

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2

В.Т. Ивашкин¹, О.М. Драпкина¹, И.В. Маев², А.С. Трухманов¹,
Д.В. Блинов³, Л.К. Пальгова⁴, В.В. Цуканов⁵, Т.И. Ушакова⁶

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ Санофи Россия, Москва, Российская Федерация

⁴ ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Российская Федерация

⁶ ООО «КМ Практика», Москва, Российская Федерация

Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results

V.T. Ivashkin¹, O.M. Drapkina¹, I.V. Mayev², A.S. Trukhmanov¹, D.V. Blinov³, L.K. Palgova⁴,
V.V. Tsukanov⁵, T.I. Ushakova⁶

¹ State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

² State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

³ Sanofi Rossiya, Moscow, the Russian Federation

⁴ State educational government-financed institution of higher professional education Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, the Russian Federation

⁵ Federal State Budgetary Institution «Scientific research institute of medical problems of the North», Krasnoyarsk, Russian Federation

⁶ LLC «CM Practice», Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Первичной целью была оценка распространенности НАЖБП среди пациентов амбулаторной практики гастроэнтерологами и терапевтами.

Материал и методы. Проспективный регистр заболевания: эпидемиологическое, наблюдательное, кросс-секциональное, мультицентровое исследование распространенности НАЖБП среди амбулаторных пациентов в РФ. Всего в соответствии с критериями включения/исключения в исследование было включено 50 145 пациентов в 16 горо-

Aim of investigation. Primary objective: to estimate the prevalence of NAFLD within the general practitioner's and gastroenterologist's patient flow.

Materials and methods. The prospective disease registry was carried out as epidemiologic, observational, cross-sectional, multicenter investigation to assess NAFLD prevalence at outpatient practice in the Russian Federation. A total of 50 145 patients meeting the inclusion/exclusion criteria in 16 Russian cities were enrolled in this study registry. Overall 1031 qualified doctors (GPs/therapists/gastroenterologists/pediatricians), providing

Ивашкин Владимир Трофимович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Контактная информация: 2135833@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

Ivashkin Vladimir T. – academician of the Russian Academy of Science, MD, PhD, professor, head of the Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov First Moscow state medical university.

Contact information: 2135833@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1

дах России. Исследователями были 1031 квалифицированный специалист — терапевты, педиатры, гастроэнтерологи, ведущие амбулаторный прием. Эпидемиологические данные получены в ходе двух рутинных визитов пациентов в исследовательские центры. Национальными координаторами исследования выступили академик РАН В.Т. Ивашкин и профессор О.М. Драпкина.

Результаты. Доля лиц с выявленным диагнозом НАЖБП, первично или повторно обратившихся в амбулаторные *лечебно-профилактических учреждений* (ЛПУ) вне зависимости от причины обращения, включая пациентов с подозрением на диагноз НАЖБП, составила 37,3%. Распространенность неалкогольной нецирротической жировой болезни печени прогрессивно возрастала по мере увеличения возраста пациентов с 2,90% (12–17 лет) до 42,96% (60–69 лет). Максимальная распространенность неалкогольного стеатоза отмечена в возрастной группе 70–80 лет (34,26%), неалкогольного стеатогепатита — у пациентов 50–59 лет (10,95%).

Заключение. Выявляемость НАЖБП у амбулаторных пациентов в России увеличилась за период с 2007 по 2015 г. и составила 37,3%. Высокая распространенность заболевания была зарегистрирована у первичных или повторно обратившихся в амбулаторные ЛПУ пациентов вне зависимости от причины обращения, включая лиц с подозрением на диагноз НАЖБП (больные с ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией, метаболическим синдромом, артериальной гипертензией, повышенным уровнем холестерина).

Ключевые слова: DIREG 2, эпидемиология, неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, распространенность.

outpatient care for the population, were study investigators. The epidemiological data were obtained and recorded during two routine patient admissions to investigating centers. Acad. of the Russian Academy of science V.T. Ivashkin and Prof. O.M. Drapkina were national coordinators of the study.

Results. The rate NAFLD cases within primary or secondary patients, who admitted the healthcare institutions for any reason, including those with suspected NAFLD was 37,3%. The main trend for non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease (NANCFLD) prevalence was the progressive increase along with age from 2,90% in 12–17 y.o. patients to 42,96% in 60–69 y.o. patients. The highest prevalence of non-alcoholic steatosis (NAS) was 34,26% in patients aged 70–80. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) was most frequent in patients aged 50–59 (10,95%).

Conclusion. Prevalence of NAFLD in outpatients in Russia increased from the year 2007 to 2015 and reached 37,3%. The high prevalence of NANCFLD was revealed in primary or secondary patients admitted healthcare institutions for any reason including those with suspected NAFLD (patients with obesity, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, metabolic syndrome, hypertension, hypercholesterolemia).

Key words: DIREG 2, epidemiology, NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease, NASH, non-alcoholic steatohepatitis, prevalence.

Хронические заболевания печени представляют серьезную проблему для здравоохранения. Они являются достаточно распространенной причиной снижения качества жизни. С течением времени такие заболевания, как вирусные, алкогольные гепатиты, цирроз, рак печени могут приводить к инвалидизации и летальному исходу [13, 14, 17]. На этом фоне *неалкогольная жировая болезнь печени* (НАЖБП), представляя собой обратимое метаболическое заболевание, воспринимается многими менее серьезной патологией. Однако, учитывая гораздо большую ее распространенность в популяции по сравнению с перечисленными выше нозологическими формами, ассоциацию с риск-факторами внепеченочной патологии и недостаточную осведомленность как специалистов здравоохранения, так и пациентов относительно течения и исходов в случае отсутствия лечения, НАЖБП представляет не менее значимую проблему междисциплинарного и социального значения.

Неалкогольная жировая болезнь печени все чаще рассматривается в качестве важной и всеобъемлющей проблемы общественного здоровья. Известно,

что это наиболее распространенное заболевание, способное привести к циррозу и развитию рака, при этом данные эпидемиологии ограничены. До настоящего времени основными ориентирами были результаты исследований, проводимых в Северной Америке, Западной Европе, Японии и Китае. В России первое эпидемиологическое исследование НАЖБП (DIREG 1) проведено в 2007 г. Было показано, что распространенность НАЖБП среди пациентов, приходящих на амбулаторный прием к врачам общей практики, составляет 27%.

Глобальная тенденция роста распространенности данной патологии определила необходимость масштабного эпидемиологического исследования НАЖБП в РФ с оценкой динамики изменений за последние 7 лет.

Следует отметить, что при общей распространенности порядка 20–40% в группе лиц, страдающих ожирением или *сахарным диабетом* (СД) 2-го типа, уровень распространенности НАЖБП увеличивается до 70–90% [16, 24, 50]. Таким образом, метаболический синдром, ожирение, СД 2-го типа могут быть факторами риска НАЖБП

[4, 26]. Наиболее значимыми факторами приобретенного характера являются избыточное питание, нарушения кишечного пищеварения и всасывания, длительное парентеральное питание, метаболические расстройства (сахарный диабет, подагра, инфекции, хирургические вмешательства, воздействие лекарственных препаратов). В результате происходит повреждение митохондрий, нарушаются процессы окисления жирных кислот. Особенности питания современного человека с дефицитом пищевых волокон, резкое снижение массы тела также служат факторами развития рассматриваемого заболевания [11, 27].

В последнее время появились исследования, доказывающие наследственные механизмы формирования НАЖБП. Обнаружено несколько генетических маркеров — в ряде исследований у лиц, имеющих метаболические нарушения, продемонстрирована предрасположенность к развитию НАЖБП, которая может быть обусловлена генетическим полиморфизмом. В частности, формирование НАЖБП может быть связано с носительством G-аллеля полиморфного гена rs6666089 ADIPOR1. К настоящему времени мы располагаем данными, что полиморфизм гена PNPLA3/148M является независимым генетическим предиктором прогрессирующего течения НАЖБП, почти в 3,3 раза превосходящим таковой в контрольной группе. [1, 2, 21, 22].

В этих условиях представляется интересным с научной и практической точек зрения изучить распространенность НАЖБП в России с оценкой факторов риска ее развития.

Первичная **цель** исследования состояла в оценке распространенности неалкогольной жировой болезни печени среди пациентов амбулаторной практики. В рамках исследования также был предусмотрен аналогичный анализ в различных возрастных подгруппах с ранжированием значимости факторов риска по частоте их встречаемости в общей популяции, у пациентов с НАЖБП и в каждой возрастной подгруппе. Кроме того анализировалось соотношение количества случаев нецирротических стадий заболевания — *неалкогольный стеатоз* (НАС), *неалкогольный стеатогепатит* (НАСГ) — и цирроза печени, а также неалкогольного стеатоза и стеатогепатита среди лиц с подозрением на НАЖБП.

Материал и методы исследования

Исследование DIREG 2 классифицировалось как эпидемиологическое, наблюдательное одномоментное многоцентровое исследование с оценкой распространенности НАЖБП и определением факторов риска развития заболевания среди пациентов амбулаторно-поликлинического звена Российской Федерации.

В ходе исследования получены данные, регистрируемые в течение двух рутинных визитов

в исследовательские центры. Во время *визита 1* проводился сбор основной исходной информации о пациенте. При подозрении на НАЖБП или подтверждении такого диагноза на основании лабораторно-инструментальных данных, собранных во время визита 1, пациент продолжал участие в исследовании. Во время *визита 2* проводился сбор дополнительных сведений о заболевании. Длительность наблюдения за пациентом между визитами составляла приблизительно 1 месяц.

Как известно, НАЖБП принадлежит к междисциплинарной патологии. Диагностика осуществлялась методом исключения с помощью последовательного алгоритма [9].

Шаг I. Проводится сбор детального медицинского анамнеза, анамнеза жизни и клиническое обследование для исключения из дальнейшей оценки групп пациентов со следующей патологией:

- алкогольная болезнь печени (или прием алкоголя в среднесуточной дозе ≥ 40 мг для мужчин и ≥ 20 мг для женщин);
- вирусный гепатит в анамнезе;
- аутоиммунный гепатит в анамнезе;
- токсическое поражение печени в анамнезе;
- наследственные болезни печени в анамнезе.

Шаг II. К группе с подозрением на наличие НАЖБП относится каждый пациент, у которого на визите 1 имелся хотя бы один из известных факторов риска НАЖБП, любые фенотипические признаки хронического заболевания печени (печеночные стигматы), любые отклонения в показателях крови (берутся из медицинской документации), характеризующие поражение печени, включая активность *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ), *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), уровень протромбинового времени, глюкозы, холестерина, триглицеридов, количество тромбоцитов.

К этой группе относили пациентов со следующими данными в материалах первичной медицинской документации: гепатомегалия и спленомегалия, признаки расширения воротной и селезеночной вен, патологические изменения в структуре паренхимы печени по результатам УЗИ, наличие гистологических признаков НАЖБП, полученных при чрескожной биопсии печени, изменения эластограмм печени или положительные тесты при лабораторных неинвазивных исследованиях.

Шаг III. У каждого пациента с подозрением на НАЖБП при включении в исследование осуществлялись:

- повторная оценка показателей биохимического анализа крови через 1 месяц (предполагаемый срок проведения анализа с учетом правил амбулаторной практики) при наличии отклонения какого-либо параметра на визите 1;
- дополнительные лабораторные анализы крови (при наличии имевшихся изменений) по следующим показателям — активность щелочной

фосфатазы, уровень билирубина, альбумина, протромбинового времени, гамма-глобулина, сывороточного железа;

— детальная регистрация режима приема алкоголя в случае изменения статуса его приема.

Пациента относят в группу с подозрением на цирроз печени, если по данным физикального осмотра в условиях амбулаторной практики обнаружено не менее двух из нижеперечисленных признаков:

- телеангиоэктазии;
- иктеричность склер;
- пальмарная эритема;
- «хлопающий» тремор;
- гепатомегалия или спленомегалия;
- диаметр воротной вены более 12 мм или неоднородная структура печени по данным УЗИ.

Шаг IV. Все обследованные, у которых исключен диагноз цирроза печени и отмечается повышение активности АлАТ/АсАТ и/или ГГТП более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы по результатам не менее двух последовательных лабораторных анализов с интервалом 1 месяц и у которых имеются признаки стеатоза по данным УЗИ, классифицируются в группу неалкогольного стеатогепатита.

Шаг V. Пациенты, у которых исключен диагноз цирроза печени и не наблюдается повышение активности трансаминаз или других печеночных показателей (результаты не подтверждаются двумя последовательными лабораторными анализами с интервалом 1 месяц), а также у которых имеются признаки стеатоза печени по данным УЗИ, включаются в группу неалкогольного стеатоза.

Шаг VI. Больные с НАСГ и НАС составляют группу с неалкогольной формой нецирротической жировой болезни печени (НАНЦЖБП).

Лица с выявленным НАС/НАСГ/НАЖБП были отнесены к группе с подозрением на аутоиммунный гепатит и направлены к гепатологу для уточнения диагноза при обнаружении следующих изменений в биохимических показателях:

- отношение показателей ЩФ/АлАТ <3;
- уровень гамма-глобулина $\geq 1,5$ верхней границы нормы.

Все пациенты, направленные на консультацию, возвращались с заключением и установленным диагнозом от гепатолога к врачу общей практики, терапевту, гастроэнтерологу.

Обследованные из групп НАС/НАСГ/НАЖБП были распределены в группу с подозрением на гемохроматоз (болезнь Вильсона) и направлены к гепатологу для уточнения/подтверждения диагноза при обнаружении:

- повышенного уровня сывороточного железа;
- патологической пигментации.

После заключения гепатолога с установленным диагнозом пациенты получали направление к врачу общей практики, терапевту, гастроэнтерологу.

С учетом того, что болезнь Вильсона принадлежит к наиболее редкой генетической патологии печени (заболеваемость 20:1 000 000), обычно проявляющейся в детстве, и отсутствуют ее диагностические тесты в рутинной практике, никакие дополнительные данные не собирались кроме факта установления диагноза.

Шаг VII. В случае подозрения на наличие *гепатоцеллюлярной карциномы* (ГЦК), назначались компьютерная томография и чрескожная биопсия печени вне рамок настоящего исследования.

Применявшиеся статистические методы носили описательный характер. Уровень статистической значимости исследования составлял 5% (или 0,05). Выбор оценочного критерия зависел от вида распределения данных и выполнения условия равенства дисперсий. Анализ нормально распределенных величин проводили с помощью параметрических методов (дисперсионный анализ, t-критерий Стьюдента), в остальных случаях использовали непараметрические методы (критерии Вилкоксона, Манна–Уитни). Сравнительный анализ качественных переменных выполняли с помощью критерия χ^2 и точного двустороннего критерия Фишера. Для описания количественных признаков представлены средние значения и стандартные ошибки среднего, стандартные отклонения, медиана, 25% и 75% квартили. Анализ проведен в стандартном пакете статистических программ SAS9.3 (SAS Institute Inc, США).

Регистрацию *нежелательных реакций* (НР) и *серьезных нежелательных реакций* (СНР) в ходе всего периода исследования осуществляли в рамках процедур фармаконадзора, принятых в ЛПУ. Данные по фармаконадзору регистрировали путем заполнения формы НР/СНР.

Исследование DIREG 2 проводилось под эгидой Российской гастроэнтерологической ассоциации и Национального интернет Общества специалистов по внутренним болезням в партнерстве с представительством в России фармацевтической компании «Санофи». Национальными координаторами исследования выступили академик РАН В.Т. Ивашкин и профессор О.М. Драпкина.

Результаты исследования

Исследование выполнено в 16 городах РФ с участием 1031 специалиста — врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов, педиатров, которые обеспечивают амбулаторное обслуживание населения. Набор пациентов проводили с 09 сентября 2013 г. по 30 июня 2014 г. В исследование были включены 50 145 человек, из них 18 846 мужчин (средний возраст $48,2 \pm 17,2$ года) и 31 299 женщин (средний возраст $54,7 \pm 15,7$ года). Распределение обследуемых по возрасту и полу показано на рис. 1. Отмечено, что в возраст-

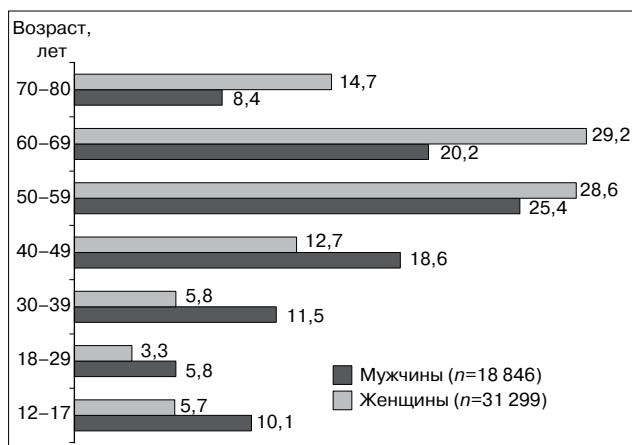


Рис. 1. Распределение пациентов по полу и возрасту, %

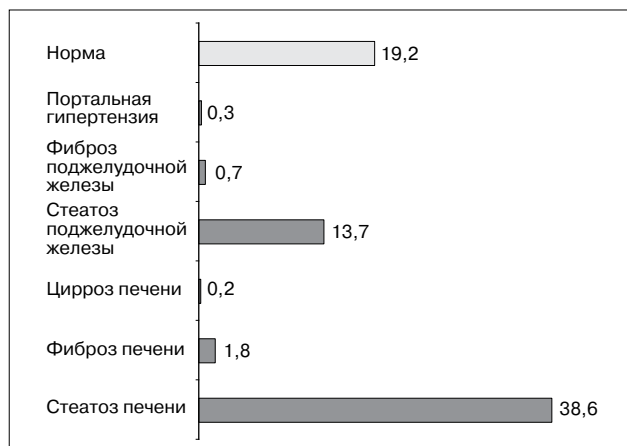


Рис. 2. Распределение пациентов с патологией печени, поджелудочной железы и селезенки, выявленной во время УЗИ при включении в исследование, %

ной категории до 50 лет преобладали мужчины, а начиная с 50-летнего возраста — женщины.

По результатам УЗИ чаще встречались неоднородная структура печени (55,5%), увеличение размеров последней (45,8%) и гетерогенная структура поджелудочной железы (36,5%). На основании полученных данных установлена высокая доля стеатоза печени (38,6%) и стеатоза поджелудочной железы (13,7%). Нормальные показатели УЗИ были выявлены в 19,2% случаев (рис. 2).

На визите 2 зарегистрированы сопутствующие заболевания и состояния с распространенностью в следующей ранжированной последовательности: артериальная гипертензия — 68,0%, ожирение — 57,0%, гиперхолестеринемия — 56,4%, гипертриглицеридемия — 35,5%, метаболический синдром — 31,4%, климактерический синдром — 24,6%, сердечно-сосудистые заболевания (кроме гипертонии) — 23,1%, сахарный диабет — 22,2%.

Физикальное обследование показало скудную клиническую симптоматику — у 80,0% пациентов в печеночных стигматов обнаружено не было. Из признаков поражения печени выявлены: телеангиэктазии — 4,9%, желтушность склер — 2,3%,

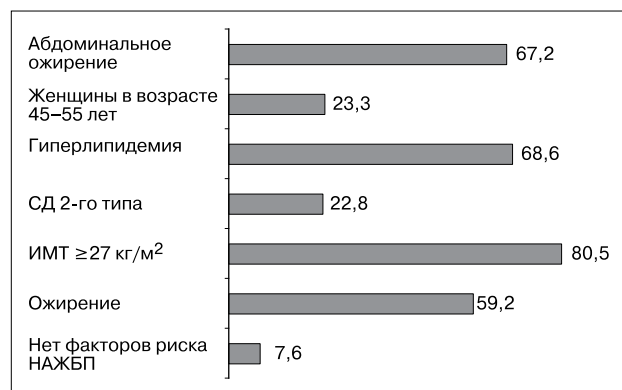


Рис. 3. Распространенность факторов риска НАЖБП в общей популяции, %

«хлопающий» тремор — 2,3%, пальмарная эритема — 1,7%. В 15,7% случаев при перкуссии и пальпации определялась гепатомегалия и/или спленомегалия.

В исследовании оценивались следующие факторы риска развития НАЖБП: ожирение, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 27 кг/м², СД 2-го типа, гиперлипидемия, возраст 45–55 лет у женщин, абдоминальное ожирение (рис. 3). Наличие факторов риска НАЖБП зарегистрировано у 92,4% пациентов. Первое ранговое место (80,5%) занимало наличие ИМТ ≥ 27 кг/м². При этом большинство больных имели избыточную массу тела или страдали ожирением. Абдоминальное ожирение в соответствии с измерениями обхвата талии и рекомендациями IDF (2005) [29, 42] было диагностировано в 67,2% случаев. Гиперлипидемия выявлялась у 68,6% пациентов. Вопреки нашим ожиданиям распространенность СД 2-го типа в исследованной популяции заняла последнее ранговое место и составила 22,8%.

Доля пациентов с установленным диагнозом НАЖБП, первично или повторно обратившихся в амбулаторные ЛПУ вне зависимости от причины обращения, включая лиц с подозрением на диагноз НАЖБП (имеющих ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемию, метаболический синдром, артериальную гипертензию, отклонения от нормы уровня холестерина крови) составила 37,3% (ДИ 36,7–37,8%). Соотношение цирротических и нецирротических неалкогольных заболеваний печени в изучаемой скринированной популяции равнялось 1:44,5, а НАСГ и НАС — 1:3,1 (см. таблицу). Ни одного НР/СНР за период проведения исследования не отмечено.

Обсуждение результатов исследования

DIREG 2 является самым масштабным эпидемиологическим исследованием в России в 2013–2015 гг. по количеству как исследователей, так и принявших в нем участие пациентов. Среди исследований, направленных на изучение рас-

Возрастное распределение стадий НАЖБП в общей изучаемой популяции, абс. число (%)

Стадия НАЖБП	Возраст, лет							
	12–17	18–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–80	Всего
НАС	79 (2,14)	291 (13,69)	951 (23,92)	2095 (28,06)	4200 (30,56)	4378 (33,83)	2125 (34,26)	14119 (28,16)
НАСГ	28 (0,76)	118 (5,55)	406 (10,21)	864 (11,57)	1505 (10,95)	1182 (9,13)	460 (7,42)	4563 (9,10)
НАНЦЖБП	107 (2,90)	409 (19,25)	1357 (34,13)	2959 (39,63)	5705 (41,52)	5560 (42,96)	2585 (41,68)	18682 (37,26)
Цирротические формы	3 (0,08)	8 (0,38)	19 (0,48)	61 (0,82)	135 (0,98)	136 (1,05)	58 (0,94)	420 (0,84)
Изучаемая популяция, <i>n</i>	3693	2125	3976	7466	13742	12941	6202	50145

пространенности НАЖБП, оно является на сегодняшний день самым крупным в мире. В 2007 г. в России было проведено эпидемиологическое исследование распространенности НАЖБП DIREG (30754 пациента), до этого изучение эпидемиологических особенностей данной нозологии у населения различных регионов России не проводилось [10, 34, 35].

Оценка заболеваемости НАЖБП представляет определенные методологические сложности из-за различных диагностических подходов и бессимптомного течения заболевания у многих пациентов. К настоящему времени в перечне заболеваний МКБ 10 отсутствует единый код, отражающий полноту диагноза НАЖБП. Рекомендовано использовать один из нижеприведенных кодов [21]:

- К 73.0 — хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках;
- К 73.9 — хронический гепатит неуточненный;
- К 76.0 — жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках;
- К 74.6 — другой и неуточненный цирроз печени.

Согласно рекомендациям Американской гастроэнтерологической ассоциации, для установления диагноза НАЖБП необходимо наличие признаков стеатоза (по данным неинвазивных методов визуализации изображений или результатам биопсии печени), отсутствие причин для вторичной жировой дистрофии органа вследствие чрезмерного потребления алкоголя, лекарственных препаратов, вызывающих жировое перерождение печени, или наследственных заболеваний. У некоторых пациентов подозрение на НАЖБП может возникать на основании случайных находок при лабораторно-инструментальных исследованиях. У таких пациентов проводится оценка факторов риска и исключаются другие причины, вызывающие стеатоз [33].

Полученные результаты о численности пациентов с установленным диагнозом НАЖБП, первично или повторно обратившихся в амбулаторные ЛПУ вне зависимости от причины обращения, включая лиц с подозрением на НАЖБП (37,3%), выглядят особенно драматично в сравнении с результатами 7-летней давности. Тогда в ходе исследования

DIREG 1 распространенность НАЖБП достигала 27%. Рост данного показателя более чем на треть в течение 7 лет заставляет задуматься о причинах и определить комплекс неотложных мер по изменению ситуации.

Вызывает беспокойство увеличение доли НАСГ в структуре НАЖБП с 16,8 до 24,4% — НАНЦЖБП зарегистрирована у 18682 пациентов, из них 4563 с НАСГ (24,4%) и 14119 с НАС (75,6%). Этот факт согласуется с международными данными, в соответствии с которыми распространенность стеатоза составляет 20–40%. При этом, количество пациентов с подозрением на НАЖБП за последние 20 лет возросло более чем в 2 раза [49, 56]. Несомненно требуется провести более детальное сопоставление результатов этих двух эпидемиологических исследований, чтобы понять причины такого положения и наметить «дорожную карту» действий.

Впечатляющая динамика роста заболеваемости НАЖБП в Российской Федерации, диктует необходимость определения мер, направленных на ее снижение и предупреждение серьезной патологии, связанной с развитием НАЖБП при отсутствии должной диагностики и терапии. Речь идет о циррозе и онкологических заболеваниях, до 95% которых составляет гепатоцеллюлярная карцинома — быстро прогрессирующая форма рака с высокой смертностью. По частоте встречаемости ГЦК занимает сегодня 5-е место среди злокачественных опухолей, выявляемых у человека, и является 3-й по частоте причиной летального исхода среди всех злокачественных новообразований в мире [14, 40, 48, 52, 55, 57].

Хотя хронические гепатиты В и С на сегодняшний день являются наиболее значимыми факторами риска цирроза и развивающейся на его фоне ГЦК, известно, что неалкогольный стеатогепатит в настоящее время также рассматривается в качестве заболевания с высоким риском трансформации в цирроз печени. По статистике цирроз развивается у каждого 5-го больного НАСГ [32, 53]. Весьма интересны опубликованные в 2015 г. данные эпидемиологического исследования ассоциации НАЖБП и ГЦК в США. Если в 54,9%

случаев ГЦК были связаны с хроническим гепатитом С, в 16,4% — с *алкогольной болезнью печени* (АБП), то в 14,1% — с НАЖБП (при этом с хроническим гепатитом В связано всего 9,5% ГЦК). В период с 2004 по 2009 г. зафиксирован ежегодный рост распространенности ГЦК, обусловленной НАЖБП, на 9%. Принимая во внимание эту динамику, авторы сделали вывод, что основной причиной ГЦК в США становится НАЖБП [58].

В рамках выполненного исследования мы установили распространенность НАСГ в общей популяции в 9,1%. Ориентируясь на приведенные выше данные статистики, оправданно предположить, что при отсутствии лечения у 913 из них в будущем разовьется цирроз печени с последующим формированием ГЦК. В относительных значениях это потенциально составит около 4,9% от всех имеющих НАЖБП, или 1,8% от всей исследуемой популяции (на момент скрининга распространенность цирротических форм составила 0,8%). На рис. 4 схематически представлены этапы и вероятность развития этих фатальных заболеваний.

Если на ранних этапах изменение образа жизни, контроль факторов риска и гепатотропная терапия позволяют контролировать и устранять НАЖБП, то консервативное лечение цирроза способно только замедлить его развитие и возможную трансформацию в ГЦК. В итоге — радикальными методами терапии становятся хирургические, включая трансплантацию печени.

В мире ежегодно выполняется более 25 000 подобных операций. Однако потребность в них, по данным UNOS, составляет от 20 до 30 на 1 млн населения, т. е. минимум в 4 раза больше. В Европе количество посмертных доноров печени за последние годы уменьшилось (с 2064 в 2010 г. до 1980 в 2014 г.), также как и количество трансплантаций печени (с 1793 в 2010 г. до 1646 в 2014 г.). Время ожидания операций составляет сейчас около 1 года [38].

В России специалисты говорят о критическом дефиците необходимых трансплантатов [23]. В 2014 г. в стране было выполнено всего 302 пересадки печени (2,1 на 1 млн населения). Хотя



Рис. 4. Структура исходов НАЖБП

это на 30 (11,0%) трансплантаций больше, чем в 2013 г., и на 59 (24,3%) больше, чем в 2012 г., потребность в подобных операциях растет опережающими темпами. Лист ожидания трансплантации печени увеличился на 56,8% в 2013 г. и еще на 24,0% — в 2014-м, составив 949 человек [6, 7].

По данным Минздрава РФ (2014 г.), потребность в рассматриваемых операциях составила около 2000, при этом было выполнено только 13,6% от указанной величины [28]. Эти реалии заставляют смещать акценты с высокотехнологичной оперативной помощи пациентам с циррозом и ГЦК на превенцию данных состояний. Определенно контроль НАЖБП на возможно более ранних этапах крайне важен и может рассматриваться в качестве профилактики развития серьезных необратимых заболеваний — цирроза и рака печени.

Оставляя за рамками настоящей публикации проблемы ведения пациентов с хроническими вирусными гепатитами, вносящими свой вклад в заболеваемость циррозом и ГЦК, остановимся на методах лечения НАЖБП, являющихся своего рода профилактикой развития цирроза и рака печени, обусловленных указанной патологией. Это тем более актуально в условиях, когда Министерству здравоохранения РФ пришлось пересмотреть подходы к снижению смертности на ближайшую перспективу из-за резкого уменьшения количества женщин фертильного возраста — теперь сохранить и приумножить численность населения можно только за счет снижения смертности, а не увеличения рождаемости [18].

С точки зрения фармакоэкономики и оценки технологий здравоохранения предупреждение развития цирроза и ГЦК более выгодно для государства, чем затраты на терапию и уход за пациентами с данными нозологиями. Следует отметить, что системные исследования по определению экономического ущерба, связанного с потерей здоровья населения различных возрастных групп, снижением качества жизни у самих пациентов с циррозом и ГЦК и их родственников, в России не проводились.

Публикации в сфере оценки технологий здравоохранения, посвященные, как правило, экономическому обоснованию применения лекарственных препаратов, формированию ценообразования на медицинские услуги, в основном носят узкоспециальный характер и не учитывают стоимость общественного здоровья в масштабах страны и отдельных регионов, а также экономический ущерб от недопроизводства валового внутреннего продукта из-за снижения уровня здоровья [3, 5, 12, 24]. Однако доступны данные 2008 г. по социально-экономическому бремени, обусловленному расходами на медицинское обслуживание больных с ГЦК — с учетом стадии заболевания они составили в РФ 2,64 млрд руб. [3, 12].

Лечение пациентов с циррозом печени и/или ГЦК требует больших интеллектуальных и финан-

совых затрат, связанных с пересадкой печени и поддерживающей терапией. Трансплантация печени стоит порядка 100 тыс. долларов США, а последующая иммуносупрессивная терапия на протяжении всей жизни — еще около 1000–1500 долларов в месяц.

В связи со сказанным оправданно своевременное выявление и консервативная терапия НАЖБП как патологии, ведущей при отсутствии лечения к развитию рассмотренных серьезных и затратных осложнений. Более углубленные фармакоэкономические исследования в этом направлении также необходимы [3, 5].

Лечение НАЖБП основано на коррекции метаболического синдрома и на собственно гепатотропной терапии. Среди немедикаментозных методов — это диетотерапия, изменение образа жизни (в том числе минимизация стрессовых факторов), нормализация массы тела, ежедневная физическая активность умеренной интенсивности. Медикаментозная терапия имеет целью повышение чувствительности тканей к инсулину и уменьшение степени повреждения печени. В этих целях используются инсулинсинтетайзеры (метформин), статины, витамин Е, тиазолидиндиониды (глитазоны) [8]. Одним из приоритетов в ведении пациентов с НАЖБП является применение в составе комплексной терапии гепатотропных препаратов, обладающих антиоксидантным, антипролиферативным и антифибротическим потенциалом [43].

Многочисленными исследованиями подтверждена роль фосфолипидов в функционировании клеточных мембран как гепатоцитов, так и других органов и тканей [15, 20, 43]. В международные клинические рекомендации по ведению пациентов с НАЖБП входят фосфатидилхолин и омега-3 жирные кислоты, являющиеся составными элементами фосфолипидов. Так, при сочетании НАЖБП и гипертриглицеридемии применение омега-3 рекомендует Американская гастроэнтерологическая ассоциация [33]. Всемирной гастроэнтерологической организацией (World Gastroenterology Organization, WGO) омега-3 и омега-6 жирные кислоты (увеличение их в рационе) предлагаются для лечения гипертриглицеридемии или снижения массы тела у пациентов с НАЖБП [45]. Фосфатидилхолин в качестве гепатотропной терапии вместе с другими протекторными и противовоспалительными препаратами включен в Рекомендации Китайского национального консенсуса по НАЖБП [39]. Результаты ряда российских и зарубежных клинических исследований *эссенциальных фосфолипидов* (ЭФЛ) в качестве гепатотропной терапии подтверждают эффективность и безопасность такого подхода к ведению больных с патологией печени (термины ЭФЛ, полифенилфосфатидиловые молекулы — ПФХ, или PPL в зарубежной литературе, обозначают стандартное содержание 3-sn-фосфатидилхолина

на уровне 73–79% в лекарственных формах для приема внутрь и 92–96% для внутривенного введения [26]).

Три рандомизированных сравнительных исследования с участием пациентов со стеатозом печени на фоне применения ЭФЛ показали снижение в сыворотке крови уровня биохимических маркеров функции печени в сравнении с контрольной группой [36, 41, 47]. Заслуживают внимания два рандомизированных, одно слепое и одно открытое исследование пациентов с НАЖБП, имеющих диабет, ожирение или же оба фактора [30, 31, 54, 59]. Во всех исследованиях наблюдалось значительное улучшение функции печени при терапии ЭФЛ по сравнению с контрольной группой: снижение активности трансаминаз (три исследования), уровня липидов в сыворотке крови (три исследования), уменьшение степени выраженности ультрасонографических признаков стеатоза (четыре исследования). При этом в одном исследовании уменьшение признаков стеатоза было подтверждено гистологически. ЭФЛ включены и в разработанные в 2015 г. Российским обществом по изучению печени методические рекомендации для врачей «Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени» [8].

Также представляет трудности дифференциальная диагностика НАЖБП и АБП. Термин НАЖБП означает отсутствие злоупотребления алкоголем в настоящем или в недавнем прошлом. В то же время не существует точного понятия чрезмерного употребления алкоголя для пациентов с подозрением на НАЖБП. Определение, какое количество спиртных напитков считать избыточным, в опубликованных исследованиях по НАЖБП разнится — от более чем одной порции (примерно 10 г этанола) ежедневно до более 40 г этанола в сутки; к тому же не всегда учитывается пол [46]. Согласно данным последнего консенсуса и Рекомендациям американской ассоциации по изучению заболеваний печени, чрезмерным для кандидатов на включение в клинические исследования следует считать прием алкоголя более 21 стандартной порции в неделю для мужчин и более 14 порций в неделю для женщин на протяжении предшествующих 2 лет.

Целесообразно также использование валидизированных опросников для количественной оценки потребления алкоголя. При несоответствии предоставляемых сведений клинической картине необходим опрос родственников пациента [33, 51]. При этом цирроз печени у злоупотребляющих алкоголем развивается чаще, чем при НАЖБП — около 15% случаев стеатоза печени у таких пациентов завершаются формированием цирроза [24, 37]. Для уточнения этих аспектов требуются дальнейшие эпидемиологические исследования распространенности стеатоза с учетом дифференциальной диагностики НАЖБП и АБП.

В 2014 г. принята Государственная Программа развития здравоохранения до 2020 г. и определены приоритеты в ее реализации на период 2013–2020 гг. Согласно Концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации главенствующее место в Программе занимают формирование культуры здорового образа жизни; внедрение инновационных технологий в здравоохранение. Среди прочего Концепцией поставлена задача по обеспечению прорыва в повышении эффективности человеческого капитала и создании комфортных социальных условий, а также развитию технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний, в том числе через развитие государственно-частного партнерства [19, 25]. Наши усилия в полной мере отвечают целям и задачам Программы, среди которых — обеспечение приоритета профилактики в сфере охраны здоровья, как можно более раннее выявление заболеваний и недопущение их прогрессирования до стадии, приводящей к госпитализации. Реализация указанных мер направлена на улучшение показателей временной потери трудоспособности работающего контингента. Формирование у людей ответственного отношения к своему здоровью, создание условий для ведения здорового образа жизни, коррекция и регулярный контроль поведенческих и биологических факторов риска на популяционном, групповом и индивидуальном уровнях должны стать важнейшим направлением деятельности.

Проведенное исследование может считаться первым шагом в контексте принятой Государственной Программы развития здравоохранения, но следует предпринимать дальнейшие шаги для повышения осведомленности о проблеме НАЖБП как медицинских работников, так и населения РФ с целью предупреждения развития более серьезных заболеваний печени. Решение этих задач возможно через

медико-социальные инициативы, реализуемые посредством государственно-частного партнерства.

Заключение

Подчеркивая важность повышения осведомленности общества о растущей проблеме НАЖБП в РФ, считаем необходимым организовать постоянно действующий Экспертный совет по НАЖБП с участием ведущих гастроэнтерологов, терапевтов и лидеров мнений смежных терапевтических направлений. Задачами Экспертного совета будет определение путей информирования о проблеме НАЖБП как специалистов здравоохранения, так и пациентов. Одним из методов может являться организация региональных научно-практических конференций в рамках непрерывного профессионального образования врачей, где предоставлялись бы актуальные сведения по алгоритмам диагностики и терапии НАЖБП.

Говоря о работе с населением, важно исправить распространенный стереотип, когда пациент уверен, что если он не злоупотребляет алкоголем, то у него отсутствует риск развития стеатоза, стеатогепатита, цирроза и рака печени. Как известно, Всемирный день борьбы с гепатитом (*англ.* World Hepatitis Day) проводится ежегодно 28 июля под эгидой ВОЗ и Международного альянса по борьбе с гепатитом. Основной целью при этом является стремление увеличить количество лиц, знающих об угрозе различных форм гепатита [13]. Учитывая впечатляющий рост распространения НАЖБП, оправданно сделать День борьбы с НАЖБП, поскольку данная патология, хотя и не является смертельной сама по себе, но, как и вирусный гепатит, может приводить к развитию инвалидирующих жизнеугрожающих заболеваний, таких как цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома.

Список литературы

1. *Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Дубров К.Ю.* Неалкогольный стеатоз печени — «аккорд» метаболических нарушений. Украинский тер журн 2011; 1:5.
1. *Babak O.Ya., Kolesnikova Ye.V., Dubrov K.Yu.* Non-alcoholic liver steatosis - a set of metabolic disorders. *Ukrainsky ter zhurn* 2011; 1:5.
2. *Бабак О.Я., Колесникова Е.В., Шуть И.В., Куричная Е.Г., Сытник К.А.* Влияние генетического полиморфизма на формирование неалкогольной жировой болезни печени. *Гастроэнтерология* 2013; 47(1):54-9.
2. *Babak O.Ya., Kolesnikova Ye.V., Shut I.V., Kurinnaya Ye.G., Sytnik K.A.* The effect of genetic polymorphism on development of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013; 47(1):54-9.
3. *Базин И.С., Омеляновский В.В., Авксентьева М.В.* Анализ социально-экономического бремени гепатоцеллюлярной карциномы в России. *Медицинские технологии. Оценка и выбор* 2010; 2:22-7.
3. *Bazin I.S., Omelyanovsky V.V., Avksent'yeva M.V.* Analysis of social and economic burden of hepatocellular carcinoma in Russia. *Medical technologies: estimation and choice* 2010; 2:22-7.
4. *Блинов Д.В., Зимовина У.В., Ушакова Т.И.* Фармакоэпидемиологическая оценка гепатотропной терапии в условиях реальной клинической практики. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология* 2015; 1:31-8.
4. *Blinov D.V., Zimovina U.V., Ushakova T.I.* Pharmacoepidemiologic estimation of hepatotropic therapy in everyday clinical practice. *Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya* 2015; 1:31-8.
5. *Виколов Г.Х.* Медико-социальные и экономические аспекты гепатита В в Российской Федерации. *Фарматека* 2011; 5(218):21-6.
5. *Vikulov G.H.* Medical, social and economic aspects of hepatitis B in the Russian Federation. *Farmateka* 2011; 5(218):21-6.
6. *Гомье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М.* Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2013 году. VI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологического общества* 2014; 2:5-23.

6. *Got'ye S.V., Moysyuk Ya.G., Khomyakov S.M.* Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2013. VI report of the Russian transplantology society registry. Vestnik transplantol i iskusstvennykh organov 2014; 2:5-23.
7. *Готье С.В., Мойсюк Я.Г., Хомяков С.М.* Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2014 году. VII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. Вестник трансплантолог и искусственных органов. 2015; 2:7-22.
7. *Got'ye S.V., Moysyuk Ya.G., Khomyakov S.M.* Donor service and organ transplantation in the Russian Federation in 2014. VII report of the Russian transplantology society registry. Vestnik transplantol i iskusstvennykh organov. 2015; 2:7-22.
8. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: Методические рекомендации для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. РОПИП 2015; 32 с.
8. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: Guidelines for practitioners/ Ed. V.T. Ivashkin. RSLs 2015; 32 p.
9. *Драпкина О.М.* Алгоритм действий врача общей практики с целью выявления неалкогольной жировой болезни печени: Справочник поликлинического врача 2014; 09:28-31.
9. *Drapkina O.M.* Management algorithm of general practitioner for detection of non-alcoholic fatty liver disease: guide for outpatient practitioners 2014; 09:28-31.
10. *Драпкина О.М., Ивашкин В.Т.* Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2014; 24(4):32-8.
10. *Drapkina O.M., Ivashkin V.T.* Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 24 (4): 32-8.
11. *Драпкина О.М., Смирин В.И., Ивашкин В.Т.* НАЖБП. Современный взгляд на проблему. Лечащий врач 2010; 5(5):57-61.
11. *Drapkina O.M., Smirin V.I., Ivashkin V.T.* NAFLD: modern insight of the issue. Lechashchy vrach, 2010; 5(5):57-61.
12. *Игнатьева В.И., Авксентьева М.В.* Анализ методологических особенностей исследований по изучению социально-экономического бремени заболеваний в РФ в рамках разработки стандартной методики анализа стоимости болезни с целью ее использования в оценке технологий здравоохранения. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 3:3-11.
12. *Ignat'yeva V.I., Avksentyeva M.V.* Methodological analysis of studies of social and economic burden of diseases in the Russian Federation within the framework of development of standard technique of disease expenditure analysis for application in healthcare technologies estimation. Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya. 2014; 3:3-11.
13. Кампании ВОЗ. Всемирный день борьбы с гепатитом. <http://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2015/event/ru/>. Доступ на 24.06.2015.
13. Campaigns of the WHO. The world hepatitis day. <http://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2015/event/ru/>. Access on 24.06.2015.
14. *Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Ахтаева М.Л.* Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома — звенья одной цепи. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2012; 5:3-11.
14. *Kucheryavy Yu.A., Stukova N.YU., Akhtayeva M.L.* Chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma - links in one and the same chain. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2012; 5:3-11.
15. *Липатова Л.В.* Нейроиммунные механизмы эпилепсии как ключ к патогенетическому лечению заболевания. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2010; 3:20-7.
15. *Lipatov L.V.* Neuroimmune mechanisms of epilepsy as a key to pathogenic treatment of disease. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya 2010; 3:20-7.
16. *Макаров И.О., Боровкова Е.И., Казаков Р.Д.* Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у беременных с ожирением. Акушерство, гинекология и репродукция 2012; 4:18-21.
16. *Makarov I.O., Borovkova E.I., Kazakov R.D.* Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease at pregnant women with obesity. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya 2012; 4:18-21.
17. *Макаров И.О., Павлов Ч.С., Шеманаева Т.В., Воеводин С.М., Муравей А.Ю.* Современный взгляд на проблему лечения хронического гепатита во время беременности. Акушерство, гинекология и репродукция 2013; 1:22-5.
17. *Makarov I.O., Pavlov Ch.S., Shemanayeva T.V., Voyevodin S.M., Muravey A.Yu.* The modern approach for treatment of chronic hepatitis at pregnancy. Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya 2013; 1:22-5.
18. Материалы встречи министра здравоохранения РФ В. Скворцовой с членами комитета Совета Федерации РФ по социальной политике. 24.03.2015. Ремедиум. [http://remedium.ru/news/detail.php? ID=65259](http://remedium.ru/news/detail.php?ID=65259). Доступ на 26.06.2015.
18. Proceedings of Minister of Healthcare of the Russian Federation V.Skvortsova meeting with members of Council of the Federation Committee on Social Policy. 24.03.2015. Remedium. [http://remedium.ru/news/detail.php? ID=65259](http://remedium.ru/news/detail.php?ID=65259). Accessed 26.06.2015.
19. Об утверждении новой редакции Государственной программы «Развитие здравоохранения». Постановление Правительства РФ от 15 апреля 2014 г. № 294. <http://government.ru/docs/11908/>. Доступ на 15.07.2015.
19. Approval of new edition of the State program «Development of public health services». The Russian Federation government resolution, April, 15, 2014 № 294. <http://government.ru/docs/11908/>. Access on 15.07.2015.
20. *Одинак М.М., Базилевич С.Н., Дыскин Д.Е., Прокудин М.Ю.* Возможности и опыт применения функциональных методов нейровизуализации в эпилептологии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния 2010; 3:45-50.
20. *Odinak M.M., Bazilevich S.N., Dyskin D.E., Prokudin M.Yu.* Potential and experience of application of the functional methods of neurovisualization in epileptology. Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya 2010; 3:45-50.
21. *Павлов Ч.С., Глушенков Д.В., Буличенко М.А., Воробьев А.В., Никонов Е.Л., Ивашкин В.Т.* Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней. Русск. мед. журн. 2010; 28:1742.
21. *Pavlov Ch.S., Glushenkov D.V., Bulichenko M.A., Vorobyev A.V., Nikonov Ye.L., Ivashkin V.T.* Non-alcoholic fatty liver disease in internal medicine. Rus Med J. 2010; 28:1742.
22. *Пальгова Л.К.* Генетические факторы патогенеза НАЖБП: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения? Consilium medicum. Гастроэнтерология 2014; 1:18-23.
22. *Pal'gova L.K.* Genetic factors of NAFLD pathogenesis: fundamental and applied aspects. Are there any ways out? Consilium medicum. Gastroenterology 2014; 1:18-23.
23. *Погребниченко И.В.* Эффективное использование печени мультиорганного донора для трансплантации. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2014.143 с.
23. *Pogrebniichenko I.V.* Effective utilization of the multiorgan donor liver for transplantation. MD degree thesis. M., 2014. 143 p.
24. *Полуванов В.А.* Фармакоэкономический анализ терапии алкогольной болезни печени в стадии стеатоза и гепатита препаратами Эсливер Форте и Эссенциале Форте Н. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2009; 1:7-11.
24. *Polivanov V.A.* Pharmacoeconomical analysis of alcoholic liver disease treatment in steatosis and hepatitis stage by Essliver Forte and Essentiale Forte N. Farmakoeconomika. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya 2009; 1:7-11.

25. Развитие здравоохранения. Государственная программа Российской Федерации. Министерство здравоохранения РФ. 2014.
25. Development of public health services. The state program of the Russian Federation. Ministry of Health of the Russian Federation. 2014.
26. *Sas E.I., Блинов Д.В., Зимовина У.В.* Характеристика пациентов, получающих лечение эссенциальными фосфолипидами в условиях реальной клинической практики. *Клин перспективы гастроэнтерол гепатол* 2015; 1:9-17.
26. *Sas Ye.I., Blinov D.V., Zimovina U.V.* Features of patients receiving essential phospholipids treatment in everyday clinical practice. *Klin perspektivy gastroenterol gepatol* 2015; 1:9-17.
27. *Черкашина Е.А., Петренко Л.В., Евстигнеева А.Ю.* Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение. *Ульяновский медико-биол журн* 2014; 1:35-47.
27. *Cherkashina Ye.A., Petrenko L.V., Yevstigneyeva A.Yu.* Non-alcoholic fatty liver disease: pathogenesis, diagnostics, treatment. *Ulyanovsky mediko-biol zhurn* 2014; 1:35-47.
28. *Яковлева Т.В.* Выступление на 7-м Всерос съезде трансплантологов. 28-30 мая 2014 г.
28. *Yakovleva T.V.* Report on 7-th All-Russia congress of transplantologists. On May, 28-30, 2014.
29. *Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J.* IDF Epidemiology Task Force Consensus Group (2005) The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet* 366(9491):1059-62.
30. *Arvind N., Savaikar P., Rajkumar J.* Therapy for NAFLD. A comparative study of essential phospholipids vs ursodeoxycholic acid. *Indian J Clin Pract* 2006; 16:21-4.
31. *Cairella M., Callisto F., Godi R., Marchini G.* Polyunsaturated phosphatidylcholine combined with vitamin B complex in the treatment of patients with disorders of the hepatobiliary function caused by unbalanced nutrition. 1998; 131:237-46.
32. *Chagas A.L., Kikuchi L.O.O., Oliveira C.P.M.S., et al.* Does hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis exist in cirrhotic and non-cirrhotic patients? *Braz J Med Biol Res* 2009; 42(10):958-62.
33. *Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., Mae Deiehl A., Brunt E.M., Cusi K., Charlton M., Sanyal A.J.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012; 142:1592-609.
34. *Drapkina O.M., Ivashkin V.T.* Liver disease structure explored in Russian Federation: national-wide DIREG-L-01903 study for non-alcoholic fatty liver disease screening. *J Hepatol* 2011; 54, 332.
35. *Drapkina O., Evsyutina Y., Ivashkin V.* Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in the Russian Federation: the open, multicenter, prospective study, DIREG 1. *Am J Clin Med Res* 2015; 3(2):31-6.
36. *Du Q.* Treatment of 52 cases with hepatic dysfunctional fatty liver with Essentiale®. *Chin J Gastroenterol Hepatol* 2004; 13:21-4.
37. EASL Clinical practical guidelines: Management of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2012; 57:399-420.
38. Eurotransplant Annual Report 2014. Eurotransplant International Foundation 2014. 160 p.
39. *Fan J.G., Jia J.D., Li Y.M., Wang B.Y., Lu L.G., Shi J.P., et al.* Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010. *J Dig Dis* 2011; 12:38-44.
40. *Gomaa A.I., Khan S.A., Toledano M.B., et al.* Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *Wld J Gastroenterol* 2008; 14(27):4300-8.
41. *Gonciarz Z., Besser P., Lelek E., Gundermann K.J., Johannes K.J.* Randomized placebo-controlled double-blind trial on «essential» phospholipids in the treatment of fatty liver associated with diabetes. *Med Chir Dig* 1988; 17:61-85.
42. *Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R., et al.* American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute (2005) Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112(17):2735-52.
43. *Gundermann K.J., Kuenker A., Kuntz E., Drożdżik M.* Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. *Pharmacol Rep* 2011; 63:643-59.
44. *Ivashkin V., Drapkina O., Ashikhmin Y.* Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Russian Federation. *J Hepatol* 2010; 52:138-9.
45. *La Brecque D.K., Abbas Z., Anania F., Faenchi P. et al.* World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48(6):467-73.
46. *Liagnpunsakul S., Chalasani N.* What do we recommend our patients with NAFLD about alcohol consumption? *Am J Gastroenterol* 2012; 107(7):976-8.
47. *Liang H.* Discussion of treatment of fatty liver using polyene phosphatidylcholine capsules. *Chinese Med Fact Mine* 2006; 19:43.
48. *Mazzanti R., Gramantieri L., Bolondi L.* Hepatocellular carcinoma: epidemiology and clinical aspects. *Mol Asp Med* 2008; 29(1-2):130-43.
49. *Mishra A., Younossi Z.M.* Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2012; 2:135-44.
50. *Pacana T., Fuchs M.* The cardiovascular link to nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2012; 16:599-613.
51. *Sanyal A.J., Brunt E.M., Kleiner D.E., Kowdley D.E., Chalasani N., Lavine J.E., Ratziu V., McCullough A.* End points and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2011; 54:344-53.
52. *Shariff M.I.F., Cox I.J., Gomaa A.I., et al.* Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis and therapeutics. *Exp Rev Gastroenterol* 2009; 3(4):353-67.
53. *Takuma Y., Nouse K.* Nonalcoholic steatohepatitis associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review. *Wld J Gastroenterol* 2010; 16(12):1436-41.
54. *Un C., Zheng X., Tan Z., Cui F., Zhang R., Zhang H.* Clinical observation on polyene phosphatidylcholine and metformin in treatment of type-2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Focus* 2008; 23.
55. *Waly Raphael S., Yangde Z., Yuxiang C.* Hepatocellular carcinoma: focus on different aspects of management. *ISRN Oncol* 2012; 2012:1-12.
56. *Welsh J.A., Karpen S., Vos M.B.* Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010. *J Pediatrics* 2013; 162(3):496-500.
57. *Yang J.D., Roberts L.R.* Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Infect Dis Clin North Am* 2010; 24(4):899-919.
58. *Younossi Z.M., Otgonsuren M., Henry L., Venkatesan C., Mishra A., Erario M., Hunt S.* Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Hepatocellular Carcinoma (HCC) in the United States from 2004-2009. *Hepatology* 2015 Aug 14. doi:10.1002/hep.28123. [Epub ahead of print]
59. *Yin D., Kong L.* Observation for curative effect of Essentiale® in treatment of fatty liver caused by diabetes mellitus. *Med J Q* 2000;15:277-8.