

Глобальные Практические Рекомендации  
Всемирной Гастроэнтерологической Организации

# Неалкогольная Жировая Болезнь Печени и Неалкогольный Стеатогепатит

Июнь 2012



## Авторы обзора

<b>Douglas</b>	<b>LaBrecque (председатель)</b>	<b>США</b>
Zaigham	Abbas	Пакистан
Frank	Anania	США
Peter	Ferenci	Австрия
Aamir	Ghafoor Khan	Пакистан
Khean-Lee	Goh	Малайзия
Saeed S.	Hamid	Пакистан
Vasily	Isakov	Россия
Maribel	Lizarzabal	Венесуэла
Manuel	Mojica Pernaranda	Колумбия
Juan Francisco	Rivera Ramos	Мексика
Shiv	Sarin	Индия
Davor	Štimac	Хорватия
Alan B.R.	Thomson	Канада
Muhammed	Umar	Пакистан
Justus	Krabshuis	Франция
Anton	LeMair	Нидерланды

## 1 Содержание

1	Вступление	3
2	Эпидемиология	5
3	Патогенез и факторы риска	8
4	Диагноз	13
5	Ведение	21
6	Заключение	25
	Ссылки	26

## 2 Список таблиц

Таблица 1	Смертность при НАЖБП/НАСГ	3
Таблица 2	Клиническая идентификация метаболического синдрома	4
Таблица 3	Региональные данные по ожирению/избыточному весу (репрезентативные примеры)	5
Таблица 4	Избыточный вес и ожирение—суммарные данные по распространенности в регионах (2004)	7
Таблица 5	Оцененная распространенность НАЖБП/НАСГ	8
Таблица 6	Факторы риска и ассоциированные состояния	10
Таблица 7	Расчет инсулинорезистентности	10
Таблица 8	Балльная шкала НАСГ при патологическом ожирении	11
Таблица 9	Показатели выживаемости при НАСГ по сравнению с простым стеатозом и алкогольным стеатогепатитом	12
Таблица 10	Прогрессирование заболевания от НАЖБП до НАСГ, цирроза/печеночной недостаточности и ГЦК	12
Таблица 11	Гистологическая балльная система NASH Clinical Research Network	15
Таблица 12	Диагностические тесты для жировой печени	16
Таблица 13	Диагностический каскад для обширных, средних и ограниченных ресурсов	19
Таблица 14	Тесты для динамического наблюдения больного и их частота	23
Таблица 15	Терапевтические каскады для обширных, средних и ограниченных ресурсов	23

## 3 Список рисунков

Рис. 1	Оцененная распространенность ожирения (ИМТ > 25) у мужчин и женщин в возрасте 15+ (2010)	7
Рис. 2	«Гипотеза многократных ударов» для неалкогольного стеатогепатита (НАСГ)	9
Рис. 3	Алгоритм ведения НАЖБП	17

Рис. 4 Алгоритм для биопсии печени у пациентов с подозрением на НАЖБП 18

Рис. 5 Диагностические варианты для НАЖБП 16

## 4 1 Вступление

21 мая 2010 года, 63-я Всемирная Ассамблея Всемирной Организации Здравоохранения приняла резолюцию, провозгласившую 28 июля Всемирным Днем Гепатита, и заявлявшую, что “Государства-члены призывают ВОЗ разработать всеобъемлющий подход к профилактике и контролю над этими заболеваниями.” Этими заболеваниями были вирусные гепатиты от А до Е. Эта резолюция и вторая, относящаяся к алкогольной болезни печени, представляют собой первую формальную декларацию ВОЗ о той глобальной проблеме, которую болезни печени представляют для здравоохранения во всем мире. Тем не менее, хотя вирусные гепатиты и алкогольная болезнь печени критичны для глобального здоровья, они не включают в себя все — или даже самые важные — заболевания печени, которые ложатся нагрузкой на здоровье всех людей в мире. За два прошедших десятилетия стало совершенно ясно, что неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) являются номером один среди болезней печени в Западных странах. Распространенность НАЖБП удвоилась за прошедшие 20 лет, в то время как распространенность других хронических заболеваний печени не изменилась, или даже снизилась. Более свежие данные подтверждают, что НАЖБП и НАСГ играют одинаково важную роль на Ближнем Востоке, на Дальнем Востоке, в Африке, в Карибском бассейне и Латинской Америке.

НАЖБП – это состояние, описываемое как избыточное накопление жира в форме триглицеридов (стеатоз) в печени (гистологически в > 5% гепатоцитов). У подгруппы пациентов с НАЖБП имеется повреждение клеток печени и воспаление в дополнение к избыточному жиру (стеатогепатит). Последнее состояние, носящее название НАСГ, буквально неотличимо гистологически от алкогольного стеатогепатита (АСГ). В то время как простой стеатоз, наблюдаемый при НАЖБП не коррелирует с ростом кратковременной заболеваемости и смертности, прогрессирование заболевания до НАСГ резко увеличивает риск развития цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Цирроз, вызванный НАСГ – это более частая причина для трансплантации печени. Так как заболеваемость и смертность пациентов с НАСГ значительно возрастают, они еще сильнее коррелируют заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний.

Таблица 1 Смертность от НАЖБП/НАСГ

	Печень	Сердечно-сосудистая система
Общая популяция	0.2%	7.5%
Простой стеатоз	0%	8.6%
НАСГ	1.6–6.8%	12.6–36%

НАСГ широко признается печеночным выражением метаболического синдрома — болезней, связанных с сахарным диабетом 2 типа, инсулинорезистентностью, центральным (телесным) ожирением, гиперлипидемией (холестерин липопротеинов низкой плотности, гипертриглицеридемия), и гипертензией. В настоящее время имеется всемирная эпидемия диабета и ожирения. В 2008 году в мире насчитывалось, по меньшей мере, 1.46 миллиарда взрослых и 170 миллионов детей с избыточным весом или ожирением. В некоторых частях Африки у детей ожирение встречается чаще, чем мальнутриция. Цифры продолжают расти, указывая на то, что НАСГ становится все более общей проблемой и в богатых и в бедных странах, увеличивая количество заболеваний печени и нагрузку на здравоохранение и затраты на него по всему миру. Посчитано, что НАЖБП/НАСГ в течение 5 лет повысят прямую и непрямую стоимость медицинских услуг на 26%.

**Таблица 2** Клиническая идентификация метаболического синдрома (научное заявление Американской Сердечной Ассоциации и Национального Института Сердца, Легких и Крови в США)

Факторы риска — любые три из пяти подтверждают диагноз метаболического синдрома		Определяющие показатели
Абдоминальное ожирение (объем талии)	Мужчины	> 102 см (> 40 дюймов)
	Женщины	> 88 см (> 35 дюймов)
Повышенные триглицериды		≥ 150 мг/дл
Сниженный холестерин ЛВП	Мужчины	< 40 мг/дл
	Женщины	< 50 мг/дл
Артериальное давление	Систолическое	≥ 130 мм рт.ст.
	Диастолическое	≥ 85 мм рт.ст.
Глюкоза натощак		≥ 100 мг/дл

ЛВП, липопротеины высокой плотности.

Точная причина возникновения НАСГ не установлена, но с уверенностью можно утверждать, что она не одна и та же у разных пациентов. Хотя она почти наверняка близко связана с инсулинорезистентностью, ожирением и метаболическим синдромом, не все пациенты с этими состояниями имеют НАЖБП/НАСГ, и не все больные с НАЖБП/НАСГ страдают одним из этих заболеваний. Тем не менее, как отмечено выше, НАСГ — это потенциально фатальное состояние, приводящее к циррозу, печеночной недостаточности и ГЦК.

Не существует стандартной терапии и нет клинических рекомендаций, основанных на доказательствах. Не проводилось ни одного адекватного проспективного, двойного слепого, контролируемого исследования, которое могло предоставить данные для создания основанных на доказательствах клинических рекомендаций. Данные Глобальные Рекомендации призваны предложить лучшие варианты группы экспертов из всех регионов мира,

касающиеся каждого аспекта этой проблемы и лучшие подходы к диагностике и лечению этого состояния с учетом локально доступных ресурсов.

#### 4.1 Каскады — подход, основанный на ресурсах

Золотой стандартный подход подходит для регионов и стран, в которых для ведения НАСГ доступен полный набор диагностических тестов и вариантов медикаментозного лечения. Тем не менее, такие ресурсы доступны не везде в мире. Со своими каскадами для диагностики и лечения Всемирная Гастроэнтерологическая Организация предоставляет подход, основанный на ресурсах.

*Каскад*: иерархический набор диагностических, терапевтических вариантов, вариантов ведения для борьбы с риском и заболеванием, ранжированный по доступным ресурсам.

## 5 2 Эпидемиология

НАСГ – это хроническое заболевание печени, частота которого растет во всем мире, тесно связанное с диабетом и ожирением, приобретшими эпидемические пропорции. Частота НАСГ оценивается минимум в 1.46 миллиарда взрослых с ожирением во всем мире. Приблизительно 6 миллионов человек в США страдают НАСБП, и примерно у 600,000 имеется связанный с НАСГ цирроз. В распространенности ожирения существуют значительные культурные и географические различия.

В то время как в большинстве Западных стран предпочтительным, особенно среди женщин, является худощавое телосложение с минимальными отложениями жира, это не обязательно верно для всего мира. Во многих других культурах ожирение считается желанным, а также расценивается как определенный признак достатка (см., например, ниже данные по Египту).

В США ожирение особенно эпидемично среди малообеспеченных социальноэкономических групп, на чью диету сильно влияет жирная, высококалорийная пища быстрого употребления (“junk food”). Противоположное верно во многих более бедных странах, где наибольшая частота ожирения регистрируется среди обеспеченной, хорошо образованной популяции.

### 5.1 Региональные данные по ожирению/избыточному весу

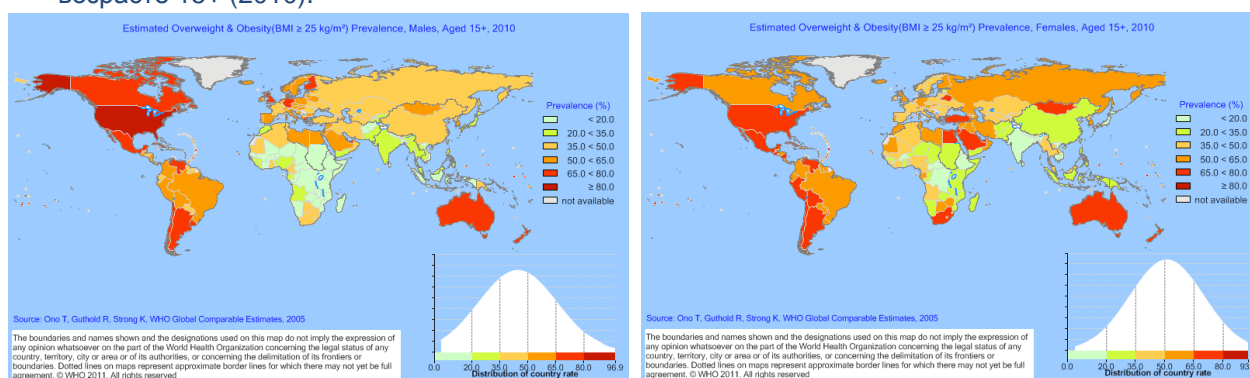
Таблица 3 Региональные данные по ожирению/избыточному весу (репрезентативные примеры)

Страна	Детали	Ожирение/избыточный вес	Женщины (%)	Мужчины (%)
Египет	Города	Ожирение (ИМТ 30–39.9)	45.2	20.0
	Сельские районы	Ожирение (ИМТ 30–39.9)	20.8	6.0
	Молодые (11–19 лет)	Избыточный вес	18.0	7.0

Страна	Детали	Ожирение/избыточный вес	Женщины (%)	Мужчины (%)
	Молодые (11–19 лет)	Ожирение	8.0	6.0
Мексика	Молодые (11–19 лет)	Избыточный вес	21.0	18.0
	Молодые (11–19 лет)	Ожирение	9.0	11.0
Россия	–	Ожирение (ИМТ > 30)	18.0	7.0
	–	Избыточный вес (ИМТ 25.0–29.9)	32.0	47.0
Хорватия	Города и сельские районы	Ожирение	20.6	20.1
		Избыточный вес	33.6	43.2
Пакистан	Возраст 25–64	Избыточный вес (ИМТ > 25)	22.6	13.2
	Общая популяция	Избыточный вес (включая ожирение)	25.0	
		Ожирение	10.3	
	Дети	Избыточный вес/ожирение	6.4	4.6
	Дети в возрасте 13–14 лет	Избыточный вес/ожирение	11.0	7.0
	Города—низший класс	Избыточный вес	9.0	
	Города—средний класс		15.0	
	Города—высший класс		27.0	
	Сельские районы — низший класс		21.0	
	Сельские районы — средний класс		27.0	
Сельские районы — высший класс		42.0		

ИМТ, индекс массы тела.

Рис. 1 Оцененная распространенность ожирения (ИМТ > 25) у мужчин и женщин в возрасте 15+ (2010).



Источник: InfoBase ВОЗ .

Таблица 4 Избыточный вес и ожирение — суммарные данные по распространенности по регионам (2004)

		Население (миллионы)	Средний ИМТ (возраст 30+ лет)	ИМТ > 25 (%)	ИМТ > 30 (%)
Мир	Оба пола	6,437	24.5	42	12
	Мужчины	3,244	24.3	40	9
	Женщины	3,193	24.6	43	15
Регион	Доход				
Африка	Низкий и средний	738	23.0	30	6
Юго-Восточная Азия	Низкий и средний	1,672	22.1	22	2
Северная и Южная Америки	Общий	874	27.9	70	33
	Высокий	329	29.0	76	43
	Низкий и средний	545	27.0	65	26
Восточное Средиземноморье	Общий	520	25.2	48	18
	Высокий	31	28.5	74	37
	Низкий и средний	489	25.0	46	16
Европа	Общий	883	26.9	65	24
	Высокий	407	26.8	65	23
	Низкий и средний	476	27.0	65	25
Западные района Тихого Океана	Общий	1,738	23.4	31	3
	Высокий	204	24.1	39	7
	Низкий и средний	1,534	23.3	30	2

Источник: ВОЗ 2009 [25]. Щелкните [здесь](#) для перехода к источнику.

## 5.2 Распространенность НАЖБП и НАСГ

Таблица 5 Оцененная распространенность НАЖБП и НАСГ. Сообщения о распространенности НАЖБП и НАСГ значительно варьируют по определениям, различиям в изучаемых популяциях и использованных диагностических методах

Регион	Изучаемая популяция	Распространенность НАЖБП в этих популяциях (%)
США	Педиатрическая популяция	13–14
	Общая популяция	27–34
	Патологическое ожирение	75–92
	Евро-Американцы	33
	Испано-Американцы	45
	Афро-Американцы	24
Европа	Педиатрическая популяция	2.6–10
	Общая популяция	20–30
Западные страны	Общая популяция	20–40
	Ожирение или диабет	75
	Патологическое ожирение	90–95
Весь мир	Популяция с ожирением	40–90
Ближний Восток	Общая популяция	20–30
Дальний Восток	Общая популяция	15
Пакистан	Общая популяция	18
Изучаемая популяция с НАЖБП		Распространенность НАСГ в этих популяциях (%)
Отобранные здоровые доноры печени		3–16%
Нет воспаления или фиброза		5%
Общая популяция		10–20%
Высокий риск, тяжелое ожирение		37%
Пациенты в высоко-вспомогательных медицинских центрах		40–55%



## 6 3 Патогенез и факторы риска

НАСГ представляет собой наиболее тяжелую гистологическую форму неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая описывается как накопление жира в печени, превышающее 5% ее веса. Единые критерии для диагностики и разделения по стадиям НАСГ все еще обсуждаются (см. детали в следующих ниже разделах).

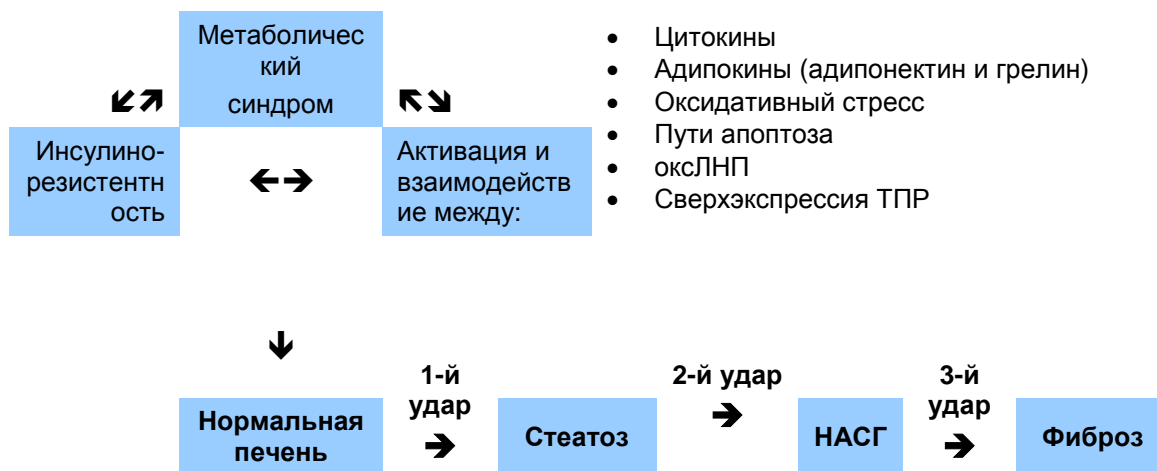
Инсулинорезистентность связана с ожирением и является центральным звеном патогенеза НАЖБП. В дополнение к этому, важный вклад вносят оксидативный стресс и цитокины, которые вместе приводят к стеатозу и прогрессирующему заболеванию печени у генетически предрасположенных индивидуумов.

Ключевые гистологические компоненты НАСГ – это стеатоз, гепатоцеллюлярное расширение и дольковое воспаление; фиброз не является частью гистологического описания НАСГ. Тем не менее, степень фиброза при биопсии печени (стадия) представляет собой прогностический фактор, в то время как степень воспаления и некроз в биоптате печени - нет.

Болезнь может протекать бессимптомно в течение многих лет, или может прогрессировать в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному.

Одной из глобальных гипотез патогенеза НАСГ является «гипотеза многократных ударов», в которой главную роль играет метаболический синдром, за счет инсулинорезистентности и провоспалительного процесса, вызываемого различными белками и иммунными компонентами. Идентичность многократных «ударов» различается у каждого пациента и в настоящее время в основном не определена.

Рис. 2 «Гипотеза многократных ударов» неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). оксЛНП, оксидированный липопротеин низкой плотности; ТПР, толл-подобный рецептор.



### 6.1 Факторы риска и связанные состояния

Характеристики популяции с низким риском: молодые, здоровые, с низким потреблением алкоголя, без ожирения.

Таблица 6 Факторы риска и связанные состояния

Факторы риска	Прогрессирование болезни	Связанные состояния
<ul style="list-style-type: none"> <li>Инсулино-резистентность/метаболический синдром</li> <li>Подвздошно – тонкокишечный анастомоз</li> <li>Возраст — наивысший риск в 40–65 лет, но встречается у детей &lt; 10 лет</li> <li>Этничность— более высокий риск у испаноговорящих и азиатов, более низкий риск у афро-американцев</li> <li>Отягощенный семейный анамнез— генетическая предрасположенность</li> <li>Препараты и токсины— например, амиодарон, коралгил, тамоксифен, пергексила малеат, кортикостероиды, синтетические эстрогены, метотрексат, в/в тетрациклин, высоко активные антиретровирусные препараты (HAART)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ожирение, увеличение ИМТ и объема талии</li> <li>Неконтролируемый диабет, гипергликемия, гипертриглицеридемия</li> <li>Малоподвижный образ жизни, отсутствие физической нагрузки</li> <li>Инсулинорезистентность</li> <li>Метаболический синдром</li> <li>Возраст</li> <li>Генетические факторы</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Гиперлипидемия</li> <li>Инсулино-резистентность/метаболический синдром</li> <li>Диабет типа 2</li> <li>Гепатит С</li> <li>Быстрая потеря веса</li> <li>Тотальное парентеральное питание</li> <li>Болезнь Вильсона, болезнь Вебера - Крисчена, беталипопротеинемия, диветикүлез, синдром поликистозных яичников, обструктивное апноэ во сне</li> </ul>

Таблица 7 Расчет инсулинорезистентности

Название	Формула	Уровень, предполагающий инсулинорезистентность
HOMA	$\frac{\text{Инсулин натощак (мЕд/л)} \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)}}{22.5}$	> 1.8–2.0
QUICKI	$1 / (\log(\text{инсулин натощак } \mu\text{Ед/мл}) + \log(\text{глюкоза натощак мг/дл}))$	< 0.35

Грубый подсчет	Инсулин натощак x глюкоза натощак	> 700
----------------	-----------------------------------	-------

НОМА, оценка модели гомеостаза; QUICKI, количественный индекс контроля чувствительности к инсулину.

Таблица 8 Балльная система НАСГ при патологическом ожирении

Фактор	Баллы
Гипертензия	1
Диабет 2 типа	1
АСТ $\geq$ 27 МЕ/л	1
АЛТ $\geq$ 27 МЕ/л	1
Апноэ во сне	1
Не черная раса	2
Сумма баллов	Риск НАСГ
0–2	Низкий
3–4	Промежуточный
5	Высокий
6–7	Очень высокий

## 6.2 Прогноз и осложнения

- Прогрессирование болезни от НАЖБП до НАСГ, цирроза/печеночной недостаточности и ГЦК.
- НАЖБП не увеличивает гепатотоксичность и побочные эффекты фармакологических препаратов, включая ингибиторы HMG-CoA редуктазы, по всей вероятности, не появляются.
- НАБЖП, сопутствующее ожирение и сосуществующие метаболические факторы могут вызывать ухудшение других болезней печени — например, алкогольной болезни печени.
- Сочетание НАЖБП с гепатитом С или вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) ухудшает их прогноз и снижает их ответ на терапию.
- Гепатит С, генотип 3, обычно связан с стеатозом печени, который может затруднять проведение как его дифференциального диагноза с НАСГ, так и дифференциального диагноза для обоих заболеваний.
- Биопсия печени может указать на тяжесть заболевания, но только фиброз, а не воспаление или некроз, доказано подтверждают прогноз болезни.
- Может произойти гистологическое прогрессирование до конечной стадии болезни: НАСГ + мостовидный фиброз или цирроз.
- Конечная стадия НАСГ – это часто плохо узнаваемая причина криптогенного цирроза; прогрессирующий фиброз может быть скрыт стабильным или улучшающимся стеатозом и серологическими признаками, особенно у пожилых пациентов с НАСГ.
- Связанный с НАСГ (криптогенный) цирроз повышает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).
- Причины смертности у цирротических пациентов с НАСГ: — Печеночная недостаточность

- Сепсис
- Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода
- ГЦК
- Сердечно-сосудистое заболевание

Таблица 9 Показатели выживаемости при НАСГ по сравнению с простым стеатозом и алкогольным стеатогепатитом (АСГ)

Выживаемость	Простой стеатоз	НАСГ	АСГ
5-летняя	Норма	67%	59%
10-летняя	Норма	38%	15%

Таблица 10 Прогрессирование заболевания от НАЖБП до НАСГ, цирроза/печеночной недостаточности и ГЦК. Результаты исследований распространенности и частоты значительно варьируют за счет различных определений, изучаемых популяций и использованных диагностических методов

Изучаемые популяции	Распространенность прогрессирования заболевания
<b>НАЖБП → НАСГ</b>	
Общая популяция	10–20%
Нет воспаления или фиброза	5%
Высокий риск, тяжелое ожирение	37%
<b>НАЖБП → цирроз</b>	
Простой стеатоз	0–4% старше 10–20 лет
<b>НАСГ → фиброз</b>	
Пациенты в высоко-вспомогательных медицинских центрах	25–33% на момент диагноза
Высокий риск, тяжелое ожирение	23%
<b>НАСГ → цирроз</b>	
Высокий риск, тяжелое ожирение	5.8%
Пациенты в высоко-вспомогательных медицинских центрах	10–15% на момент диагноза
Общая популяция	3–15% старше 10–20 лет
Общая популяция	5–8% старше 5 лет
<b>НАСГ → печеночная недостаточность</b>	
Цирроз	38–45% старше 7–10 лет
<b>НАСГ → гепатоцеллюлярная карцинома</b>	
Цирроз	2–5% в год

- Независимые прогностические факторы прогрессирования фиброза:
  - Возраст > 45–50
  - ИМТ > 28–30 кг/м<sup>2</sup>
  - Степень инсулинорезистентности
  - Диабет
  - Гипертензия
- Негативное влияние на выживаемость при НАСГ оказывают:
  - Диабет и повышенный уровень сывороточных аланин (АЛТ) и аспартат (АСТ) аминотрансфераз
  - Пожилой возраст и наличие некротического воспаления в первичных биоптатах печени
  - Пожилой возраст, изменения глюкозы натощак и наличие цирроза

---

## 7 4 Диагноз

### 7.1 Анамнез и клиническая оценка

- Симптомы пациента:
  - В большинстве случаев НАСГ не проявляется какими-либо специфическими симптомами.
  - Иногда отмечаются нечеткие симптомы слабости, утомляемости и абдоминального дискомфорта.
- Наличие любого из следующих пунктов, особенно с повышением АСТ/АЛТ в прошлом, должно привести к обследованию на НАЖБП/НАСГ:
  - Ожирение, особенно патологическое ожирение (ИМТ > 35)
  - Диагноз сахарного диабета, тип 2
  - Диагноз метаболического синдрома
  - Обструктивное апноэ во сне в анамнезе
  - Инсулинорезистентность (см. ниже и Таблицу 7)
  - Хроническое повышение АСТ/АЛТ, ничем другим не обоснованное
- Детальный анамнез употребления пациентом алкоголя - порог < 20 гр/день для женщин, < 30 гр/день для мужчин. *Это очень важно, поскольку диагностические тесты не могут предоставить четкого различия между АСГ и НАСГ.*
  - Для оценки потребления алкоголя должны использоваться соответствующие специализированные опросники или балльные системы.
  - Опросник CAGE: CAGE – это акроним для четырех вопросов: чувствовали ли Вы когда-либо необходимость уменьшить (Cut down) употребление спиртного, раздражаетесь (Annoyed) ли Вы на критику Вашего приема алкоголя, чувствуете ли вину (Guilty) из-за употребления алкоголя, нужно ли Вам утром опохмелиться (Eye-opener)? CAGE – широко применяемый метод скрининга алкоголизма, который подтверждает клинически значимое потребление алкоголя, если хотя бы на один вопрос есть положительный ответ, а также если сумма баллов теста на выявление нарушений, связанных с употреблением алкоголя (AUDIT) выше 8.
- Хотя обычно при имеющихся заболеваниях печени рекомендуется полное воздержание от алкоголя, с этим может возникнуть проблема у пациентов с метаболическим синдромом и подтвержденной коронарной патологией, для

которых умеренное употребление вина приносит доказанную помощь. Ограниченные исследования позволяют предположить, что умеренное употребление вина (0.12 л в день) может быть связано со снижением частоты возникновения НАЖБП. Эффективность вина как средства лечения уже имеющейся НАЖБП не рассматривался.

- Центральное ожирение коррелирует с тяжестью воспаления при биопсии, и дорсоцервикальная липогипертрофия («бычий горб») коррелирует с повреждением печени.
- Физикальные находки в случае прогрессирования/далеко зашедшего заболевания печени: паукообразные ангиомы, асцит, гепатомегалия, спленомегалия, пальмарная эритема, желтуха, печеночная энцефалопатия.

## 7.2 Стандартные лабораторные находки и визуальные методы

- Повышенные АЛТ и АСТ:
  - У 10% пациентов с НАСГ АЛТ и АСТ могут быть нормальными, особенно при простом стеатозе.
  - Патологический уровень ферритина при наличии нормального уровня насыщения трансферрином всегда может указывать на необходимость исключения НАСГ.
- Отношение АСТ/АЛТ  $< 1$  — это отношение обычно  $> 2$  при алкогольном гепатите.
- Типичные результаты визуальных методов исследования подтверждают накопление жира в печени:
  - Магнитно-резонансное исследование (МРИ) имеет количественную ценность, но не дает возможности различить НАСГ и АСГ.
  - Ультразвук обычно – это скрининговое исследование на наличие жировой печени.

Ни один из визуальных методов не может идентифицировать жировое накопление, если оно  $< 33\%$ , а также не дает возможности различить НАСГ и АСГ.

Исследования для исключения:

- Вирусного гепатита — поверхностный антиген гепатита В, антитела или HCV-РНК вируса гепатита С, IgM антител к гепатиту А, антитела к гепатиту Е (в соответствующих географических условиях). Необходимо отметить, что у пациента вирусный гепатит может сосуществовать с НАЖБП/НАСГ.
- Алкогольная болезнь печени включает алкогольный стеатогепатит.
- Аутоиммунное заболевание печени.
- Врожденные причины хронического заболевания печени: наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона, дефицит альфа-1-антитрипсина, синдром поликистозных яичников.
- Лекарственная болезнь печени.

## 7.3 Исследовательские лабораторные тесты, балльные системы и возможности визуальных методов

Было произведено множество попыток разработки балльных систем или визуальных техник, позволяющих провести неинвазивную диагностику НАСГ и

избежать необходимости проведения биопсии печени. До настоящего времени ни одна из них не была тщательно испытана в проспективных, двойных слепых исследованиях, так же как и не была доказана их возможность достоверного прогнозирования или ответа на терапию. Большинство специальных сывороточных тестов/шкал доступны только в отдельных лабораториях или исследовательских центрах и только за значительную цену, поэтому они представляют малую ценность в странах с ограниченными ресурсами. Специализированные визуальные методы, включая FibroScan, использующий новый “контролируемый параметр затухания” и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), страдают от тех же самых ограничений – доступности, высокой стоимости и отсутствия достаточных проконтролированных данных.

Расширенный обзор различных методик и доступных на данный момент данных по ним можно найти в статье Dowman et al. [7]. Еще одна развернутая дискуссия по этой проблеме была опубликована Ratziu et al. [11]. Обсуждаемые методы в будущем имеют большую перспективу, но в настоящее время не могут быть рекомендованы для широкого применения.

#### 7.4 Биопсия печени

Несмотря на то, что это - инвазивная процедура, имеющая потенциал ошибок в образцах и противоречивой гистологической интерпретации, биопсия печени необходима для установления диагноза и стадии НАСГ. Широко применяемая в настоящее время гистологическая балльная шкала приведена в Таблице 11. Впервые она была использована в контролируемых исследованиях для оценки эффектов экспериментальных методов терапии, в большей степени, чем для диагностики НАСГ. Позже шкала была ратифицирована независимыми экспертами и стала применима для НАЖБП/НАСГ и у взрослых и у детей. Без проведения биопсии печени не существует достоверного способа различить НАЖБП/АБП и НАЖБП/АСГ. Из-за сложностей в правильной интерпретации результатов биопсии печени, лучшим вариантом является обращение к специалисту по гепатопатологии с опытом гистологической диагностики.

Таблица 11 Гистологическая балльная система NASH Clinical Research Network

Степень активности НАСГ: степень = общая сумма: S + L + B (диапазон 0–8)					
Стеатоз	Показатель S	Дольковое воспаление	Показатель L	Баллонная дистрофия гепатоцитов	Показатель B
< 5%	0	Нет	0	Нет	0
5–33%	1	< 2	1	Несколько клеток	1
34–66%	2	2–4	2	Много клеток	2
> 66%	3	> 4	3		
Стадия фиброза при НАСГ			Стадия		
Нет			0		
Умеренный, перисинуидальный фиброз зона 3			1a		
Средний, перисинуидальный фиброз зона 3			1b		
Только портальный/перипортальный фиброз			1c		

Перисинуидальный зона 3 и портальный/перипортальный фиброз	2
Мостовидный фиброз	3
Цирроз	4

Источник: Kleiner et al., Hepatology 2005;41:1313–21 [35].

Проведение биопсии печени и гистологического исследования показаны для подтверждения диагноза НАСГ, степени и стадии заболевания и для исключения других диагнозов при наличии одной или более из следующих находок:

- Патологического ферритина в сыворотке в отсутствие % насыщения трансферрином
- Цитопении
- Спленомегалии
- Клинических признаков хронического заболевания печени
- Диабета и патологических постоянно повышенных уровней АСТ/АЛТ
- Ожирения и возраста > 45 или патологических АСТ/АЛТ
- Необъяснимой гепатомегалии

Таблица 12 Диагностические тесты при жировой печени

Тест	Чувствительность	Специфичность	Замечания
Гистология, биопсия печени	Золотой стандарт	Невозможно достоверно различить АСГ и НАСГ	Значительная вариабельность в прочтении патологоанатомами одного и того же образца; лучше всего опытный гепатопатолог
Ферменты печени	Низкая	Низкая	АСТ/АЛТ обычно < 1.0; показатели могут быть нормальными
Визуальные методы			
Ультразвук	Ограниченная	Ограниченная	Нечувствителен, если стеатоз < 33%; зависимость от оператора
МРИ, МРС, КТ ± контрастное усиление	Результаты вариабельны и не очень хорошо верифицированы		Тесты дорогостоящи, менее доступны, невозможно отличить стеатоз и фиброз или НАСГ/АСГ или стадию заболевания. Нечувствительны, если < 33% стеатоза; см. ссылки или расширенный список ссылок

АЛТ, аланин аминотрансфераза; АСГ, алкогольный стеатогепатит; АСТ, аспартат аминотрансфераза; КТ, компьютерная томография; МРИ, магнитно-резонансное исследование; МРС, магнитно-резонансная спектроскопия; НАСГ, неалкогольный стеатогепатит.



## 7.5 Диагностическая стратегия для НАЖБП

Рис. 3 Алгоритм ведения НАЖБП. Основан на Rafiq and Younossi [10].



### Исследование печеночных ферментов и ультразвук печени:

- У пациентов, обратившихся по поводу инсулинорезистентности/метаболического синдрома/диабета

### Визуальные методы для оценки стеатоза:

- У пациентов с повышенными печеночными ферментами

### Биопсия печени:

- Может быть показана, если имеется сильное подозрение на далеко зашедших фиброз, когда повышены ферменты печени и на ультразвуке определяется стеатоз.
- Определить тяжесть заболевания/фиброз, когда неинвазивные методы не дают результата.
- Показана пациентам с хроническим заболеванием печени (за исключением НАЖБП) и положительными результатами исследований метаболических факторов риска, инсулинорезистентности, и стеатозом при ультразвуке.

- Если повышен уровень ферритина при нормальном % насыщения трансферрином, должна быть исключена НАЖБП.
- Во время хирургических операций в других группах высокого риска – например, операции по поводу ожирения, холецистэктомия.

Ни один из неинвазивных методов не может дать результаты, позволяющие исключить другие возможно имеющиеся заболевания, или стадию заболевания в прогностических целях.

В конечном итоге, НАЖБП/НАСГ – это диагноз исключения, и часто для подтверждения диагноза, стадии заболевания, дифференциальной диагностики и определения срочности агрессивной терапии, необходимо проведение биопсии печени.

Рис. 4 Алгоритм для биопсии печени у пациентов с подозрением на НАЖБП после исключения других болезней печени.

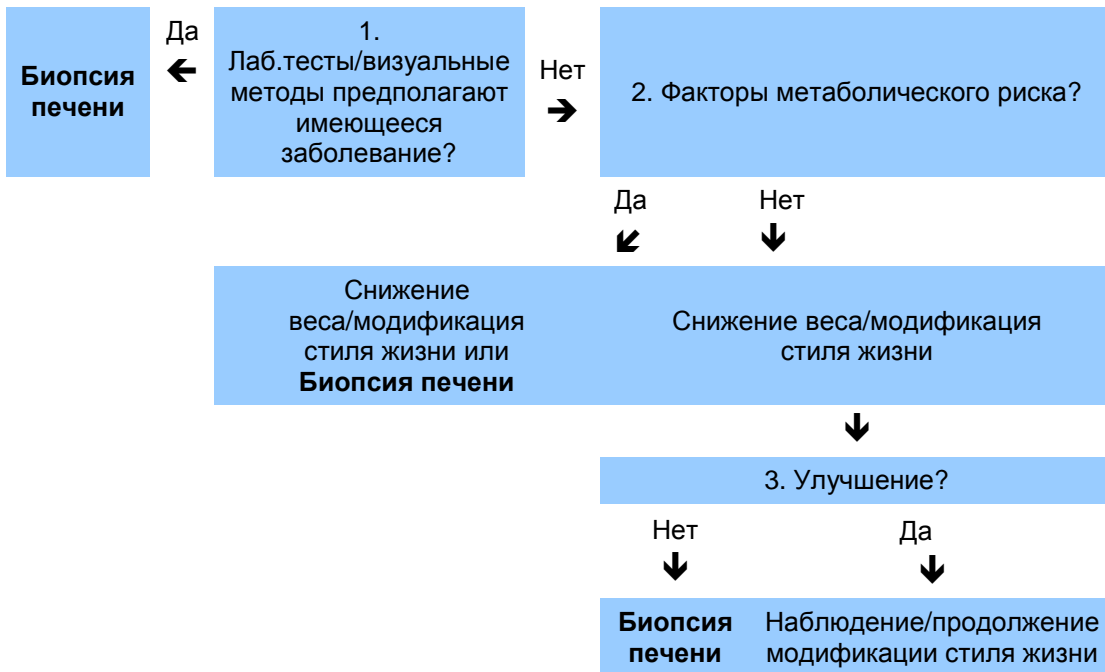
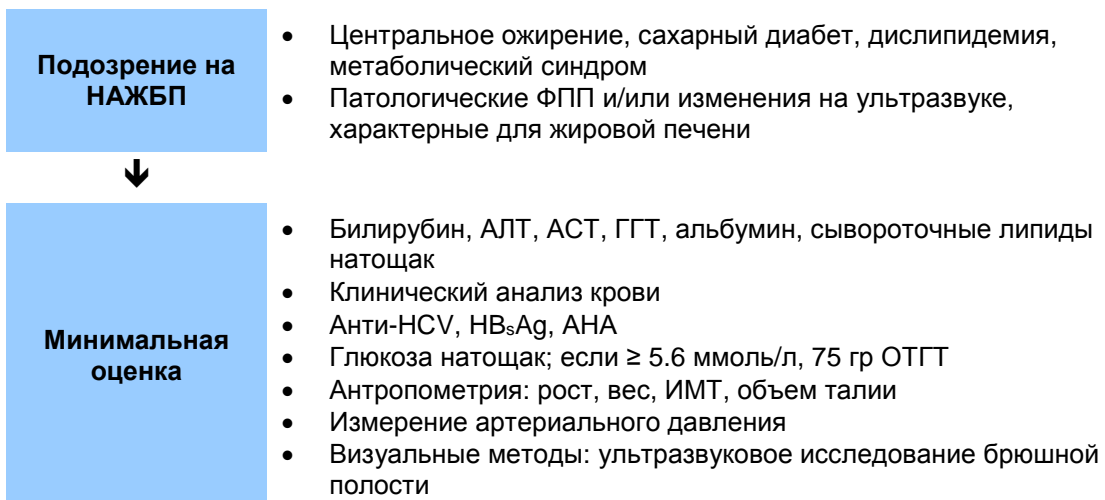
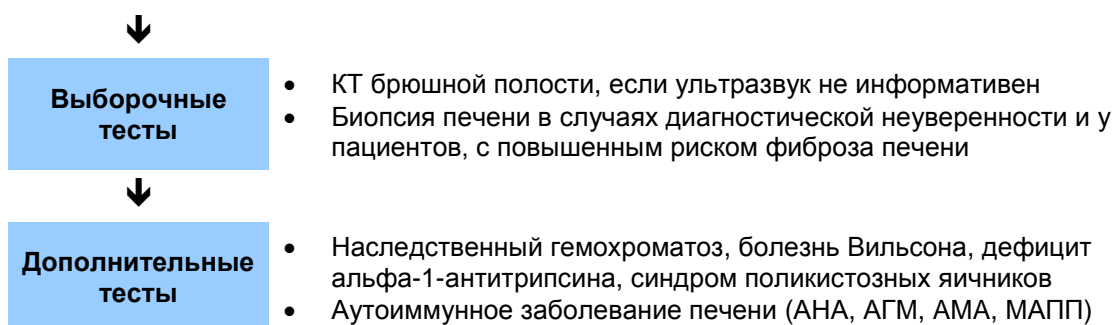


Рис. 5 Диагностические варианты для НАЖБП





АЛТ, аланин аминотрансфераза; АМА, антимитохондриальные антитела; АНА, антиядерные антитела; МАПП, микросомальные антитела к печени-почке; АГМ, антитела к гладкой мускулатуре; АСТ, аспартат аминотрансфераза; ИМТ, индекс массы тела; КТ, компьютерная томография; ГГТ, гамма-глутамилтрансфераза; HB<sub>s</sub>Ag, поверхностный антиген гепатита В; HCV, вирус гепатита С; ФПП, функциональные пробы печени; ОТТГ, оральный тест толерантности к глюкозе.

## 7.6 Каскад — диагностические варианты у пациентов с подозрением на НАЖБП/НАСГ

Таблица 13 Диагностический каскад для обширных, средних и ограниченных ресурсов

Уровень 1 — обширные ресурсы	Доступность	Осуществимость	Замечания
1 Анамнез заболевания и семейный анамнез для оценки факторов риска; употребление алкоголя – важная часть анамнеза пациента	Требуется среднее медицинское образование	Доступ к пациентам. Достоверность анамнеза может быть проблематична	Первый шаг к выявлению потенциальных пациентов: > 20 гр/день у женщин > 30 гр/день у мужчин
2 Общий физикальный осмотр для оценки факторов риска, ИМТ, и отношение «талия – бедро»	Требуется среднее медицинское образование	Доступ к пациентам	
3 Исследование печеночных трансаминаз	Да	В целом доступно	Могут быть нормальными
4 Визуальные методы исследования	Ультразвук; МРИ – более количественно	В целом доступно	Нечувствительны, если < 33% жира; не различают АСГ и НАСГ
5 Серология для исключения вирусных гепатитов	HB <sub>s</sub> Ag, АТ к HCV, АТ к HEV, когда необходимо	В целом доступно	Могут сосуществовать с НАСГ и ускорять прогрессирование
6 Глюкоза натощак, липидный спектр, HbA <sub>1c</sub>	Легкодоступно		

Уровень 1 — обширные ресурсы		Доступность	Осуществимость	Замечания
7	Скрининг на инсулинорезистентность	Должен быть легкодоступен		Может потребоваться дальнейшее обследование на НАЖБП/НАСГ при положительном скринировании
8	Исключить другие хронические заболевания печени	Выборочные и дополнительные тесты (см. Рис. 5)	В целом доступны; дороги, но важны для исключения поддающихся лечению сопутствующих заболеваний	Cost may be limiting
9	Биопсия печени и гистология	В целом доступны	Требуют опытного патологоанатома	Точный тест для исключения других заболеваний, степени и стадии болезни; не может достоверно различить НАСГ и АСГ

АТ, антитело; HbA<sub>1c</sub>, гликозилированный гемоглобин; HB<sub>s</sub>Ag, поверхностный антиген гепатита В; HCV, вирус гепатита С; HEV, вирус гепатита Е; МРИ, магнитно-резонансное исследование.

Уровень 2 — средние ресурсы	
1	Анамнез заболевания, семейный анамнез, анамнез приема алкоголя
2	Общее физикальное обследование для оценки факторов риска, ИМТ, и отношение «талия – бедро»
3	Исследование печеночных трансаминаз в сыворотке
4	Визуальные методы исследования: ультразвук
5	Серология для исключения вирусных гепатитов: HB <sub>s</sub> Ag, АТ к HCV, АТ к HEV
6	Глюкоза натощак, липидный спектр, HbA <sub>1c</sub>
7	Скрининг на инсулинорезистентность
8	Исключить другие хронические заболевания печени: Выборочные и дополнительные тесты (см. Рис. 5; не все могут быть доступны)
9	Биопсия печени и гистология

АТ, антитело; HbA<sub>1c</sub>, гликозилированный гемоглобин; HB<sub>s</sub>Ag, поверхностный антиген гепатита В; HCV, вирус гепатита С; HEV, вирус гепатита Е.

**Уровень 3 — ограниченные ресурсы**

- 1 Анамнез заболевания, семейный анамнез, анамнез приема алкоголя
- 2 Общее физикальное обследование для оценки факторов риска, ИМТ, и отношение «талия – бедро»
- 3 Исследование печеночных трансаминаз в сыворотке
- 4 Визуальные методы исследования: ультразвук
- 5 Серология для исключения вирусных гепатитов: HB<sub>s</sub>Ag, АТ к HCV, АТ к HEV
- 6 Глюкоза натощак, холестерин, триглицериды

**8 5 Ведение****8.1 Рациональная терапия**

Целями для терапии являются инсулинорезистентность и оксидативный стресс. Несмотря на то, что проводилась оценка нескольких вариантов терапии, ценность большинства из них остается неопределенной, или отмечается возвращение симптомов после отмены препаратов. Целями лечения НАСГ являются уменьшение гистологических признаков, улучшение инсулинорезистентности и уровня ферментов печени.

В настоящее время не существует одобренной, основанной на доказательствах, лекарственной терапии для НАЖБП/НАСГ. Изменения стиля жизни очень важны в любой попытке положительно повлиять на течение НАЖБП/НАСГ.

В отсутствие лечения, которое могло бы представлять собой стандарт, ведение НАСГ фокусируется на ассоциированных состояниях. Лечение НАСГ должно проводиться агрессивно для предотвращения прогрессирования в цирроз, поскольку такие пациенты часто не становятся кандидатами на трансплантацию печени из-за патологического ожирения, наличия сердечно-сосудистого заболевания, или других осложнений сопутствующих заболеваний.

Общая цель изменений стиля жизни – это снижение лишнего веса: даже постепенное снижение на 5–10% показывает улучшение гистологической картины и уровня ферментов, но не влияет на фиброз. Обычно оно наиболее успешно в комбинации с программой физических упражнений и прекращении сидячего образа жизни. Задача по снижению веса может потребовать аккуратного подхода к объяснению проблем, связанных с ожирением, представителям некоторых культур, в которых оно расценивается как показатель красоты/желаемости и/или достатка.

Перед лицом развития печеночной недостаточности вероятным выходом является трансплантация печени. Она необходимо примерно 30–40% пациентов с циррозом, связанным с НАСГ. Большинство программ отклоняет пациентов с повышенным ИМТ (который варьирует от > 35 до > 45, в зависимости от критериев локальной программы). НАСГ может рецидивировать или вновь развиваться в пересаженной печени.

## 8.2 Варианты лечения НАСГ

Как подчеркивалось выше, изменения стиля жизни очень важны в любой попытке положительно повлиять на течение НАЖБП/НАСГ, а основанной на доказательствах, лекарственной терапии для НАЖБП/НАСГ в настоящее время не существует.

### 8.2.1 Лечение метаболических состояний

Рекомендован надлежащий контроль диабета, гиперлипидемии и сердечно-сосудистых заболеваний. Исследования с аторвастатином и правастатином показали улучшение в гистологической картине у пациентов с НАСГ. Пациенты с НАЖБП и дислипидемией должны получать статины. Пациенты с сопутствующей болезнью печени, вероятнее всего не имеют дополнительного риска токсичности при приеме статинов. Случаи серьезной гепатотоксичности при лечении статинами редки.

### 8.2.2 Нормализация чувствительности к инсулину — снижение веса

- *Диета:* Необходимо стремиться к снижению веса на 5–10% и уменьшению калорий на 25% от нормальной диеты (приблизительно 2500 калорий в день) в зависимости от возраста и пола пациента. Диета с умеренным ограничением калорий с модифицированным подбором питательных макроэлементов показывает лучшие результаты по сравнению с очень низкокалорийной диетой. В беседах с пациентом должно уделяться внимание роли гипокалорийной диеты и советы по типу употребляемой пищи — избегать фруктозы и транс-жиров, в диете увеличивать количество омега-3/омега-6 полинасыщенных жирных кислот. У пациента соблюдение этих условий может вызывать затруднения, и многие пациенты после первичного снижения веса вновь его набирают.
- *Физические упражнения:* Должна быть рекомендована программа умеренных физических упражнений три – четыре раза в неделю для достижения частоты сердечных сокращений до 60–75% от возрастного максимума.
- Эффективность диетических и физических мероприятий должна оцениваться через 6 месяцев; если они оказались неэффективны, необходимо рассмотреть вопрос о назначении дополнительной медикаментозной терапии.
- *Хирургия для снижения веса (бариатрия)* может оказаться эффективной для пациентов с патологическим ожирением; тем не менее, она должна обсуждаться на ранних стадиях заболевания, так как большинство программ отклоняет такой метод лечения для пациентов уже имеющих цирроз печени. Ограниченные исследования показывают значительное улучшение заболевания печени, также как и других осложнений метаболического синдрома/инсулинорезистентности после успешной бариатрической операции.
- Лекарственные препараты, нацеленные на инсулинорезистентность, такие как тиазолидиндионы и метформин одобрены для лечения диабета, но не для НАЖБП/НАСГ, и должны рассматриваться как экспериментальные (для дальнейшей информации и детальной дискуссии см. список ссылок ниже).

### 8.2.3 Антиоксиданты и антифибротические препараты

Антиоксиданты и антифибротические препараты, такие как витамин Е и пентоксифиллин, не были одобрены для лечения НАСГ/НАЖБП. Существующие по ним данные ограничены, а двойных слепых контролируемых исследований практически не проводилось. Все эти препараты считаются экспериментальными (для дальнейшей информации и детальной дискуссии см. список ссылок ниже).

### 8.3 Стратегия наблюдения

Прогрессирование и осложнения заболевания могут быть выявлены при динамическом наблюдении, как показано в Таблице 14.

Таблица 14 Исследования при наблюдении и время их проведения

Наблюдение	Рекомендовано
Оценка снижения веса, физических упражнений, диеты и изменений стиля жизни	Через 6 месяцев
Кровь и тромбоциты	2 раза в год
Биохимическое исследование печени	2 раза в год
Протромбиновое время	2 раза в год
Консультация гепатолога	Через 6 месяцев, затем ежегодно, в зависимости от ответа
Скрининг на сердечно-сосудистый риск	Каждые 1–2 года, в зависимости от фактора риска
Биопсия печени	Каждые 3–5 лет, в зависимости от ответа
Визуальные методы	По показаниям

### 8.4 Каскады — варианты терапии

Таблица 15 Каскады для терапии для обширных, средних и ограниченных ресурсов

Уровень 1 — обширные ресурсы	Доступность	Осуществимость	Замечания
1 Диета для похудения (индивидуально спланированная диета, основанная на измерениях общих и остаточных трат энергии), физические упражнения, обучение	Хорошо обученный медицинский персонал	Хорошо обученные врач, сестры, диетологи, спортивные врачи/физиотерапевты	<i>Изменения стиля жизни – это единственное эффективное оружие в борьбе с НАСГ; очень помогает хорошая группа поддержки</i>
2 Контроль диабета	Один из ключевых факторов	Соответственно обученные врачи,	При наличии очень важно контролировать

Уровень 1 — обширные ресурсы		Доступность	Осуществимость	Замечания
3	Препараты, понижающие уровень липидов	Легкодоступны; также важны изменения в диете	Соответственно обученные врачи, сестры, диетологи в легкой доступности	При наличии очень важно контролировать
4	Снижение веса — бариатрическая хирургия	Широко, хотя и не универсально, доступна	Большая хирургическая операция; тем не менее, требуются изменения стиля жизни; вероятно не доступно, если у пациента уже имеется цирроз и портальная гипертензия	Должна рассматриваться на ранних стадиях, до того как разовьется цирроз и портальная гипертензия; показано, что обращает многие проблемы НАСГ/метаболического синдрома
5	Трансплантация печени	В целом доступна в странах с обширными ресурсами, но не во всех центрах или городах	В целом недоступна для пациентов с ИМТ > 45 (> 35 в некоторых центрах)	НАСГ может рецидивировать или возникать <i>de novo</i> в пересаженной печени

Уровень 2—средние ресурсы		Доступность	Осуществимость	Замечания
1	Диета для похудения (ограничение 25% калорий от рекомендованного уровня), физические упражнения, обучение	Достаточно обученный медицинский персонал	Достаточно обученный медицинский персонал	<i>Изменения стиля жизни – это единственное эффективное оружие в борьбе с НАСГ; очень помогает хорошая группа поддержки</i>
2	Контроль диабета	Один из ключевых факторов риска; легкоузнаваемая медицинская проблема	Соответственно обученные врачи, сестры, диетологи часто доступны	При наличии очень важно контролировать



3	Препараты, понижающие уровень липидов	Могут быть менее доступны из-за цены; при наличии гиперлипидемии также могут помочь изменения в диете	Соответственно обученные врачи, сестры, диетологи часто доступны	При наличии важно контролировать
---	---------------------------------------	---	--	----------------------------------

Уровень 3—ограниченные ресурсы	Доступность	Осуществимость	Замечания
1 Диета для похудения, физические упражнения, обучение	Достаточно обученный медицинский персонал	Достаточно обученный медицинский персонал	<i>Изменения стиля жизни – это единственное эффективное оружие в борьбе с НАСГ; очень помогает хорошая группа поддержки</i>
2 Контроль диабета	Один из ключевых факторов риска; легкоузнаваемая медицинская проблема	В целом доступно	При наличии очень важно контролировать
3 Препараты, понижающие уровень липидов	Становятся более широко доступны с распространением хороших и более дешевых дженериков; при наличии гиперлипидемии также могут помочь изменения в диете	Требуются ресурсы для лекарственных средств, обучения медперсонала	При наличии важно контролировать

## 9 6 Заключение

- НАЖБП и НАСГ представляют собой большую проблему для мирового здравоохранения; пандемичны и одинаково затрагивают богатые и бедные страны.
- Нет достаточных доказательств для объяснения необходимости проведения скринингования на НАСГ и развившееся заболевание печени в общей популяции.
- Диагноз нужно исключить у всех пациентов, имеющих факторы риска развития НАСГ. Не у всех пациентов с факторами риска обязательно развивается НАЖБП или НАСГ, и не все пациенты с НАЖБП и НАСГ имеют стандартные факторы риска.
- Не каждый человек с жировой печенью нуждается в агрессивной терапии.

- Всем пациентам должны предписываться диета и физические упражнения.
- Биопсия печени должна проводиться пациентам с факторами риска НАСГ и/или других заболеваний печени.
- Пациентам с НАСГ или факторами риска НАСГ в первую очередь рекомендуется диета и физические упражнения. Таким пациентам может быть добавлен витамин Е или пентоксифиллин. Вопрос о применении экспериментальной терапии решается только при ведении пациента опытным врачом, и только тем больным, кто не смог добиться снижения веса на 5–10% более чем за 6 месяцев–1 год успешных изменений стиля жизни.
- Бариатрическая хирургия должна проводиться тем пациентам, у которых вышеперечисленные подходы оказались неэффективными. Операция должна быть проведена до того, как у пациента разовьется цирроз печени.
- Трансплантация печени успешна у больных, подпадающих под критерии печеночной недостаточности, однако, после трансплантации НАСГ может рецидивировать. Пациентам с патологическим ожирением операция, по всей вероятности, проводиться не будет.
- НАЖБП и НАСГ также становятся все более возрастающей серьезной проблемой у педиатрических пациентов, включая детей в возрасте до 10 лет.
- В конечном итоге, НАЖБП и НАСГ – это диагнозы исключения и требуют тщательного рассмотрения на предмет наличия других диагнозов. Как клиницист не может диагностировать НАСГ на основании одних только клинических симптомов, так и патологоанатом может только выявить гистологические признаки стеатогепатита, но не может достоверно определить их причину, алкогольную или неалкогольную.

---

## 10 Ссылки

### 10.1 Заявления о позиции и обзоры

Для создания официальных практических рекомендаций в настоящее время не достаточно основанных на доказательствах данных полноценных рандомизированных, контролируемых, двойных слепых исследований, как было указано выше, во Вступлении. Далее следует список избранных заявлений о позиции, обзоров и экспертных статей.

1. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221–31. PMID: 11961152.
2. Angulo P. Diagnosing steatohepatitis and predicting liver-related mortality in patients with NAFLD: two distinct concepts. *Hepatology* 2011;53:1792–4. doi: 10.1002/hep.24403. PMID: 21557278.
3. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004;24:3–20. PMID: 15085483.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, 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;55:2005–23. doi: 10.1002/hep.25762. PMID: 22488764
5. Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:202–8. PMID: 20168226.
6. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649–57. PMID: 12016429.

7. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:525–40. doi:10.1111/j.1365-2036-2010.04556.x. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21198708.
8. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010;51:679–89. PMID: 20041406.
9. *Lancet* 2011 Aug 27–Sept 2;378(9793): virtually this entire issue addresses the global obesity pandemic, with articles on world epidemiology, cultural and political costs, pathogenesis, therapy, and proposed approaches to the problem. A virtual primer on global obesity. Articles are detailed in the next section, under Epidemiology.
10. Rafiq N, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a practical approach to evaluation and management. *Clin Liver Dis* 2009;13:249–66. PMID: 19442917.
11. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372–84. Epub 2010 May 7. PMID: 20494470
12. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2011;54:344–53. doi: 10.1002/hep.24376. PMID: 21520200.
13. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;134:1682–98. PMID: 18471547.
14. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;24:274–85. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x. Epub 2011 May 30. PMID: 2162852.
15. Vuppalachi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009;49:306–17. PMID: 19065650.

## 10.2 Дальнейшее чтение

Для тех, кто желает получить дополнительную информацию и документацию по материалам, послужившим основой для данных практических рекомендаций, ниже предлагается список избранных ссылок по разделам: эпидемиология, педиатрическая эпидемиология, гистологический диагноз, неинвазивная диагностика, гепатит С и НАЖБП/НАСГ, патофизиология и лечение.

### 10.2.1 Эпидемиология

16. *Lancet* 2011 Aug 27–Sept 2;378(9793).
- 16a. Editorial. Urgently needed: a framework convention for obesity control *Lancet* 2011;378:742. PMID: 21872732.
- 16b. Baur LA. Changing perceptions of obesity—recollections of a paediatrician. *Lancet* 2011;378:762–3. PMID: 21877330.
- 16c. Dietz WH. Reversing the tide of obesity. *Lancet* 2011;378:744–6. PMID: 21872735.
- 16d. Freudenberg N. The social science of obesity. *Lancet* 2011;378:760.
- 16e. Gortmaker SL, Swinburn BA, Levy D, Carter R, Mabry PL, Finegood DT, et al. Changing the future of obesity: science, policy, and action. *Lancet* 2011;378:838–47. PMID: 21872752.
- 16f. Hall KD, Sacks G, Chandramohan D, Chow CC, Wang YC, Gortmaker SL, et al. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. *Lancet* 2011;378:826–37. PMID: 21872751.
- 16g. King D. The future challenge of obesity. *Lancet* 2011;378:743–4. PMID: 21872734.
- 16h. Mozaffarian D. Diets from around the world—quality not quantity. *Lancet* 2011;378:759.

- 16i. Pincock S. Boyd Swinburn: combating obesity at the community level. *Lancet* 2011;378:761. PMID: 21872738.
- 16j. Rutter H. Where next for obesity? *Lancet* 2011;378:746–7. PMID: 21872736.
- 16k. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011;378:804–14.
- 16l. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet* 2011;378:815–25. PMID: 21872750.
17. Adams LA. Mortality in nonalcoholic fatty liver disease: clues from the Cremona study. *Hepatology* 2011;54:6–8. doi: 10.1002/hep.24445. PMID: 21618568.
18. Centers for Disease Control and Prevention. 1990–2010 changes of percentage of obese adults in the USA (BMI > 30). Available at: [www.cdc.gov/obesity/data/trends.html](http://www.cdc.gov/obesity/data/trends.html).
19. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011;378:31–40. Epub 2011 Jun 24. PMID: 21705069.
20. Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, Flyvbjerg A, Favuzzi A, Mitrakou A, et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology* 2009;49:1537–44. PMID: 19291789.
21. Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Reynolds RF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet* 2005;365:1398–405.
22. Ludwig DS, Currie J. The association between pregnancy weight gain and birthweight: a within-family comparison. *Lancet* 2010;376:984–90. Epub 2010 Aug 4. PMID: 20691469.
23. Passas G, Akhtar T, Gergen P, Hadden WC, Kahn AQ. Health status of the Pakistani population: a health profile and comparison with the United States. *Am J Public Health* 2001;91:93–8.
24. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011;140:124–31. Epub 2010 Sep 19. PMID: 20858492.
25. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization, 2009; Overweight and obesity—summary of prevalence by region. Geneva: World Health Organization, 2004. Available at: [www.who.int/evidence/bod](http://www.who.int/evidence/bod) and [www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/risk\\_factors/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/risk_factors/en/index.html).
26. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:524–530.e1; quiz e60. Epub 2011 Mar 25. PMID:21440669.

### 10.2.2 Педиатрическая эпидемиология

27. Alkhoury N, Carter-Kent C, Lopez R, Rosenberg WM, Pinzani M, Bedogni G, et al. A combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:150–5. Epub 2010 Oct 1. PMID: 20888433.
28. Galal OM. The nutrition transition in Egypt: obesity, undernutrition and the food consumption context. *Public Health Nutr* 2002;5:141–8. Review. PMID: 12027277.
29. Kerkar N. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplant* 2004;8:613–8. PMID: 15598336.
30. Mathur P, Das MK, Arora NK. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Indian J Pediatr* 2007;74:401–7. PMID: 17476088.

31. Salazar-Martinez E, Allen B, Fernandez-Ortega C, Torres-Mejia G, Galal O, Lazcano-Ponce E. Overweight and obesity status among adolescents from Mexico and Egypt. *Arch Med Res* 2006;37:535–42. PMID: 16624655.

### 10.2.3 Гистологический диагноз

32. Angulo P. Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology* 2010;51:373–5. Erratum in: *Hepatology* 2010 May;51(5):1868. PMID: 20101746.
33. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:5286–96. Review. PMID: 21072891.
34. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467–74. PMID: 10484010.
35. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313–21. PMID: 15915461.
36. Tiniakos DG. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: histological diagnostic criteria and scoring systems. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:643–50. PMID: 19478676.
37. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology* 2011;53:737–45. doi: 10.1002/hep.24131. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21360720.

### 10.2.4 Неинвазивная диагностика

38. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846–54. PMID: 17393509.
39. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. The alcohol use disorders identification test: guidelines for use in primary care. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2001.
40. Baranova A, Younossi ZM. The future is around the corner: noninvasive diagnosis of progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008;47:373–5. PMID: 18220279.
41. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006;6:33. PMID: 17081293.
42. Calori G, Lattuada G, Ragona F, Garancini MP, Crosignani P, Villa M, et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology* 2011;54:145–52. doi: 10.1002/hep.24356. PMID: 21488080.
43. Campos GM, Bambha K, Vittinghoff E, Rabl C, Posselt AM, Ciovica R, et al. A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Hepatology* 2008;47:1916–23. PMID: 18433022.
44. Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease liver fat score and fat equation to predict and quantitate hepatic steatosis: promising but not prime time! *Gastroenterology* 2009;137:772–5. Epub 2009 Jul 26. PMID: 19638269.
45. Cho CS, Curran S, Schwartz LH, Kooby DA, Klimstra DS, Shia J, et al. Preoperative radiographic assessment of hepatic steatosis with histologic correlation. *J Am Coll Surg* 2008;206:480–8. Epub 2007 Nov 26. PMID: 18308219.
46. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology* 2011;54:1082–9. doi: 10.1002/hep.24452. PMID: 21618575.

47. Hettihawa LM, Palangasinghe S, Jayasinghe SS, Gunasekara SW, Weeraratna TP. Comparison of insulin resistance by indirect methods—HOMA, QUICKI and McAuley—with fasting insulin in patients with type 2 diabetes in Galle, Sri Lanka: a pilot study. *Online J Health Allied Sci* 2006;1:2. Available at: <http://www.ojhas.org/issue17/2006-1-2.htm>.
48. Hrebíček J, Janout V, Malincíková J, Horáková D, Cízek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:144–7. PMID: 11788638.
49. Imbert-Bismut F, Naveau S, Morra R, Munteanu M, Ratziu V, Abella A, et al. The diagnostic value of combining carbohydrate-deficient transferrin, fibrosis, and steatosis biomarkers for the prediction of excessive alcohol consumption. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:18–27. PMID: 19011575.
50. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402–10. PMID: 10902758.
51. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115:e500–3. Epub 2005 Mar 1. PMID: 15741351.
52. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology* 2009;137:865–72. Epub 2009 Jun 12. PMID: 19524579.
53. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–9. PMID: 3899825.
54. Poynard T, Ratziu V, Naveau S, Thabut D, Charlotte F, Messous D, et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol* 2005;4:10. PMID: 16375767.
55. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745–50. PMID: 12198701.
56. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005;54:333–9. PMID: 15677489.
57. Thabut D, Naveau S, Charlotte F, Massard J, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et al. The diagnostic value of biomarkers (AshTest) for the prediction of alcoholic steato-hepatitis in patients with chronic alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2006;44:1175–85. Epub 2006 Mar 13. PMID: 16580087.
58. Yajima Y, Ohta K, Narui T, Abe R, Suzuki H, Ohtsuki M. Ultrasonographic diagnosis of fatty liver: significance of the liver–kidney contrast. *Tohoku J Exp Med* 1983;139:43–50. PMID: 6220488.

### 10.2.5 Гепатит С и НАЖБП/НАСГ

59. Bugianesi E, Marchesini G, Gentilecore E, Cua IH, Vanni E, Rizzetto M, et al. Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease: role of insulin resistance and hepatic steatosis. *Hepatology* 2006;44:1648–55. PMID: 17133473.
60. Charlton MR, Pockros PJ, Harrison SA. Impact of obesity on treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:1177–86. PMID: 16729327.
61. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology* 2009;137:549–57. Epub 2009 May 13. PMID: 19445938.
62. Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: Implication for the pathogenesis of NASH. *Hepatol Res* 2005;33:145–50. Epub 2005 Oct 3. PMID: 16202646.

63. Negro F, Clément S. Impact of obesity, steatosis and insulin resistance on progression and response to therapy of hepatitis C. *J Viral Hepat* 2009;16:681–8. Epub 2009 Sep 1. PMID: 19732324.
64. Popkin BM. Is the obesity epidemic a national security issue around the globe? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2001;18:328–31. PMID: 21543976.
65. Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Metabolic factors and non-alcoholic fatty liver disease as co-factors in other liver diseases. *Dig Dis* 2010;28:186–91. Epub 2010 May 7. PMID: 20460909.
66. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:682–9. PMID: 16502396.
67. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;363:1341–50. PMID: 20879883.

### 10.2.6 Патифизиология

68. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972–8. PMID: 20209604.
69. de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 1):S104–12. Epub 2008 Feb 4. PMID: 18304679.
70. Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, Schwarz JM, Lustig RH. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:251–64. Epub 2010 Apr 6. PMID: 20368739.
71. Neuschwander-Tetri BA. Evolving pathophysiologic concepts in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2813–4. PMID: 11693313.
72. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. The multi-hit process and the antagonistic role of tumor necrosis factor-alpha and adiponectin in non alcoholic fatty liver disease. *Hippokratia* 2009;13:127. PMID:19561788.
73. Zein CO, Unalp A, Colvin R, Liu YC, McCullough AJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011;54:753–9. Epub 2010 Sep 22. PMID: 21126792.

### 10.2.7 Лечение

74. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:1961–71. PMID: 20301112.
75. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA; NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011;53:810–20. doi: 10.1002/hep.24127. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21319198
76. Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082–90. PMID: 15842582.
77. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141:1249–53. Epub 2011 Jul 2. PMID: 21726509.
78. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FL, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007340. PMID: 20091629.
79. Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008;47:1947–54. PMID: 18454505.

80. Geier A. Shedding new light on vitamin D and fatty liver disease. *J Hepatol* 2011;55:273–5. Epub 2011 Jan 12. PMID: 21236303.
81. Georgescu EF. Angiotensin receptor blockers in the treatment of NASH/NAFLD: could they be a first-class option? *Adv Ther* 2008;25:1141–74. PMID: 18972077.
82. Henriksen JH, Ring-Larsen H. Rosiglitazone: possible complications and treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *J Hepatol* 2008;48:174–6. Epub 2007 Nov 5. PMID: 18022724.
83. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1396–402. Epub 2008 Aug 19. PMID: 18986848.
84. Nakano T, Cheng YF, Lai CY, Hsu LW, Chang YC, Deng JY, et al. Impact of artificial sunlight therapy on the progress of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *J Hepatol* 2011;55:415–25. Epub 2010 Dec 22. PMID: 21184788
85. Neuschwander-Tetri BA. NASH: Thiazolidinediones for NASH—one pill doesn't fix everything. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:243–4. PMID: 20442730.
86. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121–9. PMID: 19827166.
87. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heutier A, Serfaty L, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008;135:100–10. Epub 2008 Apr 8. PMID: 18503774
88. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675–85. Epub 2010 Apr 28. PMID: 20427778.
89. Suzuki A, Lindor K, St. Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005;43:1060–6. Epub 2005 Jul 11. PMID: 16140415.
90. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, Lopez R, Kirwan JP, Feldstein AE, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2011;54:1610–9. doi: 10.1002/hep.24544. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21748765.
91. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Zvibel I, Goldiner I, et al. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology* 2008;48:1791–8. PMID: 18972405.