

# Неалкогольная жировая болезнь печени: диагностика и лечение

Расширенный реферат статьи Abd El-Kader S.M., El-Den Ashmawy E.M. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management // World J Hepatol., 2015, Apr 28, 7 (6), 846–58.

Реферат подготовлен Г.Е. Руновой

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является серьезной и приобретающей всё большее значение медицинской проблемой в связи с ростом распространенности ожирения и избыточной массы тела. Гистологическая картина неалкогольной жировой болезни печени напоминает алкогольное повреждение, но встречается у пациентов, отрицающих употребление алкоголя в гепатотоксических дозах. НАЖБП включает в себя спектр состояний, начиная от доброкачественного стеатоза печени до неалкогольного стеатогепатита, фиброза и цирроза. Основную роль в развитии НАЖБП играет избыточное накопление триглицеридов (ТГ) в цитоплазме гепатоцитов, тем не менее другие метаболиты липидов, такие как свободные жирные кислоты, холестерин, фосфолипиды, также могут присутствовать и играть роль в прогрессировании заболевания. НАЖБП рассматривается в рамках печеночного компонента метаболического синдрома (МС) и ассоциирована с абдоминально-висцеральным ожирением, периферической инсулинорезистентностью, артериальной гипертензией и дислипидемией.

Диагноз НАЖБП, как правило, подтверждается на основании визуализирующих методов исследования, для установки стадии заболевания необходимо проведение биопсии печени. Ключевым в современном лечении НАЖБП является снижение массы тела, также применяются различные фармакологические препараты. Целью данного обзора является освещение актуальной информации об эпидемиологии, патогенезе, диагностике и лечении НАЖБП.

## Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени является распространенным состоянием, характеризующимся значительным накоплением липидов в гепатоцитах и стойкими нарушениями в работе ферментных систем печени. Распространенность НАЖБП неуклонно увеличивается из-за эпидемии ожирения во всем мире [1]. Несмотря на то что неалкогольная жировая болезнь развивается у лиц, не употребляющих алкоголь в гепатотоксических дозах, гистологическая картина НАЖБП аналогична гистологической картине при алкогольном поражении печени [2]. НАЖБП включает в себя широкий спектр повреждений печеночной ткани, от стеатогепатоза до стеатогепатита, фиброза и цирроза печени [3]. Неалкогольная жировая болезнь печени в настоящее время признается как причина терминальной стадии болезни печени, повышенного риска развития печеночно-клеточной карциномы, трансплантации печени и смерти [4–6].

## Распространенность и эпидемиология

НАЖБП характеризуется чрезмерным накоплением жира в печени (более чем 5 % гепатоцитов, содержащих видимые внутриклеточные включения триглицеридов) или стеатозом, затрагивающим по крайней мере 5 % объема или веса печени, у пациентов, употребляющих менее 30 г (трех доз) алкоголя в день для мужчин и менее 20 г (двух доз) алкоголя в день для женщин. Одна доза алкоголя (10 г) определяется как один стакан пива (250 мл), один стакан вина (200 мл) или 30 мл крепкого алкоголя [7, 8].

Неалкогольная жировая болезнь печени является наиболее часто встречающейся формой хронических заболеваний печени у взрослых и детей [9, 10]. Тем не менее распространенность неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в общей популяции неизвестна. В зависимости от значения пороговой точки, применяемого для определения верхней границы нормы для

уровней аминотрансфераз, распространенность НАЖБП в США варьируется в диапазоне от 5,4 до 24 %, но эти цифры могут быть занижены, так как использование показателей аминотрансфераз может ограничивать выявляемость стеатоза [11, 12]. Показатели распространенности неалкогольного жирового гепатоза, полученные при оценке гистологической картины в рамках предоперационной или интраоперационной биопсии печени (у лиц, рассматриваемых в качестве доноров для пересадки печени), составляют от 33 до 88 % [13–15]. С высокой долей вероятности можно утверждать, что у 2–8 % детей с НАЖБП впоследствии разовьется цирроз печени [16, 17].

Ожирение является наиболее важным фактором риска развития неалкогольной жировой болезни печени. Распространенность НАЖБП в 4,6 раза больше у лиц с ожирением, и до 74 % больных ожирением имеют жировой гепатоз [18]. Среди пациентов с морбидным ожирением,

прошедших бариатрические операции, 84–96 % страдают НАЖБП, у 2–12 % диагностирован фиброз или цирроз печени [19–22]. Неалкогольная жировая болезнь печени также тесно связана с метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью печеночной и жировой тканей [23]. Тем не менее до 29 % больных без избыточной массы тела, ожирения и других факторов риска могут иметь НАЖБП [24]. Неалкогольная жировая болезнь печени встречается, по крайней мере, в два раза чаще среди лиц, имеющих критерии метаболического синдрома [25]. Признаки метаболического синдрома имеют более 90 % больных с НАЖБП [26]. Сахарным диабетом страдают от 33 до 50 % пациентов с НАЖБП, в то время как инсулинорезистентность встречается у 75 % больных [27].

Другие факторы, влияющие на развитие НАЖБП, включают возраст, пол, расу и национальность [28–30]. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени увеличивается с возрастом как у взрослых, так и у детей [31]. НАЖБП чаще встречается среди мужчин моложе 50 лет. Увеличение заболеваемости НАЖБП наблюдается у женщин старше 50 лет, что, возможно, связано с гормональными изменениями, происходящими после менопаузы [11]. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени варьируется по всему миру, но в некоторых популяциях до половины населения могут иметь НАЖБП. Среди азиатов распространенность НАЖБП, диагностированная с помощью УЗ-исследования, составляет от 5 до 40 % [32].

### Этиология

НАЖБП включает в себя спектр состояний от доброкачественного стеатогепатоза до неалкогольного стеатогепатита, фиброза и цирроза печени [9]. Причины развития неалкогольной жировой болезни печени могут быть разделены на

**Таблица 1.** Причины развития неалкогольной жировой болезни печени

<b>Причины развития НАЖБП</b>	
<b>Приобретенные метаболические нарушения</b>	
Сахарный диабет	
Дислипидемия	
Квасиоркор и маразм	
Ожирение	
Голодание	
<b>Цитотоксические и цитостатические препараты</b>	
L-аспарагиназа	
Азациитидин	
Азасерин	
Блеомицин	
Метотрексат	
Пиромидин	
Тетрациклин	
Другие лекарственные средства и токсины	
Амиодарон	
Дихлорэтилен	
Этионин	
Бромистый этил	
Эстрогены	
Глюкокортикоиды	
Антиретровирусная терапия	
Гидразин	
Гипоглицин	
Оротат	
Сафрол	
Тамоксифен	
<b>Металлы</b>	
Сурьма	
Бариевая соль	
Хромат	
Фосфор	
Редкоземельные металлы	
Соединения таллия	
Соединения урана	
<b>Врожденные метаболические нарушения</b>	
Абеталипопротеинемия	
Семейный гепатостеатоз	
Галактоземия	
Гликогеноз	
Наследственная непереносимость фруктозы	
Гомоцистинурия	
Тирозинемия	
Синдром Вебера-Крисчена	
Болезнь Вильсона-Коновалова	
<b>Хирургические вмешательства</b>	
Билиопанкреатическое шунтирование	
Шунтирование желудка	
Еюноилеальное шунтирование	
Обширная резекция тонкой кишки	
Прочие состояния	
Воспалительные заболевания кишечника	
Парциальная липодистрофия	
Воздействие промышленных нефтепродуктов	
Дивертикулез тощей кишки с избыточным бактериальным ростом	
Тяжелая анемия	
Парентеральное питание	

две основные категории: 1) приобретенные или врожденные метаболические аномалии и 2) токсины и лекарства [26]. Возможные причины НАЖБП приведены в табл. 1.

Ожирение часто связано с НАЖБП: так, степень стеатогепатоза взаимосвязана с индексом массы тела [33, 34]. Также существует значительная корреляция между степенью жирового гепатоза, соотношением окружности талии и бедер и риском метаболического синдрома [35–37]. Кроме того, имеется выраженная зависимость между нарушением толерантности к глюкозе, сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа) и НАЖБП [38]. Сахарный диабет сам по себе может быть независимым предиктором развития цирроза печени, гепатоцеллюлярного рака и НАЖБП [24, 39–41].

### Патогенез

Патогенез НАЖБП полностью описан, тем не менее не выделен единый патогенетический механизм, приводящий к развитию неалкогольной жировой болезни печени [42]. Современные представления о патогенезе НАЖБП позволяют выделить как минимум два этапа ее развития (теория «двух ударов») [43]. Первый «удар» подразумевает чрезмерное поглощение гепатоцитами триглицеридов, нарушение метаболизма свободных жирных кислот на фоне инсулинорезистентности, абдоминального ожирения, приводящего к жировому гепатозу. Второй «удар» заключается в воспалительных изменениях гепатоцитов и некрозе, что у некоторых пациентов ведет к фиброзу и циррозу печени [43].

### Роль оксидативного стресса

Согласно теории оксидативного стресса как важнейшего универсального патогенетического механизма развития НАЖБП, рассматриваются эффекты перекисного окисления липидов (ПОЛ), что объясняет основную часть наблюдаемых при неалко-

гольном стеатогепатите и стеатогепатозе гистологических изменений [44]. Оксидативный стресс играет ключевую роль во втором «ударе», который также включает в себя перекисное окисление липидов в измененных гепатоцитах. Индукция цитохрома CYP2E1 способствует оксидативному стрессу, перекисному окислению липидов [45] и образованию активных форм кислорода в электронно-транспортной сети митохондрий [46]. Более того, иммунные реакции на продукты перекисного окисления липидов могут принимать участие в прогрессировании НАЖБП [47, 48].

### Иммунные и воспалительные реакции при неалкогольном стеатогепатите

Адаптивная и врожденная дисфункция иммунной системы наряду с воспалительными процессами участвует в развитии НАЖБП [49]. Нейтрофилы, купферовские клетки, НК-клетки и дендритные клетки играют важную роль в патогенезе НАСГ. При острых или хронических заболеваниях печени происходит активация купферовских клеток, что приводит к увеличению уровня провоспалительных цитокинов (интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и ИЛ-1b), которые активируют Т-клетки и вызывают апоптоз гепатоцитов [50]. Активация нейтрофилов увеличивает секрецию провоспалительных цитокинов и приводит к оксидативному повреждению клеток печени [51, 52]. НК-клетки имеются в избытке в печеночной ткани и обладают антифиброзным эффектом [53], уменьшение активности НК-клеток может увеличить восприимчивость печени к циррозу среди пациентов, страдающих ожирением. Таким образом, НК-клетки играют важную роль в развитии заболеваний печени, фиброза и вносят свой вклад в формирование НАСГ и НАЖБП [54].

### Эволюция неалкогольной жировой болезни печени

НАЖБП является наиболее распространенным заболеванием печени во всем мире, поражая 20–40 % населения западных стран и 5–40 % населения Азиатско-Тихоокеанского региона [55, 56]. Распространенность НАЖБП, в том числе НАСГ, растет параллельно с ожирением, СД 2 типа и метаболическим синдромом [57]. У части пациентов с НАСГ, как правило, развивается цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома [58]. Ранее проведенные исследования показали, что у 10–29 % пациентов с НАСГ развивается цирроз печени в течение 10 лет, у 4–27 % из этих больных формируется гепатоцеллюлярная карцинома [59]. НАЖБП/НАСГ постепенно становятся основными этиологическими факторами хронических заболеваний печени во всем мире [60].

### Клинические особенности неалкогольной жировой болезни печени

Клиническая картина НАЖБП в большинстве случаев характеризуется бессимптомным течением, поэтому наиболее часто это заболевание выявляют случайно при лабораторно-инструментальном обследовании. Пациенты со стеатозом печени, как правило, не предъявляют жалоб. Симптомы НАСГ неспецифичны — повышенная утомляемость, слабость, ноющая боль в области правого подреберья. Большинство пациентов с НАЖБП остаются недиагностированными [61]. Неалкогольная жировая болезнь печени является диагнозом исключения, поэтому его постановка требует предварительного исключения ряда других заболеваний печени, таких как чрезмерное употребление алкоголя (более 30 г/сут этанола для мужчин и 20 г/сут этанола для женщин), инфекционные гепатиты, злоупотребление наркотическими веществами, аутоиммунные

заболевания печени, гемохроматоз и болезнь Уилсона-Коновалова [62].

Основными факторами риска развития НАЖБП являются ожирение и инсулинорезистентность. В процессе обследования больных НАЖБП часто выявляются составляющие метаболического синдрома: избыточная масса тела, нарушения углеводного обмена, дислипидемия и артериальная гипертензия. Все компоненты метаболического синдрома присутствуют у 30 % пациентов с НАЖБП [62]. Неалкогольная жировая болезнь печени сопряжена с повышенными сердечно-сосудистыми рисками и смертностью [63–65]. Также могут встречаться нарушения сна [66], психические заболевания [62], синдром хронической усталости, болевой синдром [67] и нарушения в системе гемостаза [68].

### Лабораторная диагностика неалкогольной жировой болезни печени

Неалкогольную жировую болезнь печени выявляют случайно при плановом лабораторном обследовании или обследовании по поводу другого заболевания. У 50 % пациентов со стеатогепатозом имеются изменения в биохимическом анализе крови, у больных с НАЖБП эти изменения встречаются в 80 % случаев. Как правило, при НАЖБП активность АЛТ и АСТ не превышает верхнюю границу нормы более чем в 1,5–4 раза. Может наблюдаться повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы, при этом показатели протромбинового времени, билирубина и сывороточного альбумина, как правило, остаются в пределах нормальных значений, за исключением пациентов с циррозом печени, ассоциированным с НАЖБП [69]. У четверти пациентов с НАЖБП могут определяться антинуклеарные антитела (ANA) в низких титрах (менее 1:320) [70]. Сывороточный уровень ферритина повышается у 20–50 % па-



**Рис. 1.** Диффузный жировой гепатоз (компьютерная томограмма без контрастного усиления, аксиальная проекция). Данные адаптированы из Charatcharoenwitthaya et al. [76]



**Рис. 2.** Диффузный жировой гепатоз (компьютерная томограмма с контрастным усилением, аксиальная проекция). Данные адаптированы из Rofsky et al. [75]

циентов НАЖБП и может рассматриваться как маркер поздней стадии заболевания [24, 71]. Гипергликемия и дислипидемия определяется у 30–50 % больных [40]. Изменение лабораторных показателей не имеет достоверной связи с выраженностью гистологической картины стеатоза и фиброза печени [68].

### Инструментальная диагностика неалкогольной жировой болезни печени

В инструментальной диагностике НАЖБП применяются ультразвуковое исследование, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и магнитно-резонансная спектроскопия. Рентгенография

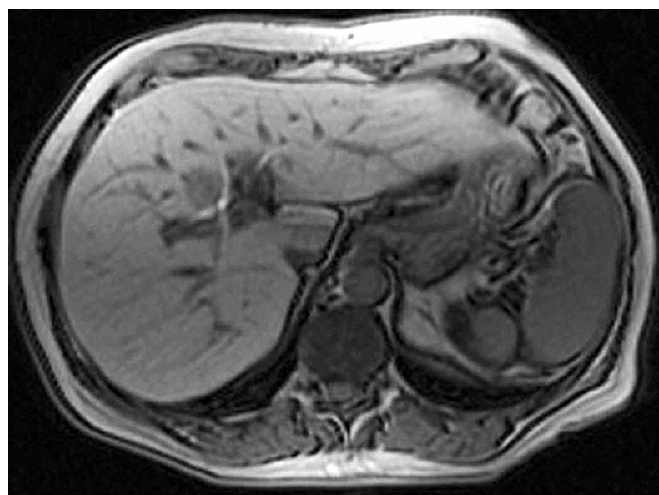
используется крайне редко [74]. КТ широко используется в диагностике НАЖБП у взрослых. Использование ионизирующего излучения исключает его применение у детей [75]. Основным КТ-признаком НАЖБП является снижение рентгенологической плотности печени. На КТ без контрастирования нормальная паренхима печени имеет несколько большую плотность, чем плотность селезенки или крови. Тем не менее с увеличением стеатоза плотность печени становится меньше плотности внутрипеченочных сосудов, имитируя компьютерный снимок, выполненный с контрастным усилением (рис. 1) [76]. Помимо накопления жира, на плотность печени могут влиять такие

факторы, как накопление железа, меди, гликогена, формирование фиброза, отечный синдром или прием амиодарона. Оценка жирового гепатоза, основанная на определении плотности печени на КТ, может оказаться ненадежной, так как компью-

терная томография обладает низкой чувствительностью при незначительном стеатозе. Чувствительность КТ без контрастного усиления при умеренном/выраженном стеатозе (> 30 % по данным гистологической картины) варьируется от 73–100 % до 95–100 % соответственно [75].

При проведении КТ с контрастным усилением на плотность печени и селезенки существенно влияет целый ряд факторов, таких как контрастное вещество, содержащее йод, время экспозиции, тип контраста, доза, скорость введения. Тем не менее были предложены критерии для диагностики стеатогепатоза при проведении компьютерной томографии с контрастированием, в том числе разница в плотности печени и селезенки по крайней мере в 20 HU от 80 до 100 сек или по крайней мере 18,5 HU от 100 до 120 сек после введения внутривенного контраста (рис. 2).

Чувствительность и специфичность этих различий в плотности варьируются в диапазоне от 54 до 93 % и 87 до 93 % соответственно. В конечном счете количественные критерии для диагностики стеатогепатоза на основании КТ с контрастированием зависят от протокола исследования и имеют значительное совпадение между плотностью нормальной и измененной печени, тем самым



**Рис. 3.** Диффузное увеличение «яркости» печени (T1-взвешенный МРТ снимок). Данные адаптированы из Mazhar et al. [74]

ограничивая их клиническое применение [75].

Магнитно-резонансная томография является более чувствительным методом, чем КТ, в диагностике стеатоза печени. МРТ позволяет оценить качественное и количественное содержание жировой ткани (рис. 3) [74]. При этом МР-спектроскопия способна не только визуализировать характер стеатоза, но также выявить степень фиброза печеночной ткани [13, 78].

Трансабдоминальное УЗИ является наиболее распространенным методом диагностики стеатогепатоза в связи с его доступностью, неинвазивностью и низкой стоимостью [76]. УЗИ-признаками НАЖБП являются: гиперэхогенность печени по сравнению с эхогенностью правой почки и селезенки (диффузное увеличение «яркости» печеночной паренхимы). Локальное отложение жира проявляется как гиперэхогенные участки на фоне нормальной ткани печени, в то время как участки печени без жировых отложений представлены гипоэхогенными зонами на фоне гиперэхогенной паренхимы [73]. Другими УЗИ-признаками жирового гепатоза являются нечеткость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхо-сигнала, потеря четкости диафрагмы и гепатомегалия [79].

Метод ультразвукового исследования имеет ряд ограничений в диагностике диффузного и очагового жирового гепатоза. Недостатками метода являются зависимость от квалификации специалиста, проводящего исследование, невоспроизводимость метода, зависимость от содержания газов в кишечнике и особенностей строения тела пациента. Последний фактор особенно актуален, учитывая преобладание пациентов с ожирением среди больных НАЖБП. Аналогично компьютерной томографии, УЗИ не является количественным методом оценки жировой ткани и не в состоянии отличить стеатоз от фиброза

или начального цирроза печени. УЗИ имеет низкую чувствительность и специфичность при небольшом содержании жира в печени [75].

Транзиентная эластография — относительно новый неинвазивный, перспективный метод, позволяющий оценить наличие и степень выраженности фиброза печени [80], тем не менее абдоминальное ожирение может снижать ценность данного метода исследования в популяции пациентов с НАСГ [81].

Сцинтиграфия с ксеноном-133 ( $^{133}\text{Xe}$ ), применявшаяся в 1980-х и 1990-х гг., в настоящее время не используется для диагностики заболеваний печени [82].

### Гистологическая картина неалкогольной жировой болезни печени

Гистологическая картина при НАЖБП аналогична картине при алкогольной болезни и включает стеатогепатит, стеатоз и фиброз разной степени выраженности, вплоть до цирроза. Стеатоз преимущественно носит макровезикулярный характер и, как правило, распределяется диффузно по всей печени, хотя в ряде случаев может наблюдаться микровезикулярный стеатоз и стеатоз в зоне 3. Встречается мягкая нейтрофильная, лимфоцитарная или смешанная воспалительная инфильтрация [69]. Гистологическая картина НАСГ идентична картине алкогольного гепатита [83].

Данные литературы указывают, что при НАЖБП у детей и взрослых присутствуют аналогичные факторы и маркеры воспаления [84–86]. Тем не менее при неалкогольной жировой болезни печени в педиатрии наблюдаются следующие отличия:

- 1) большая выраженность стеатоза;
- 2) отсутствие баллонной дистрофии или телец Меллори;
- 3) менее выраженное очаговое воспаление;

4) отсутствие или небольшое количество полиморфноядерных лейкоцитов;

5) более выраженные воспалительные изменения портального тракта и фиброз [87].

У детей существенно реже встречается цирроз печени [88].

### Диагноз и дифференциальный диагноз

Диагноз НАЖБП ставится на основании данных клинической картины и лабораторно-инструментального исследования. В случае подтверждения жирового гепатоза при проведении инструментального обследования перед врачом встает задача о выяснении этиологии данного заболевания. Среди пациентов с высокими значениями печеночных трансаминаз в сыворотке крови этиология жирового гепатоза обычно устанавливается на основании тщательно собранного анамнеза (прием лекарственных препаратов, наличие факторов риска вирусных гепатитов, употребление алкоголя и/или наркотических веществ, выяснение сопутствующих заболеваний), лабораторных исследований (оценка вирусных гепатитов, оценка содержания железа, маркеров аутоиммунных заболеваний, уровня церулоплазмينا и  $\alpha_1$ -антитрипсина), дополнительных инструментальных исследований и в некоторых случаях — биопсии печени [91, 92].

Алкогольная болезнь печени включает в себя ряд изменений, вызванных употреблением гепатотоксических доз алкоголя (алкогольный гепатит, жировую болезнь печени и цирроз печени). Практически у всех больных, злоупотребляющих алкоголем, формируется жировая болезнь печени, у 10–35 % больных развивается алкогольный гепатит и у 8–20 % пациентов наблюдается цирроз печени [93]. У лиц, признающих умеренное употребление алкоголя, дифференциальная диагностика неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени крайне затруднена, так как дан-

Степень	1 (мягкий НАСГ)	2 (умеренный НАСГ)	3 (тяжелый НАСГ)
<b>Стеатоз</b>	≤ 33–66 %, крупнокапельный	> 33–66 %, смешанный	> 66 %, 3 зона, панацинарно, смешанный
<b>Баллонная дистрофия</b>	Минимальная, в 3 зоне	Умеренная, в 3 зоне	Доминирует в 3 зоне
<b>Лобулярное воспаление</b>	Рассеянная или минимальная инфильтрация полиморфно-ядерными лейкоцитами (ПЯЛ) и мононуклеарами	Умеренная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами	Выраженная рассеянная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами
<b>Портальное воспаление</b>	Отсутствует или минимальное	Мягкое или умеренное	Мягкое или умеренное

ные лабораторных и инструментальных исследований, так же как и гистологическая картина при этих заболеваниях, идентичны. К сожалению, нет данных, позволяющих определить точные пороговые значения доз алкоголя, способных вызвать жировой гепатоз. Исторически сложилось так, что ежедневное употребление алкоголя более 30 г у мужчин и более 20 г у женщин рассматривается как чрезмерное и является поводом для постановки диагноза алкогольной жировой болезни печени [94]. При алкогольной жировой болезни в образцах, взятых при биопсии, имеется большее количество гиалиновых и ацидофильных телец Меллори, хотя эти различия не настолько надежны, чтобы служить основой для дифференциального диагноза [74].

Поскольку результаты инструментальных исследований практически идентичны при жировом гепатозе различной этиологии, дифференциальный диагноз в основном проводится на основании данных анамнеза, клинической картины и результатах лабораторных исследований [95]. Определенные трудности при проведении инструментальной диагностики создают очаговые отложения жира или очаговые участки, свободные от жировых накоплений, имитирующие абсцессы печени, доброкачественные новообразования, метастазы в печень или рак. Для очаговых жировых отложений характерна локализация в типичных местах в форме клина, отсутствие масс-эффекта и смещения сосудов. В сомнительных случаях целесообразно проведение МРТ [74].

Степень активности	Стеатоз
0	< 5 %
1	5–33 %
2	> 33–66 %
3	> 66 %
<b>Лобулярное воспаление</b>	
1	< 2 участков
2	2–4 участка
3	> 4 участков
<b>Баллонная дистрофия</b>	
1	Мало
2	Много

Некоторые лекарственные препараты могут вызывать стеатогепатит *de novo* (например, амиодарон, пергексилаина малеат), другие могут усугубить имеющийся НАСГ (тамоксифен, кортикостероиды, эстрогены, диэтилstilбестрол) [96]. Оксалиплатин и иринотекан, вводимые в качестве предоперационной химиотерапии перед хирургической резекцией метастазов печени, вызывают развитие стеатогепатита [97, 98]. Другими состояниями, способными привести к жировому гепатозу, являются шунтирующие бариатрические операции (чаще при наложении илеоюнонального анастомоза), инфуцирование вирусом иммунодефицита человека с липодистрофиями и парентеральное питание [3].

### Степени неалкогольной жировой болезни печени

Оценка степени стеатоза печени и гистологической активности была опубликована Брант и соавт. в 1999 г. (табл. 2) [99].

Позже схема была адаптирована для оценки степени выраженности неалкогольной жировой болезни печени (табл. 3) [9].

### Лечение неалкогольной жировой болезни печени

На сегодняшний день не существует клинических рекомендаций и лекарственных средств, одобренных для лечения неалкогольной жировой болезни печени. Исторически сложилось так, что основным в лечении НАЖБП является исключение воздействия гепатотоксических лекарственных средств, снижение массы тела, нормализация показателей углеводного и липидного обмена. Большинство мероприятий направлены на нивелирование факторов риска неалкогольного стеатогепатита, а именно ожирения и инсулинорезистентности. При этом главная роль отводится изменению образа жизни, рациональному питанию и увеличению физической активности.

### Снижение массы тела

Согласно рекомендациям Национального института сердца, легких и крови, ограничения в суточном рационе с целью снижения массы тела должны составлять 500–1000 ккал в день и сопровождаться увеличением физической активности [101]. Пациентам с ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup> или с ИМТ более 27 кг/м<sup>2</sup> и другими факторами риска можно рекомендовать фармакологическую терапию орлистатом или сибутрамином, так как эти препараты могут положительно влиять на течение НАЖБП [99]. Некоторые бариатрические операции (например, вертикальная гастропластика, проксимальное шунтирование желудка) безопасны у пациентов с НАЖБ [102]. Более того, после оперативного лечения тяжесть стеатоза и фиброза печени регрессирует по мере стабилизации массы тела [103].

## Медикаментозное лечение неалкогольной жировой болезни печени

Многие лекарственные препараты используются для лечения НАЖБ в рамках клинических исследований и лечебной практике, тем не менее ни один препарат на настоящий момент не был одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) для терапии неалкогольной жировой болезни печени [61].

### Витамин E

Витамин E — мощный антиоксидант, недорогостоящий препарат, применялся для лечения НАЖБП во многих клинических исследованиях у взрослых и детей с различными результатами. В целом витамин E хорошо переносится, и большинство исследований продемонстрировали некоторые улучшения в ультразвуковой картине печени, уровне печеночных аминотрансфераз и гистологической картине [97, 104, 105].

### Гиполипидемические препараты

В нескольких небольших работах оценивалась эффективность гиполипидемических препаратов для лечения НАЖБП с неоднозначными результатами. В одном контролируемом исследовании на фоне терапии гемфиброзилом наблюдалось улучшение лабораторных показателей у 74 % больных НАЖБП по сравнению с 30 % пациентов, не получавших терапии. Гистологическая картина не оценивалась. В настоящий момент гиполипидемические препараты не используются для лечения НАСГ [106].

### Инсулиносенситайзеры

Так как инсулинорезистентность является главным патогенетическим звеном в развитии НАЖБП, логичным представляется применение лекарственных средств, повышающих чувствительность клеток к инсулину (инсулиносенситайзеров). К этому классу препаратов относятся

метформин и тиазолидиндионы. Метформин улучшает чувствительность тканей печени к инсулину, снижает глюконеогенез и синтез липидов в печени. В исследованиях на мышах линии ob/ob метформин уменьшал гепатомегалию и стеатогепатоз [107], но при назначении метформина пациентам с НАЖБП, несмотря на улучшение показателей АЛТ и уменьшение размеров печени, принципиальных изменений в гистологической картине не наблюдалось [108–110].

### Урсодезоксихолевая кислота

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) представляет собой гидрофильную желчную кислоту, которой приписываются гепатопротекторные свойства. В одном исследовании было продемонстрировано, что УДХК улучшает показатели печеночных ферментов и снижает жировой гепатоз. Тем не менее оптимальные дозы и долгосрочные результаты терапии УДХК — это вопрос, который требует дальнейшего изучения [111].

### Таурин

Предполагается, что таурин действует как липотропный фактор, улучшая мобилизацию жира в печени. В ряде неконтролируемых исследований у 10 детей, получавших таурин, наблюдалось исчезновение жирового гепатоза при проведении инструментальных исследований [112].

### Бетаин

Бетаин относится к гепатопротекторным средствам. В работе, в которой 10 человек получали бетаин в течение одного года, было продемонстрировано улучшение гистологической картины и показателей печеночных аминотрансфераз [113, 114]. В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании бетаина у пациентов с НАЖБП было показано уменьшение выраженности жирового гепатоза [114].

### Пентоксифиллин

Пентоксифиллин является антагонистом ФНО- $\alpha$ . В двух небольших пилотных исследованиях отмечалось улучшение сывороточного уровня АЛТ на фоне нескольких месяцев лечения пентоксифиллином в дозе 400 мг три раза в день. Несмотря на то что в одном исследовании препарат хорошо переносился, в другой работе 9 из 20 больных выбыли из исследования из-за побочных эффектов (в основном тошноты) [115, 116].

### Лозартан

Ангиотензин II принимает участие в активации звездчатых клеток печени и производстве клеточного матрикса [117]. В небольшом пилотном исследовании на фоне терапии лозартаном наблюдалось улучшение показателей АЛТ [118].

## Хирургическое лечение

Современные методы хирургического лечения ожирения включают в себя вертикальную гастропластику, бандажирование желудка, шунтирование желудка с гастроеюноанастомозом по Ру и различные модификации билиопанкреатического шунтирования. По данным метаанализа, бариатрические операции сопровождаются значительным улучшением гистологической картины стеатоза, стеатогепатита и фиброза печени, при этом более чем у 50 % пациентов наблюдается исчезновение признаков жировой болезни печени. В наблюдательных исследованиях не было получено связи между улучшениями в гистологической картине и процентом снижения массы тела [119].

Как и при других причинах цирроза, трансплантация печени является оптимальным методом лечения для пациентов с терминальной стадией заболевания на фоне жировой болезни [120]. Исход трансплантации печени у этих пациентов, как правило, хороший, хотя НАЖБП может повторно развиваться в пересаженной печени [121, 122].

**Литература**

1. Sonsuz A, Basaranoglu M, Ozbay G. Relationship between aminotransferase levels and histopathological findings in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1370–1371 [PMID: 10811364 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.020.46.x].
2. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Non-alcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 434–438 [PMID: 7382552].
3. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease // *N Engl J Med* 2002; 346: 1221–1231 [PMID: 11961152 DOI: 10.1056/NEJMra011775].
4. Charlton MR, Kondo M, Roberts SK, Steers JL, Krom RA, Wiesner RH. Liver transplantation for cryptogenic cirrhosis // *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 359–364 [PMID: 9346764 DOI: 10.1002/lt.500030402].
5. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease // *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 255–262 [PMID: 11873108 DOI: 10.1097/00004836-200203000-00013].
6. Sass DA, Chang P, Chopra KB. Nonalcoholic fatty liver disease: a clinical review // *Dig Dis Sci* 2005; 50: 171–180 [PMID: 15712657 DOI: 10.1007/s10620-005-1267-z].
7. McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis // *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 Suppl 1: S17–S29 [PMID: 16540762].
8. Serfaty L, Lemoine M. Definition and natural history of metabolic steatosis: clinical aspects of NAFLD, NASH and cirrhosis // *Diabetes Metab* 2008; 34: 634–637 [PMID: 19195623 DOI: 10.1016/S1262-3636(08)74597-X].
9. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology* 2005; 41: 1313–1321 [PMID: 15915461 DOI: 10.1002/hep.20701].
10. Patton HM, Sirlin C, Behling C, Middleton M, Schwimmer JB, Lavine JE. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: a critical appraisal of current data and implications for future research // *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43: 413–427 [PMID: 17033514 DOI: 10.1097/01.mpg.0000239995.58388.56].
11. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology* 2002; 122: 1649–1657 [PMID: 12016429 DOI: 10.1053/gast.2002.33573].
12. Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults // *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 Suppl 1: S5–10 [PMID: 16540768].
13. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, Nuremberg P, Horton JD, Cohen JC, Grundy SM, Hobbs HH. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity // *Hepatology* 2004; 40: 1387–1395 [PMID: 15565570 DOI: 10.1002/hep.20466].
14. Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation // *Liver Transpl* 2002; 8: 1114–1122 [PMID: 12474149 DOI: 10.1053/jlts.2002.36740].
15. Soejima Y, Shimada M, Suehiro T, Kishikawa K, Yoshizumi T, Hashimoto K, Minagawa R, Hiroshige S, Terashi T, Ninomiya M, Shiotani S, Harada N, Sugimachi K. Use of steatotic graft in living-donor liver transplantation // *Transplantation* 2003; 76: 344–348 [PMID: 12883190 DOI: 10.1097/01.TP.0000071205.52835.A4].
16. Schwimmer JB, Deutsch R, Kahen T, Lavine JE, Stanley C, Behling C. Prevalence of fatty liver in children and adolescents // *Pediatrics* 2006; 118: 1388–1393 [PMID: 17015527 DOI: 10.1542/peds.2006-1212].
17. Dunn W, Schwimmer JB. The obesity epidemic and nonalcoholic fatty liver disease in children // *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 67–72 [PMID: 18417045 DOI: 10.1007/s11894-008-0011-1].
18. Angulo P, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease // *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl: S186–S190 [PMID: 12000605].
19. Crespo J, Fernandez-Gil P, Hernandez-Guerra M, Cayon A, Mayorga M, Dominguez-Diez A, Fernandez-Escalante JC, Pons-Romero F. Are there predictive factors of severe liver fibrosis in morbidly obese patients with non-alcoholic steatohepatitis? // *Obes Surg* 2001; 11: 254–257 [PMID: 11433896 DOI: 10.1381/0960892.01321336548].
20. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Non-alcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese // *Gastroenterology* 2001; 121: 91–100 [PMID: 11438497 DOI: 10.1053/gast.2001.25540].
21. Beymer C, Kowdley KV, Larson A, Edmonson P, Dellinger EP, Flum DR. Prevalence and predictors of asymptomatic liver disease in patients undergoing gastric bypass surgery // *Arch Surg* 2003; 138: 1240–1244 [PMID: 14609874 DOI: 10.1001/archsurg.138.11.1240].
22. Gholam PM, Kotler DP, Flancbaum LJ. Liver pathology in morbidly obese patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass surgery // *Obes Surg* 2002; 12: 49–51 [PMID: 11868297 DOI: 10.1381/096089202321144577].
23. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, Ponti V, Pagano G, Ferrannini E, Rizzetto M. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms // *Diabetologia* 2005; 48: 634–642 [PMID: 15747110 DOI: 10.1007/s00125-005-1682-x].
24. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology* 1999; 30: 1356–1362 [PMID: 10573511 DOI: 10.1002/hep.510300604].
25. Liangpunsakul S, Chalasani N. Unexplained elevations in alanine aminotransferase in individuals with the metabolic syndrome: results from the third National Health and Nutrition Survey (NHANES III) // *Am J Med Sci* 2005; 329: 111–116 [PMID: 15767815 DOI: 10.1097/0000441-200503000-00001].
26. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, Melchionda N, Rizzetto M. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome // *Hepatology* 2003; 37: 917–923 [PMID: 12668987 DOI: 10.1053/jhep.2003.50161].
27. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Non-alcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity // *Gastroenterology* 1999; 116: 1413–1419 [PMID: 10348825].
28. Schwimmer JB. Definitive diagnosis and assessment of risk for nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents // *Semin Liver Dis* 2007; 27: 312–318 [PMID: 17682977 DOI: 10.1055/s-2007-985075].
29. Ruhl CE, Everhart JE. Relation of elevated serum alanine aminotransferase activity with iron and antioxidant levels in the United States // *Gastroenterology* 2003; 124: 1821–9 [DOI: 10.1016/S0016-5085(03)00395-0].
30. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States // *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 960–967 [PMID: 12809815 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07486.x].
31. Fan JG, Zhu J, Li XJ, Chen L, Li L, Dai F, Li F, Chen SY. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China // *J Hepatol* 2005; 43: 508–514 [PMID: 16006003 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.02.042].
32. Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, Sollano JD, Chen PJ, Goh KL; Asia-Pacific Working Party on NAFLD. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? // *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 788–793 [PMID: 17565631 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05042.x].
33. Moretto M, Kupski C, Mottin CC, Repetto G, Garcia Toneto M, Rizzolli J, Berleze D, de Souza Brito CL, Casagrande D, Colossi F. Hepatic steatosis in patients undergoing bariatric sur-



- gery and its relationship to body mass index and co-morbidities // *Obes Surg* 2003; 13: 622–624 [PMID: 12940291 DOI: 10.1381/096089203322190853].
34. Hsiao PJ, Kuo KK, Shin SJ, Yang YH, Lin WY, Yang JF, Chiu CC, Chuang WL, Tsai TR, Yu ML. Significant correlations between severe fatty liver and risk factors for metabolic syndrome // *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2118–2123 [PMID: 18031368 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2006.04698.x].
  35. Stranges S, Dorn JM, Muti P, Freudenheim JL, Farinaro E, Russell M, Nochajski TH, Trevisan M. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: a population-based study // *Hepatology* 2004; 39: 754–763 [PMID: 14999694 DOI: 10.1002/hep.20149].
  36. Church TS, Kuk JL, Ross R, Priest EL, Biloft E, Blair SN. Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology* 2006; 130: 2023–2030 [PMID: 16762625 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.019].
  37. Cheung O, Kapoor A, Puri P, Sistrun S, Luketic VA, Sargeant CC, Contos MJ, Shiffman ML, Stravitz RT, Sterling RK, Sanyal AJ. The impact of fat distribution on the severity of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome // *Hepatology* 2007; 46: 1091–1100 [PMID: 17610277 DOI: 10.1002/hep.21803].
  38. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients // *Diabetes Care* 2007; 30: 1212–1218 [PMID: 17277038 DOI: 10.2337/dc06-2247].
  39. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology* 2004; 126: 460–468 [PMID: 14762783 DOI: 10.1053/j.gastro.2003.10.065].
  40. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, Sterling RK, Shiffman ML, Stravitz RT, Sanyal AJ. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values // *Hepatology* 2003; 37: 1286–1292 [PMID: 12774006 DOI: 10.1053/jhep.2003.50229].
  41. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study // *Gut* 2005; 54: 533–539 [PMID: 15753540 DOI: 10.1136/gut.2004.052167].
  42. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? // *Gastroenterology* 1998; 114: 842–845 [PMID: 9547102 DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70599-2].
  43. Papandreou D, Rousso I, Mavromichalis I. Update on non-alcoholic fatty liver disease in children // *Clin Nutr* 2007; 26: 409–415 [PMID: 17449148 DOI: 10.1016/j.clnu.2007.02.002].
  44. Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM. Role of oxidative stress in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // *Free Radic Biol Med* 2012; 52: 59–69 [PMID: 22064361 DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.003].
  45. Chitturi S, Farrell GC. Etiopathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // *Semin Liver Dis* 2001; 21: 27–41 [PMID: 11296694 DOI: 10.1055/s-2001-12927].
  46. Pessayre D, Fromenty B. NASH: a mitochondrial disease // *J Hepatol* 2005; 42: 928–940 [PMID: 15885365 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.03.004].
  47. Le TH, Caldwell SH, Redick JA, Sheppard BL, Davis CA, Arseneau KO, Iezzoni JC, Hespeneide EE, Al-Osaimi A, Peterson TC. The zonal distribution of megamitochondria with crystalline inclusions in non-alcoholic steatohepatitis // *Hepatology* 2004; 39: 1423–1429 [PMID: 15122772 DOI: 10.1002/hep.20202].
  48. Albano E, Mottaran E, Vidali M, Reale E, Sakseña S, Occhino G, Burt AD, Day CP. Immune response towards lipid peroxidation products as a predictor of progression of non-alcoholic fatty liver disease to advanced fibrosis // *Gut* 2005; 54: 987–993 [PMID: 15951547 DOI: 10.1136/gut.2004.057968].
  49. Ganz M, Szabo G. Immune and inflammatory pathways in NASH // *Hepatol Int* 2013; 7: 771–781 [PMID: 24587847 DOI: 10.1007/s12072-013-9468-6].
  50. Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease // *Liver Int* 2006; 26: 1175–1186 [PMID: 17105582 DOI: 10.1111/j.1478-3231.2006.01342.x].
  51. Nijhuis J, Rensen SS, Slaats Y, van Dielen FM, Buurman WA, Greve JW. Neutrophil activation in morbid obesity, chronic activation of acute inflammation // *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 2014–2018 [PMID: 19390527 DOI: 10.1038/oby.2009.113].
  52. Rensen SS, Slaats Y, Nijhuis J, Jans A, Bieghs V, Driessen A, Malle E, Greve JW, Buurman WA. Increased hepatic myeloperoxidase activity in obese subjects with nonalcoholic steatohepatitis // *Am J Pathol* 2009; 175: 1473–1482 [PMID: 19729473 DOI: 10.2353/ajpath.2009.080999].
  53. Radaeva S, Sun R, Jaruga B, Nguyen VT, Tian Z, Gao B. Natural killer cells ameliorate liver fibrosis by killing activated stellate cells in NKG2D-dependent and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-dependent manners // *Gastroenterology* 2006; 130: 435–452 [PMID: 16472598 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.10.055].
  54. Csak T, Dolganiuc A, Kodys K, Nath B, Petrasek J, Bala S, Lippai D, Szabo G. Mitochondrial antiviral signaling protein defect links impaired antiviral response and liver injury in steatohepatitis in mice // *Hepatology* 2011; 53: 1917–1931 [PMID: 21425308 DOI: 10.1002/hep.24301].
  55. Farrell GC. Non-alcoholic steatohepatitis: what is it, and why is it important in the Asia-Pacific region? // *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 124–138 [PMID: 12542595 DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.02989.x].
  56. Chitturi S, Farrell GC, George J. Non-alcoholic steatohepatitis in the Asia-Pacific region: future shock? // *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 368–374 [PMID: 15012772 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2003.03252.x].
  57. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection // *Hepatology* 2010; 51: 1820–1832 [PMID: 20432259 DOI: 10.1002/hep.23594].
  58. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights // *Science* 2011; 332: 1519–1523 [PMID: 21700865 DOI: 10.1126/science.1204265].
  59. Hsu CS, Kao JH. Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging liver disease in Taiwan // *J Formos Med Assoc* 2012; 111: 527–535 [PMID: 23089687 DOI: 10.1016/j.jfma.2012.07.002].
  60. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of nonalcoholic steatohepatitis // *Clin Liver Dis* 2009; 13: 511–531 [PMID: 19818302 DOI: 10.1016/j.cld.2009.07.005].
  61. Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ. Zakim & Boyer’s *Hepatology: A Textbook of Liver Disease*. In: Puri P, Sanyal AJ. *Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. Saunders: an imprint of Elsevier Inc, 2012: 941–968.
  62. Gariani K, Philippe J, Jornayvaz FR. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: from bench to bedside // *Diabetes Metab* 2013; 39: 16–26 [PMID: 23266468 DOI: 10.1016/j.diabet.2012.11.002].
  63. Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D’Agostino RB, Haffner SM. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study // *Diabetes* 2005; 54: 3140–3147 [PMID: 16249437 DOI: 10.2337/diabetes.54.11.3140].
  64. Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D’Agostino RB, Kempf J, Zinman B, Haffner SM. Insulin resistance atherosclerosis study. Elevations in markers of liver injury and risk of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study // *Diabetes* 2004; 53: 2623–2632 [PMID: 15448093 DOI: 10.2337/diabetes.53.10.2623].
  65. Stranges S, Trevisan M, Dorn JM, Dmochowski J, Donahue RP. Body fat distribution, liver

- enzymes, and risk of hypertension: evidence from the Western New York Study // *Hypertension* 2005; 46: 1186–1193 [PMID: 16203871 DOI: 10.1161/01.HYP.0000185688.81320.4d].
66. Tanne F, Gagnadoux F, Chazouilleres O, Fleury B, Wendum D, Lasnier E, Lebeau B, Poupon R, Serfaty L. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea // *Hepatology* 2005; 41: 1290–1296 [PMID: 15915459 DOI: 10.1002/hep.20725].
  67. Ramesh S, Sanyal AJ. Evaluation and management of nonalcoholic steatohepatitis // *J Hepatol* 2005; 42 Suppl: S2–12 [PMID: 15777569].
  68. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome // *Hepatology* 2002; 35: 373–379 [PMID: 11826411 DOI: 10.1053/jhep.2002.30692].
  69. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. In: Reid AE. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Saunders: an imprint of Elsevier Inc, 2010: 1401–1411.
  70. Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with nonalcoholic Fatty liver disease // *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1316–1320 [PMID: 15233671 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30444.x].
  71. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, Massarenti P, Piga A, Marchesini G, Rizzetto M. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver // *Hepatology* 2004; 39: 179–187 [PMID: 14752836 DOI: 10.1002/hep.20023].
  72. Karcaaltincaba M, Akhan O. Imaging of hepatic steatosis and fatty sparing // *Eur J Radiol* 2007; 61: 33–43 [PMID: 17118603 DOI: 10.1016/j.ejrad.2006.11.005].
  73. Hamer OW, Aguirre DA, Casola G, Lavine JE, Woenckhaus M, Sirlin CB. Fatty liver: imaging patterns and pitfalls // *Radiographics* 2006; 26: 1637–1653 [PMID: 17102041 DOI: 10.1148/rg.266065004].
  74. Mazhar SM, Patton HM, Scuderi RT, Yokoo T, Fari CS, Sirlin CB. Fatty Liver Disease. In: Sahani DV, Samir AE. Abdominal Imaging. Saunders: an imprint of Elsevier Inc, 2011: 595–606.
  75. Rofsky NM, Fleishaker H. CT and MRI of diffuse liver disease // *Semin Ultrasound CT MR* 1995; 16: 16–33 [PMID: 7718279 DOI: 10.1016/0887-2171(95)90012-8].
  76. Charatcharoenwithaya P, Lindor KD. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis // *Clin Liver Dis* 2007; 11: 37–54, viii [PMID: 17544971 DOI: 10.1016/j.cld.2007.02.014].
  77. Thomas EL, Hamilton G, Patel N, O'Dwyer R, Dore CJ, Goldin RD, Bell JD, Taylor-Robinson SD. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study // *Gut* 2005; 54: 122–127 [PMID: 15591516 DOI: 10.1136/gut.2003.036566].
  78. Elias J, Altun E, Zacks S, Armao DM, Woosley JT, Semelka RC. MRI findings in nonalcoholic steatohepatitis: correlation with histopathology and clinical staging // *Magn Reson Imaging* 2009; 27: 976–987 [PMID: 19356874 DOI: 10.1016/j.mri.2009.02.002].
  79. Yokoo T, Bydder M, Hamilton G. Hepatic fat quantification by low flip-angle multi-echo gradient-echo MR imaging: a clinical study with validation with MR spectroscopy. Presented before the annual meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Canada: Toronto, 2008: 706.
  80. Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, Choi PC, Kowo M, Chan AW, Merrouche W, Sung JJ, de Ledingham V. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology* 2010; 51: 454–462 [PMID: 20101745 DOI: 10.1002/hep.23312].
  81. Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, Couzigou P, de Ledingham V. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations // *Hepatology* 2010; 51: 828–835 [PMID: 20063276].
  82. Lall CG, Aisen AM, Bansal N, Sandrasegaran K. Nonalcoholic fatty liver disease // *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: 993–1002 [PMID: 18356447 DOI: 10.2214/AJR.07.2052].
  83. Cortez-Pinto H, Baptista A, Camilo ME, De Moura MC. Nonalcoholic steatohepatitis — a long-term follow-up study: comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients // *Dig Dis Sci* 2003; 48: 1909–1913 [PMID: 14627331 DOI: 10.1023/A:1026152415917].
  84. Boden G. Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver // *Curr Diab Rep* 2006; 6: 177–181 [PMID: 16898568 DOI: 10.1007/s11892-006-0031-x].
  85. Barshop NJ, Francis CS, Schwimmer JB, Lavine JE. Nonalcoholic fatty liver disease as a comorbidity of childhood obesity // *Ped Health* 2009; 3: 271–281 [PMID: 20556232 DOI: 10.2217/phe.09.21].
  86. Roberts EA. Non-alcoholic steatohepatitis in children // *Clin Liver Dis* 2007; 11: 155–172, x [PMID: 17544977 DOI: 10.1016/j.cld.2007.02.008].
  87. Carter-Kent C, Yerian LM, Brunt EM, Angulo P, Kohli R, Ling SC, Xanthakos SA, Whitington PF, Charatcharoenwithaya P, Yap J, Lopez R, McCullough AJ, Feldstein AE. Nonalcoholic steatohepatitis in children: a multicenter clinicopathological study // *Hepatology* 2009; 50: 1113–1120 [PMID: 19637190 DOI: 10.1002/hep.23133].
  88. Ozturk Y, Soylu OB. Fatty liver in childhood // *World J Hepatol* 2014; 6: 33–40 [PMID: 24653792].
  89. Schwenger KJ, Allard JP. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease // *World J Gastroenterol* 2014; 20: 1712–1723 [PMID: 24587650 DOI: 10.3748/wjg.v20.i7.1712].
  90. Cotler SJ, Kanji K, Keshavarzian A, Jensen DM, Jakate S. Prevalence and significance of autoantibodies in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 801–804 [PMID: 15365409 DOI: 10.1097/01.mcg.0000139072.38580.a0].
  91. Itai Y, Saida Y. Pitfalls in liver imaging // *Eur Radiol* 2002; 12: 1162–1174 [PMID: 11976863 DOI: 10.1007/s00330-001-1178-0].
  92. Rinella ME, McCarthy R, Thakrar K, Finn JP, Rao SM, Koffron AJ, Abecassis M, Blei AT. Dual-echo, chemical shift gradientecho magnetic resonance imaging to quantify hepatic steatosis: Implications for living liver donation // *Liver Transpl* 2003; 9: 851–856 [PMID: 12884199 DOI: 10.1053/jlts.2003.50153].
  93. Pilleul F, Chave G, Dumortier J, Scoazec JY, Valette PJ. Fatty infiltration of the liver. Detection and grading using dual T1 gradient echo sequences on clinical MR system // *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 1143–1147 [PMID: 16505760 DOI: 10.1016/S0399-8320(05)82179-7].
  94. Leibel WK. Epidemiology of alcoholic liver disease // *Prog Liver Dis* 1976; 5: 494–515 [PMID: 775553].
  95. Kawamori Y, Matsui O, Takahashi S, Kadoya M, Takashima T, Miyayama S. Focal hepatic fatty infiltration in the posterior edge of the medial segment associated with aberrant gastric venous drainage: CT, US, and MR findings // *J Comput Assist Tomogr* 1996; 20: 356–359 [PMID: 8626889 DOI: 10.1097/00004728-199605000-00004].
  96. Patton HM, Patel K, Behling C, Bylund D, Blatt LM, Vallee M, Heaton S, Conrad A, Pockros PJ, McHutchison JG. The impact of steatosis on disease progression and early and sustained treatment response in chronic hepatitis C patients // *J Hepatol* 2004; 40: 484–490 [PMID: 15123364 DOI: 10.1016/j.jhep.2003.11.004].
  97. Hasegawa T, Yoneda M, Nakamura K, Makino I, Terano A. Plasma transforming growth factor-beta1 level and efficacy of alpha-tocopherol in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study // *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1667–1672 [PMID: 11564008 DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.01083.x].

98. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases // *J Am Coll Surg* 2005; 200: 845–853 [PMID: 15922194 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.01.024].
99. 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: 2467–2474 [PMID: 10484010 DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.013.77.x].
100. Niskanen L, Uusitupa M, Sarlund H, Siitonen O, Paljarvi L, Laakso M. The effects of weight loss on insulin sensitivity, skeletal muscle composition and capillary density in obese non-diabetic subjects // *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20: 154–160 [PMID: 8646252].
101. Executive summary of the clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults // *Arch Intern Med* 1998; 158: 1855–1867 [PMID: 9759681].
102. Luyckx FH, Desai C, Thiry A, Dewe W, Scheen AJ, Gielen JE, Lefebvre PJ. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty // *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22: 222–226 [PMID: 9539189 DOI: 10.1038/sj.ijo.0800571].
103. Luyckx FH, Scheen AJ, Desai C, Thiry A, Lefebvre PJ. Parallel reversibility of biological markers of the metabolic syndrome and liver steatosis after gastroplasty-induced weight loss in severe obesity // *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4293 [PMID: 10566691 DOI: 10.1210/jcem.84.11.6171-4].
104. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E // *Hepatology* 2003; 38: 413–419 [PMID: 12883485 DOI: 10.1053/jhep.2003.50316].
105. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2485–2490 [PMID: 14638353 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.08699.x].
106. Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis // *J Hepatol* 1999; 31: 384 [PMID: 10453959 DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80243-8].
107. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice // *Nat Med* 2000; 6: 998–1003 [PMID: 10973319 DOI: 10.1038/79697].
108. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis // *Lancet* 2001; 358: 893–894 [PMID: 11567710 DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06042-1].
109. Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH, Perillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial // *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 23–28 [PMID: 15225167 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2004.02025.x].
110. Ozturk ZA, Kadayifci A. Insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease // *World J Hepatol* 2014; 6: 199–206 [PMID: 24799988 DOI: 10.4254/wjh.v6.i4.199].
111. Angulo P. Use of ursodeoxycholic acid in patients with liver disease // *Curr Gastroenterol Rep* 2002; 4: 37–44 [PMID: 11825540 DOI: 10.1007/s11894-002-0036-9].
112. Obinata K, Maruyama T, Hayashi M, Watanabe T, Nittono H. Effect of taurine on the fatty liver of children with simple obesity // *Adv Exp Med Biol* 1996; 403: 607–613 [PMID: 8915401 DOI: 10.1007/978-1-4899-0182-8\_67].
113. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvester PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study // *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2711–2717 [PMID: 11569700 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04129.x].
114. Abdelmalek MF, Sanderson SO, Angulo P, Soldevila-Pico C, Liu C, Peter J, Keach J, Cave M, Chen T, McClain CJ, Lindor KD. Betaine for nonalcoholic fatty liver disease: results of a randomized placebo-controlled trial // *Hepatology* 2009; 50: 1818–1826 [PMID: 19824078 DOI: 10.1002/hep.23239].
115. Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis // *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2365–2368 [PMID: 15571584 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40064.x].
116. Satapathy SK. Beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemical, and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1946–1952.
117. Bataller R, Sancho-Bru P, Gines P, Lora JM, Al-Garawi A, Sole M, Colmenero J, Nicolas JM, Jimenez W, Weich N, Gutierrez-Ramos JC, Arroyo V, Rodes J. Activated human hepatic stellate cells express the renin-angiotensin system and synthesize angiotensin II // *Gastroenterology* 2003; 125: 117–125 [PMID: 12851877 DOI: 10.1016/S0016-5085(03)00695-4].
118. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, Okamoto S, Okada M, Aso K, Hasegawa T, Tokusashi Y, Miyokawa N, Nakamura K. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology* 2004; 40: 1222–1225 [PMID: 15382153 DOI: 10.1002/hep.20420].
119. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel // *Ann Intern Med* 1991; 115: 956–961 [PMID: 1952493].
120. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygaru S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis // *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1396–1402 [PMID: 18986848 DOI: 10.1016/j.cgh.2008.08.012].
121. Contos MJ, Cales W, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Mills AS, Fisher RA, Ham J, Sanyal AJ. Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis // *Liver Transpl* 2001; 7: 363–373 [PMID: 11303298 DOI: 10.1053/jlts.2001.23011].
122. Burke A, Lucey MR. Non-alcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis and orthotopic liver transplantation // *Am J Transplant* 2004; 4: 686–693 [PMID: 15084161 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00432.x].