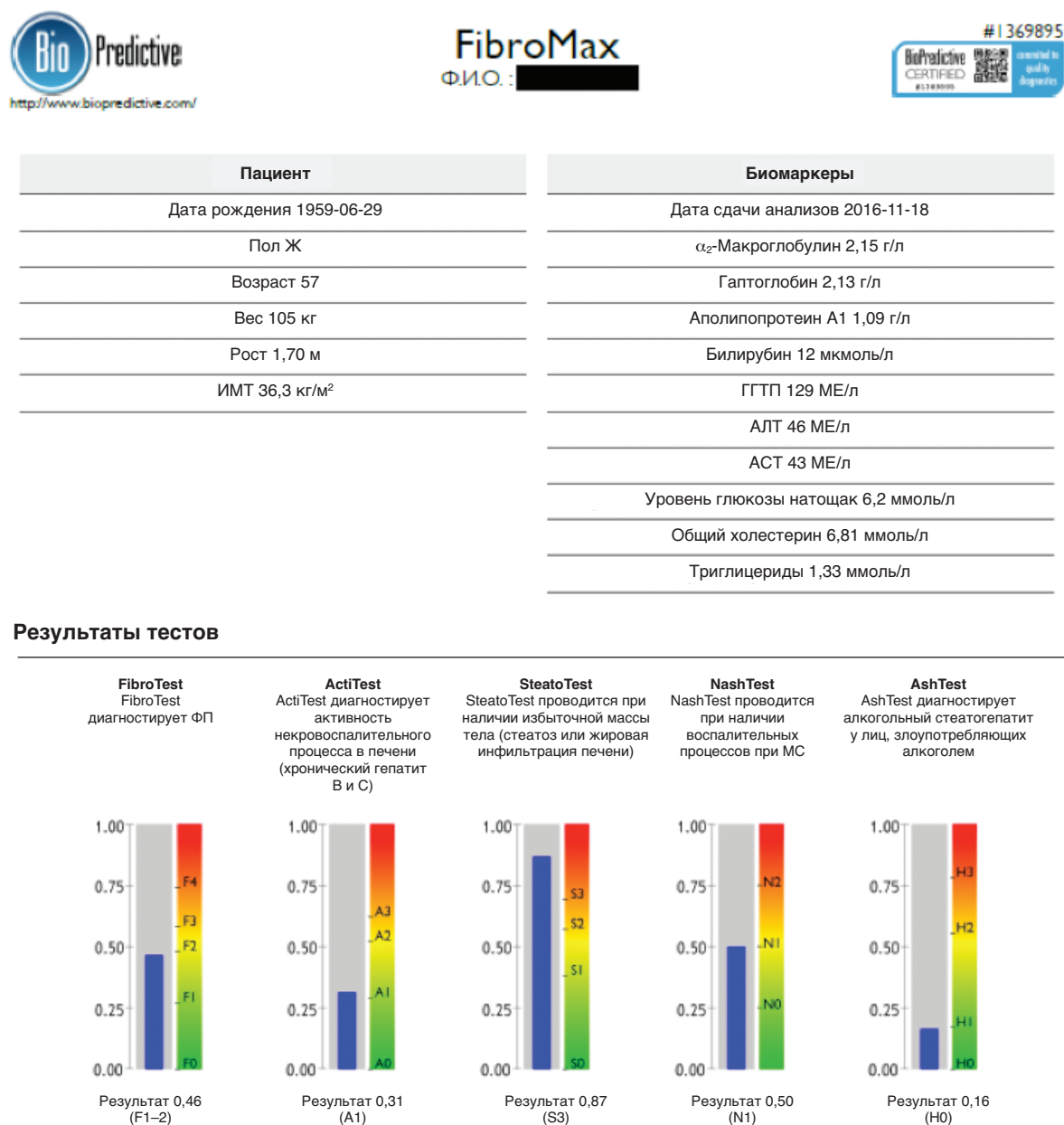
Результаты эпидемиологических исследований ошелмляющие: до 1/3 населения развитых стран имеют НАЖБП, что, безусловно, представляет огромную медицинскую и социально-экономическую проблему.

Масштабные исследования, посвященные данной проблеме, проводились в России: серия открытых многоцентровых рандомизированных исследований DIREG, начиная с 2008 г., дали результаты, сопоставимые с общемировыми данными: распространенность НАЖБП в российской популяции варьирует от 20 до 37% в зависимости от района, времени исследования и других факторов. Наибольшее число больных отмечено среди лиц среднего возраста – от 35 до 45 лет [4].

Среди лиц с СД типа 2 этот показатель особенно высок: по данным разных авторов, распространенность НАЖБП у данной категории больных достигает 95% [1]. Поэтому абсолютно все пациенты с СД типа 2 нуждаются в углубленном обследовании в отношении заболеваний печени.

Прогрессирование фиброза при жировой инфильтрации и отсутствии воспалительной активности идет не столь быстрыми темпами, как при других заболеваниях печени (аутоиммунные болезни, HCV/HBV-инфекция и другие), однако скрытое развитие процесса в течение дли-

Рис. 1.



Предосторожности по использованию и интерпретации тестов

- Соблюдение рекомендуемых компанией «Биопредиктив» условий до и во время проведения анализов является основой получения достоверных результатов.
- Тесты не применяются при остром гемолизе, остром гепатите, острых воспалительных заболеваниях, внепеченочном холестазах.
- Посоветуйтесь со специалистом при интерпретации теста в случае хронического гемолиза или синдрома Жильбера.

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза.

тельного времени приводит к значимому ФП, вплоть до цирротической трансформации [5].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что именно развитие некрвоспалительной реакции в гепатоцитах является ключевой стадией НАЖБП: при развитии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) темп прогрессирования ФП значимо возрастает.

В 2004 г. были представлены результаты исследования, посвященного вопросам фиброгенеза при НАЖБП: 22 пациентам с ожирением проводилась повторная биопсия печени с интервалом от 3 до 14 лет, в результате чего было зафиксировано прогрессирование фиброза у 30% исследуемых с НАСГ, отсутствие прогрессирования – у 70%,

причем частота ожирения в первой группе была значительно выше (86% против 27%) [6].

Учитывая столь высокие показатели распространенности ожирения, СД типа 2, артериальной гипертензии, метаболического синдрома (МС) как факторов риска НАЖБП, а также имеющиеся данные эпидемиологических исследований, проблема НАЖБП не может не вызывать пристального интереса со стороны медицинского сообщества.

Патогенез

Патогенез НАЖБП остается до конца не ясным, несмотря на огромное число исследований, посвященных данному вопросу.

Не вызывает сомнения тот факт, что на сегодняшний день имеется острая необходимость поиска эффективных фармакоагентов, способных купировать или приостановить развитие стеатоза и фиброза у данной группы больных, что требует более глубокого изучения патогенеза НАЖБП.

Большинство авторов в качестве основополагающей теории патогенеза НАЖБП признают теорию инсулинорезистентности: уже доказана четкая взаимосвязь между накоплением липидов в гепатоцитах и уменьшением чувствительности к инсулину. Теория двух ударов предполагает, что за накоплением липидов в гепатоцитах следует развитие окислительного стресса, некроза клеток и фиброза.

С разработкой методов геномного секвенирования стало возможным изучение и роли кишечной микрофлоры в патогенезе заболеваний печени, и, в частности, НАЖБП. На сегодняшний день имеются данные о значении липополисахаридов грамотрицательных бактерий, которые попадают в портальный кровоток, активируют TLR4-рецепторы и инициируют каскад иммунных реакций, приводя к развитию воспаления и ФП [7].

Не меньшее значение имеют и генетические факторы: уже расшифрованы гены GSKR, LYPLAL1, PNPLA3 и ряд других, определяющих наследственную предрасположенность к НАЖБП [8].

Диагностика

В течение многих лет эталонным методом диагностики заболеваний печени оставалась пункционная биопсия печени, и до настоящего времени в некоторых клинических ситуациях без нее не обойтись, несмотря на ряд ограничений в ее использовании. Но вместе с тем на сегодняшний день в распоряжении врача имеется большой арсенал средств и методов, от своевременности использования которых зачастую зависит успех в лечении. Поэтому в настоящее время взгляд практических врачей все больше обращается в сторону неинвазивных методов диагностики, появление которых дало возможность выявлять процесс на ранних стадиях, а также включить определение стадии фиброза в скрининг при любых заболеваниях печени, что существенно влияет на сроки и качество диагностики.

Среди неинвазивных методик выделяют физические (это определение плотности печени на аппарате FibroScan) и биологические – разные лабораторные тесты [9, 10].

Эластометрия печени позволяет быстро установить стадию фиброза, а при наличии аппарата с функцией CAP – и степень стеатоза. Простота

выполнения и доступность делают метод все более популярным. Вместе с тем следует помнить, что выполнять исследование должен специалист с большим опытом работы (это операторозависимый метод), есть ограничения для людей с ожирением (возможно завышение показателей плотности печени за счет избыточной подкожно-жировой клетчатки) и ряд противопоказаний (высокая цитолитическая активность, асцит) [11].

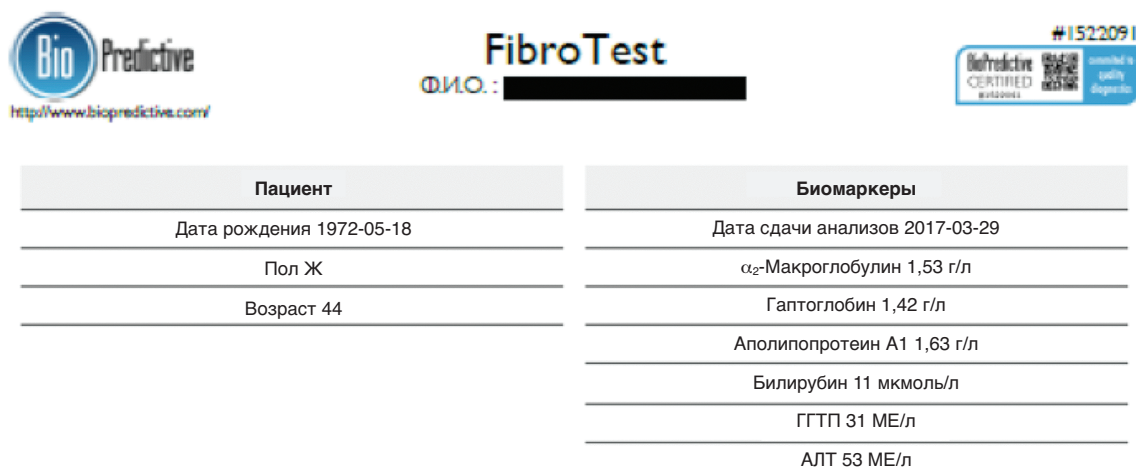
Лабораторные тесты лишены ряда недостатков, присущих эластометрии: повсеместная доступность и независимость от оператора, хорошая межлабораторная воспроизводимость, точные результаты у людей с повышенным индексом массы тела (ИМТ).

Среди серологических тестов наибольшую популярность приобрела панель тестов ФиброМакс французской компании «Биопредиктив».

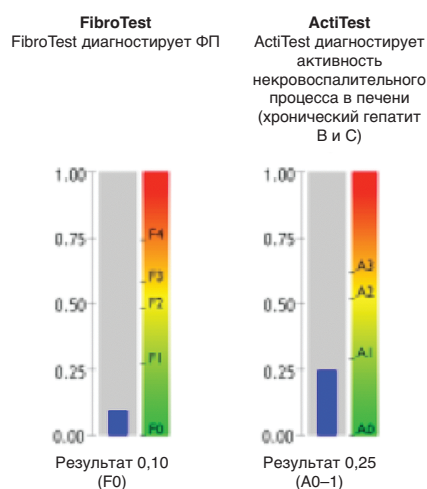
Данный метод явился результатом более чем 20-летнего труда профессора Т.Пойнара, патенты на изобретение принадлежат группе государственных медицинских учреждений Парижа, а использование панели ФиброМакс рекомендовано министерством здравоохранения Франции.

С помощью панели тестов ФиброМакс можно определить стадию фиброза, степень стеатоза, уровень некро-воспалительной активности, а также установить наличие факторов МС и активности за счет влияния алкоголя [12].

Рис. 2.



Результаты тестов



Предосторожности по использованию и интерпретации тестов

- Соблюдение рекомендованных компанией «Биопредиктив» условий до и во время проведения анализов является основой получения достоверных результатов.
- Тесты не применяются при остром гемолизе, остром гепатите, острых воспалительных заболеваниях, внепеченочном холестазах.
- Посоветуйтесь со специалистом при интерпретации теста в случае хронического гемолиза или синдрома Жильбера.
- Интерпретируемость тестов не была апробирована для пациентов с трансплантированной печенью.
- Будьте внимательны при интерпретации результатов в случае выхода за нормальные значения какого-либо из показателей.
- При расхождении результатов биопсии и теста посоветуйтесь со специалистом. Причиной могут быть невозможность интерпретации теста или ошибочные результаты биопсии.

При выполнении анализа отмечаются лабораторные показатели пациента, его пол, возраст, ИМТ, на основании чего рассчитываются результаты, которые отображаются в соответствующем столбце. К каждому исследованию прилагается страница с интерпретациями теста.

Делается тест просто: пациент сдает кровь и сообщает свой рост, массу тела и дату рождения. Результат обрабатывается на официальном сайте компании, после чего выдается заключение (рис. 1).

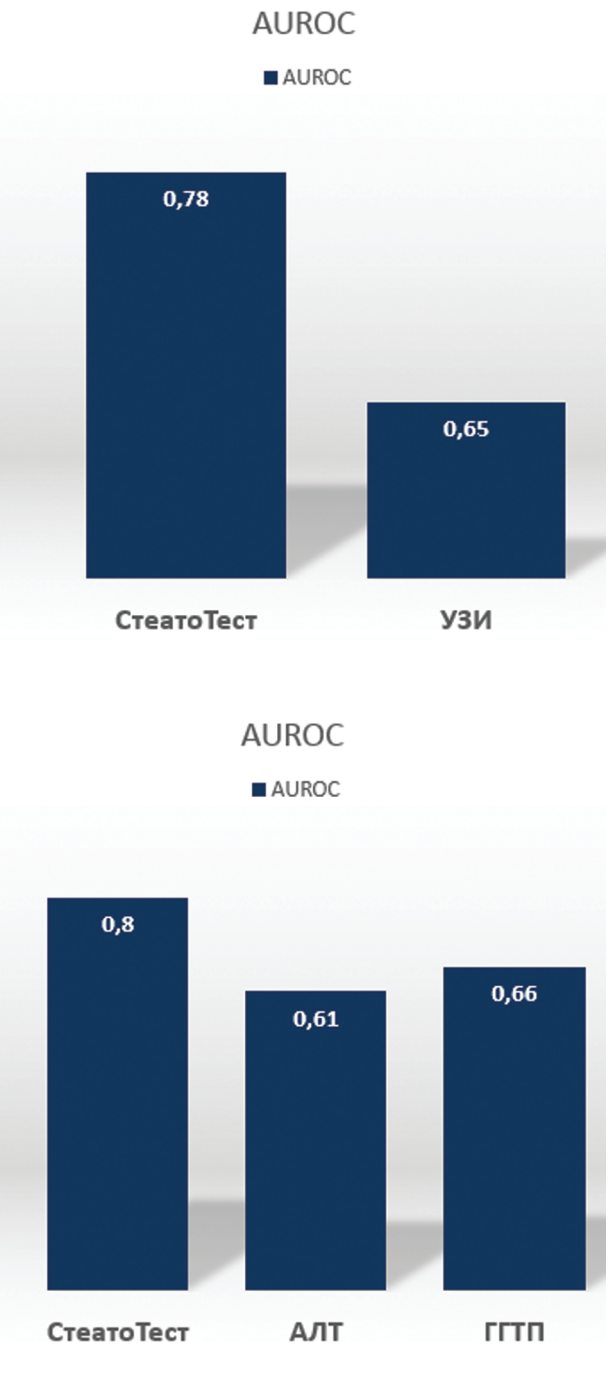
Для расчета помимо рутинных лабораторных показателей используются специфические маркеры фиброза: аполипопротеин, α_2 -макроглобулин и гаптоглобин. Огромным преимуществом метода является его хорошая воспроизводимость в любой лаборатории, независимость от квалификации специалиста, который его выполняет, как, например, при проведении морфологического исследования, УЗИ или эластометрии.

В случае, если пациенту не требуется расширенное исследование и диагноз ясен, можно провести ФиброТест, где используется меньше лабораторных показателей и рассчитывается только стадия фиброза и активность. В этом случае результат будет представлен в виде 2 столбиков [13]; рис. 2.

Хотелось бы подчеркнуть, что ФиброМакс – простой в исполнении, безопасный и эффективный метод для скрининга в группах риска. И в первую очередь, это касается пациентов с СД типа 2 и ожирением. СП, при своей огромной распространенности, остается крайне сложным для диагностики, особенно на ранней стадии.

Широко используется в повседневной практике метод УЗИ печени, который, однако, имеет ряд ограничений: не выявляет проблему при наличии стеатоза менее 30%, а также часто малоинформативен у пациентов с избыточной массой тела, метеоризмом. Еще в 2005 г. было доказано,

Рис. 3.



что достоверность СтеатоТеста в определении стеатоза значительно превышает таковую для УЗИ: AUROC (AUROC – Area Under Receiver Operating Characteristic) 0,78 против 0,65. Таким же образом изолированное определение аланинаминотрансферазы (АЛТ) или γ -глутамил-транспептидазы (ГГТ) уступают СтеатоТесту [14]; рис. 3.

Масштабное исследование, включавшее более 1100 пациентов, было проведено во Франции: обследован 1131 больной СД типа 2, проведена оценка фиброза и СП методом ФиброМакс, в результате чего было показано, что 4% больных СД типа 2 без предшествующего заболевания печени уже имеют продвинутого фиброз (F3–4). А у 4 пациентов был выявлен гепатоцеллюлярный рак – ГЦР [15]; рис. 4.

Наши собственные данные также подтверждают необходимость углубленного обследования пациентов в отношении заболевания печени в группах риска.

Рис. 4.

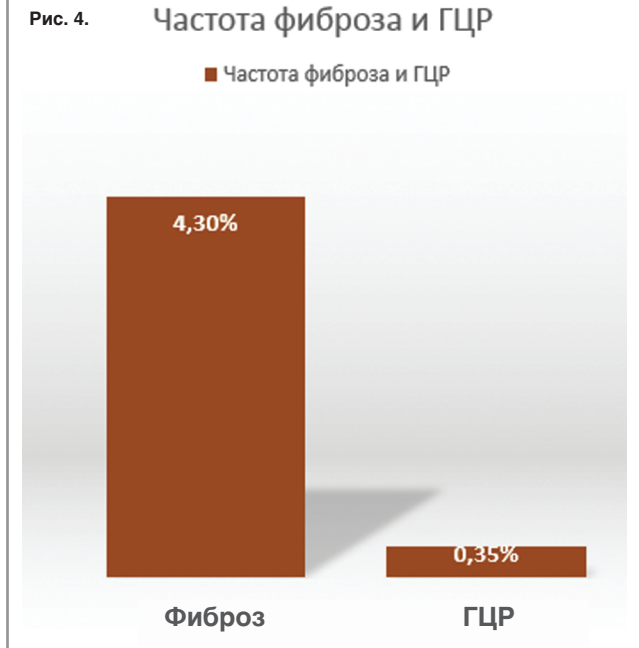


Рис. 5.

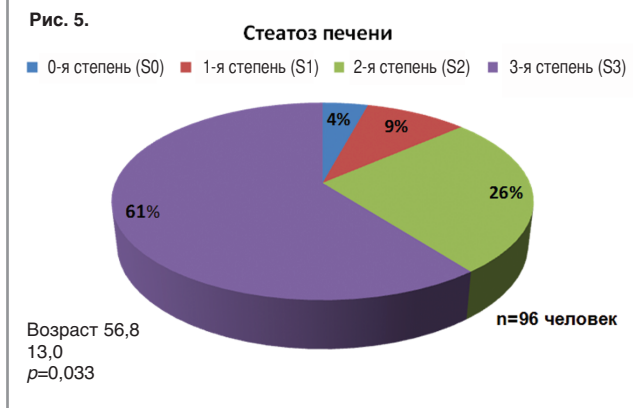
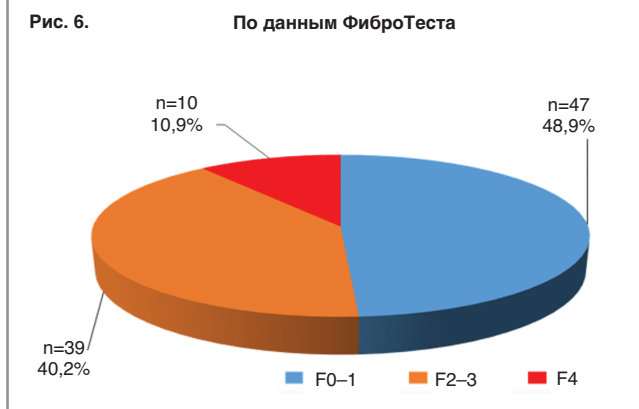


Рис. 6.



Исследование, направленное на выявление распространенности НАЖБП среди пациентов эндокринологического стационара, проходящих лечение по поводу СД типа 2, проходит в Московском клиническом научном центре им. А.С.Логина.

Результаты обследования 96 пациентов с СД типа 2 показали, что 96,3% обследуемых имеют СП по данным СтеатоТеста, в 14% случаев у больных СД типа 2 на скрининговом этапе выявлен ЦП по данным ФиброТеста [16]; рис. 5, 6.

Лечение

Коррекция образа жизни является ключевым звеном в терапии НАЖБП: доказано, что физическая нагрузка (ре-

гулярные аэробные упражнения), а также снижение массы тела уменьшают степень стеатоза, замедляют прогрессирование ФП и значительно улучшают прогноз (уровень доказательности А) [17].

Однако не для всех пациентов приемлемы немедикаментозные методы, поэтому поиск новых фармакоагентов для лечения НАЖБП необходим и активно проводится.

В разные годы прошлого века изучалось влияние инсулиносенситайзеров, пентоксифиллина, пиоглиитазона, урсодезоксихолевой (УДХК) и обетихолевой кислот (ОХК), адеметионина, витамина Е, полиненасыщенных жирных кислот и других препаратов, однако ни один из них не может быть рекомендован как достоверно эффективный [17, 18].

В целом лекарственная терапия назначается при прогрессировании НАСГ, на ранней стадии процесса при наличии факторов риска (возраст старше 50 лет, СД типа 2, МС, повышенный уровень АЛТ и ГГТП), а также при высокой активности процесса (трансаминазная активность, высокая активность по данным ФиброМакса) [17].

Согласно рекомендациям Европейской и Американской ассоциаций по изучению болезней печени, в лечении НАСГ у пациентов без цирроза и СД может использоваться витамин Е, причем как критерий эффективности предлагается оценивать уровень АЛТ у пациентов с исходным его повышением: если в течение 6 мес терапии трансаминазная активность сохраняется – лечение отменяют. Хотелось бы подчеркнуть, что имеются редкие сообщения о фактах нежелательных явлений терапии, долгосрочных же исследований не проводилось [20].

Применение УДХК безопасно и обоснованно у пациентов с синдромом холестаза, однако данных об улучшении гистологической картины пока не получено [21–23].

Перспективным представляется применение ОХК: препарат одобрен FDA (Food and Drug Administration) в США для лечения первичного билиарного холангита, изучение его эффектов при НАЖБП продолжается. Так, в исследовании с участием 141 пациента с НАЖБП зафиксировано улучшение морфологической картины, но, тем не менее, для внесения в рекомендации данных пока недостаточно [24].

При сочетании НАЖБП и инсулинорезистентности возможно назначение метформина на 3–6 мес (после оценки индекса НОМА). Появились данные и о противоопухолевой активности метформина в отношении ГЦР [25].

Заключение

Отсутствие эффективных лекарственных препаратов, позволяющих радикально решить проблему НАЖБП, определяет важность ранней диагностики заболевания до развития значимого ФП.

Появление неинвазивных методов дало возможность быстро, эффективно и безопасно проводить комплексное обследование в отношении патологии печени, что открывает возможности своевременного начала адекватной терапии и, в конечном счете, улучшает выживаемость и прогноз.

Эластометрия печени с функцией CAP и панель ФиброМакс представляют собой универсальный инструмент как для углубленного обследования, так и для скрининга в группах риска, динамического наблюдения и оценки эффективности терапии. Среди пациентов, обращающихся за амбулаторной помощью к терапевту, эндокринологу, кардиологу и другим врачам большую долю составляют именно пациенты, нуждающиеся в таком скрининге: это больные с ожирением, СД, артериальной гипертензией, МС. Не всегда таких пациентов целесообразно направлять в стационар для проведения пункции печени, и не всегда рутинные методы обнаруживают истинное состояние проблемы, а использование панели

ФиброМакс и эластометрии печени может быстро и эффективно ответить на многие вопросы.

В заключение хотелось бы сказать, что панель ФиброМакс рекомендована Всемирной организацией здравоохранения, Европейской и Американской ассоциацией по изучению болезней печени, Азиатско-Тихоокеанской ассоциацией по изучению печени, а также Российским обществом по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциацией [17, 26–29].

Литература/References

- Smith BW, Adams LA. Non-alcoholic fatty liver disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011; 8: 97–113.
- Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В. и др. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? *Доктор.Ру. Гастроэнтерология*. 2015; 12: 57–64. / Bakulin I.G., Sandler Iu.G., Vinnitskaia E.V. i dr. Otsenka steatoza pecheni s pomoshch'iu neinvazivnogo metoda: mif ili real'nost'? *Doktor.Ru. Gastroenterologiya*. 2015; 12: 57–64. [in Russian]
- Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., Ротин Д.Л. Новый неинвазивный метод оценки стеатоза при хронических заболеваниях печени. *Терапевт. арх.* 2016; 88 (2): 49–57. / Bakulin I.G., Sandler Iu.G., Keian V.A., Rotin D.L. Novyi neinvazivnyi metod otsenki steatoza pri khronicheskikh zabolevaniyakh pecheni. *Terapevt. arkh.* 2016; 88 (2): 49–57. [in Russian]
- Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 4: 32–8. / Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologicheskie osobennosti nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni v Rossii. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014; 4: 32–8. [in Russian]
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011; 43: 17–49.
- Fassio E, Alvarez E, Domínguez N et al. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004; 40 (4): 820–6.
- Compare D, Coccoli P, Rocco A et al. Gut–liver axis: the impact of gut microbiota on non alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 471–76.
- Day CP. Genetic and environmental susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010; 28 (1): 55–60.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55 (6): 18–23.
- Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med* 2011; 43: 51–62.
- Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Кейян В.А., Ротин Д.Л. Новый неинвазивный метод оценки стеатоза при хронических заболеваниях печени. *Терапевт. арх.* 2016; 88 (2): 49–57. / Bakulin I.G., Sandler Iu.G., Keian V.A., Rotin D.L. Novyi neinvazivnyi metod otsenki steatoza pri khronicheskikh zabolevaniyakh pecheni. *Terapevt. arkh.* 2016; 88 (2): 49–57. [in Russian]
- Poynard T, Muntenau M, Morra R et al. Methodological aspects of the interpretation of non-invasive biomarkers of liver fibrosis: a 2008 update. *Gastroenterol Clin Biol* 2008; 32 (6; Suppl. 1).
- Stasi C, Milani S. Non-invasive assessment of liver fibrosis: Between prediction/prevention of outcomes and cost-effectiveness. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 4.
- Poynard T, Ratziu V, Naveau S et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol* 2005; 4: None.
- Jacqueminet S, Lebray P, Morra R et al. Screening for liver fibrosis by using a noninvasive biomarker in patients with diabetes. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 7.
- Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В. и др. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени – грани сопряженности. *Терапевт. арх.* 2017; 89 (2): 59–65. 10.17116/terarkh201789259-65 / Bakulin I.G., Sandler Iu.G., Vinnitskaia E.V. i dr. Sakharnyi diabet i nealkogol'naya zhirovaia bolezni pecheni – grani sopriazhennosti. *Terapevt. arkh.* 2017; 89 (2): 59–65. 10.17116/terarkh201789259-65 [in Russian]
- Клинические рекомендации EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Journal of Hepatology* 2016; 64: 1388–402. / Klinicheskie rekomendatsii EASL–EASD–EASO po diagnostike i lecheniiu nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni. *Journal of Hepatology* 2016; 64: 1388–402. [in Russian]
- Van Wagner LB, Koppe SW, Brunt EM et al. Pentoxifylline for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *Ann Hepatol* 2011; 10: 277–86.

19. LaBrecque DR, Abbas Z, Anania F et al. Review Team. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 467–73.
20. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362: 1675–1685.
21. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004; 39: 770–8.
22. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1537–43.
23. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010; 52: 472–9.
24. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ et al, NASH Clinical Research Network. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 956–65.
25. Loomba R, Lutchman G, Kleiner DE et al. Clinical trial: pilot study of metformin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 172–82.
26. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology* 2015; 62: 3.
27. WHO. Guidelines for the Screening, Care and Treatment of Persons with Hepatitis C Infection book 2014.
28. Shiha G. Liver fibrosis: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL). *Hepatol Int* 2009; 3: 2.
29. 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. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 2: 24–42. / Ivashkin V.T., Maevskaia M.V., Pavlov Ch.S. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni Rossiiskogo obshchestva po izucheniiu pecheni i Rossiiskoi gastroenterologicheskoi assotsiatsii. *Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2016; 2: 24–42. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Полухина Анастасия Владимировна – мл. науч. сотр. отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логина». E-mail: lady-stasie@yandex.ru

Винницкая Елена Владимировна – д-р мед. наук, зав. отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логина»

Хайменова Татьяна Юрьевна – канд. мед. наук, зав. отд. нием заболеваний печени ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логина»

Сандлер Юлия Григорьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. научно-исследовательского отд. гепатологии ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логина»