

УДК 616.36-003.826-03

**СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР
СО СРАВНИТЕЛЬНЫМ АНАЛИЗОМ РЕКОМЕНДАЦИЙ
ПО ВЕДЕНИЮ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

Н.А. Токтогулова, Р.Б. Султаналиева

Мы рассмотрели текущую литературу на английском языке, чтобы найти и критически проанализировать основные различия между руководствами по ведению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) восьми различных научных обществ, чья репутация признана во всем мире, и которые представляют клиническую практику в разных географических регионах. Научные общества из Европы, Америки и Азиатско-Тихоокеанского региона предложили руководящие принципы, основанные на самых последних данных о НАЖБП. Эти рекомендации согласуются с ключевыми элементами ведения НАЖБП, но, тем не менее, показывают значительные различия в некоторых критических моментах. Сравнительный анализ самых последних международных руководств по ведению НАЖБП показал некоторые общие ориентации между различными рекомендациями, а также расхождение. Различия были отмечены в стратегии лечения, особенно в предлагаемом медикаментозном лечении. Эти различия рассматривались в свете возможного развития сценария НАЖБП в ближайшие годы.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; стеатоз печени; стеатогепатит; метформин; пиоглитазон; клинические рекомендации.

**БООРДУН АЛКОГОЛСУЗ МАЙ БАСУУ ООРУСУН ДАРЫЛОО БОЮНЧА
КӨРСӨТМӨЛӨРГӨ САЛЫШТЫРМА ТАЛДОО ЖҮРГҮЗҮҮ МЕНЕН
СИСТЕМАЛУУ СЕРЕП САЛУУ**

Н.А. Токтогулова, Р.Б. Султаналиева

Биз бүткүл дүйнө жүзүнө кадыр-баркы менен таанылган жана ар түрдүү географиялык аймактарда клиникалык тажрыйбаны ишке ашыруучу сегиз ар түрдүү илимий коомдун боордун алкогольсуз май басуу оорусун дарылоо боюнча колдонмолорунун ортосундагы негизги айырмачылыктарды табуу жана аларга сын көз менен талдоо жүргүзүү үчүн учурдагы англис тилиндеги адабияттарды карап чыктык. Европанын, Американын жана Азия-Тынч океан аймагынын илимий коомдору боордун алкогольсуз май басуу оорусун дарылоо боюнча акыркы маалыматтарга негизделген башкы принциптерди сунушташты. Бул сунуштар боордун алкогольсуз май басуу оорусун дарылоо боюнча негизги элементтерге шайкеш келет, бирок ошого карабастан айрым маанилүү пункттарда олуттуу айырмачылыктар бар. Боордун алкогольсуз май басуу оорусун дарылоо боюнча акыркы эл аралык колдонмолорду салыштырмалуу талдоо ар кандай көрсөтмөлөрдүн ортосундагы айрым жалпы багыттарды, ошондой эле дал келбестиктерди көрсөттү. Дарылоо стратегияларында, айрыкча сунушталган дары-дармек менен дарылоодо айырмачылыктар белгиленди. Бул айырмачылыктар жакынкы жылдарда боордун алкогольсуз май басуу оорусунун сценарийинин мүмкүн болгон өнүгүүсүнүн негизинде каралды.

Түйүндүү сөздөр: боордун алкогольсуз май басуу оорусу; боордун стеатозу; стеатогепатит; метформин; пиоглитазон; клиникалык көрсөтмөлөр.

**SYSTEMATIC REVIEW WITH COMPARATIVE ANALYSIS
OF RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT
OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE**

N.A. Toktogulova, R.B. Sultanalieva

We reviewed the current literature in English to find and critically analyze the main differences between the guidelines for the management of NAFLD from eight different scientific societies, whose reputation is recognized around the world

and which represent clinical practice in different geographic regions. Scientific societies from Europe, America and the Asia-Pacific region have proposed guidelines based on the most recent data on NAFLD. These recommendations are consistent with the key elements of NAFLD management, but nevertheless show significant differences in some critical points. A comparative analysis of the most recent international guidelines for the management of NAFLD has shown some general orientations between the various guidelines, as well as discrepancies. Differences were noted in treatment strategies. Especially in the proposed drug treatment. These differences were considered in the light of the possible development of the NAFLD scenario in the coming years.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease; liver steatosis; steatohepatitis; metformin; pioglitazone; clinical guidelines.

Введение. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает в себя спектр заболеваний, начиная от простой жировой дистрофии печени и заканчивая неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), с усилением фиброза, ведущим к циррозу [1]. Распространенность НАЖБП тревожно растет во всем мире, при этом существует тесная связь между НАЖБП и метаболическим синдромом [2]. Ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа и дислипидемия являются наиболее значимыми метаболическими состояниями, связанными с этим спектром заболеваний [1, 2]. Клиницисты и исследователи многих научных ассоциаций по всему миру прилагают значительные усилия для расширения знаний и разработки высококачественных международных рекомендаций по улучшению ведения пациентов с НАЖБП. Сегодня НАЖБП во многом рассматривается как мультидисциплинарная проблема. Многопрофильные группы экспертов на разных континентах провели систематический анализ и обзор литературы по указанным темам за последние годы. Эти усилия привели к созданию и публикации различных руководств. Мы попытались проанализировать имеющиеся в широком доступе клинические руководства по НАЖБП.

Цель исследования – провести системный анализ международных клинических руководств, посвященных лечению НАЖБП.

Материалы и методы исследования. По базе данных научных публикаций проведён обзор и сравнение последних опубликованных Международных руководств по лечению НАЖБП у взрослого населения.

Результаты и их обсуждение.

Немедикаментозная терапия. Во всех руководствах для лечения пациентов с НАЖБП рекомендуется изменение образа жизни, состоящее из диеты, физических упражнений и снижения веса (таблица 1). Действительно, потеря

веса считается ключевым элементом в улучшении гистологической картины НАСГ [2, 3]. Согласно EASL [2], лучшим терапевтическим подходом является адекватное изменение образа жизни, направленное на снижение веса за счет физической активности (аэробные нагрузки и силовые тренировки) и здоровое питание. В частности, предлагается ограничение энергии, достигаемое с помощью низкокалорийной (1200–1600 ккал/день), с низким содержанием жиров (менее 10 % насыщенных жирных кислот) и низкоуглеводной диеты (< 50 % от общего количества ккал). Средиземноморская диета рекомендуется как наиболее эффективный вариант диеты, способствующий снижению веса вместе с благотворным влиянием на сердечно-сосудистые и метаболические факторы риска, связанные с НАЖБП [2, 4]. Руководящие принципы Азиатско-Тихоокеанского региона согласуются со стратегией изменения образа жизни для лечения НАЖБП, фокусируя внимание на сроках потери веса, которая должна быть постепенной из-за пагубного влияния интенсивных диет на НАСГ. Необходимо многопрофильное лечение с участием диетолога, психолога и тренера. Очень низкокалорийные диеты неустойчивы и используются в основном при подготовке к бариатрической хирургии. Наконец, нет данных в поддержку какой-либо конкретной диеты в отношении разрешения НАСГ [5]. Кроме того, руководящие принципы EASL [2], NICE [3], AASLD [6], KASL [7] и AISF [8] рекомендуют структурированные программы, направленные на изменение образа жизни в сторону здорового питания и привычной физической активности. Согласно всем этим рекомендациям, потеря веса на 7–10 % является целью большинства изменений образа жизни. РОПИП рекомендует добиваться плавного уменьшения веса: первоначально на 10 % и не более чем на 0,5–1,0 кг в неделю [4]. Результаты большой ретроспективной

Таблица 1 – Рекомендации по диете, физическим упражнениям для снижения веса

Ассоциация	Рекомендации по диете	Рекомендации по физической активности
EASL	Дефицит 500–1000 ккал; потеря веса 500–1000 г/нед. с общей потерей веса 7–10 %. Средиземноморская диета	Аэробные и тренировки на сопротивление (150–200 мин/неделю за 3–5 сеансов)
AASLD	Дефицит 500–1000 ккал	Аэробные и тренировки на сопротивление (> 150 мин/неделю)
NICE	Основные рекомендации NICE по диете при ожирении и предотвращение набора лишнего веса	Рекомендации по физической активности при ожирении NICE и предотвращению избыточного веса
APASL	Дефицит 500–1000 ккал	Аэробные и тренировки на сопротивление
AISF	1200–1600 ккал/сут. с низким содержанием жира (< 30 % от общего количества калорий); с низким содержанием углеводов (< 50 % от общего количества калорий)	Аэробные и тренировки на сопротивление
KASL	Снижение более чем на 7–10 % общей массы тела, постепенное снижение веса тела максимум на 1 кг/неделю	Не описаны
JSH	Оптимизация потребления энергии и ограничению липидов	Лечебные упражнения в течение 3–12 месяцев
РОПИП	Плавное уменьшение первоначально на 10 % и не более чем на 0,5–1,0 кг в неделю. Средиземноморская диета	Умеренные аэробные нагрузки, например, ходьба в среднем темпе не менее 20 мин не реже 5 раз в неделю

Примечание. EASL – Европейская ассоциация изучения печени; AASLD – Американская ассоциация исследований болезней печени; NICE – Национальный институт здравоохранения и передового опыта; APASL – Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени; AISF – Итальянская ассоциация по изучению печени; KASL – Корейская ассоциация изучения печени; JSH – Японское общество гепатологии; РОПИП – Российское общество по изучению печени.

оценки пациентов с НАЖБП с подтвержденной биопсией доказывают, что упражнения с низкой интенсивностью (метаболический эквивалент [MET] 3,0–5,9) не были связаны с улучшением тяжести стеатогепатита или фиброза. Тем не менее у пациентов, выполняющих рекомендации по интенсивной активности (> 6 MET), действительно наблюдалось улучшение при НАСГ, хотя для улучшения фиброза требовалось удвоение рекомендаций по высокой активности [6].

Медикаментозная терапия. В соответствии с руководящими принципами EASL [2] фармакологическая терапия должна применяться при: прогрессирующем НАСГ (переходный фиброз и цирроз); ранней стадии НАСГ с высоким риском прогрессирования заболевания (воз-

раст > 50 лет, метаболическом синдроме, сахарном диабете или повышенном уровне АЛТ) [9]; активном НАСГ с высокой некровоспалительной активностью [10]. Аналогичным образом, в рекомендациях AASLD и Азиатско-Тихоокеанского региона фармакологический подход рекомендуется только для пациентов с НАСГ и фиброзом [5]. В руководстве NICE только людям с выраженным фиброзом печени (тест ELF > 10,51) предлагается фармакологическое лечение [3]. В позиционном документе AISF лекарственная терапия предлагается пациентам с высоким риском прогрессирования заболевания [8]. В настоящее время не было одобрено ни одно лекарство для лечения НАСГ. Во всех рассмотренных руководствах отмечается, что лекарственные

средства, прописанные для лечения НАЖБП, следует обсуждать с пациентом, тщательно соблюдая баланс между преимуществом и безопасностью. Тем не менее рекомендации по поводу возможных полезных лекарств расходятся (таблица 2).

Метформин. Из-за доказательств его ограниченной эффективности в улучшении гистологических характеристик НАЖБП не рекомендуется никакими руководящими принципами для лечения НАЖБП [2, 3, 8]. РОПИП рекомендует применять метформин только детям НАСГ в дозе 500 мг 2 раза в сутки.

Пиоглитазон. Тиазолидиндион, является гамма-агонистом рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPAR), с инсулино-сенсibiliзирующим действием. Лечение пиоглитазоном улучшает чувствительность к инсулину, стеатоз, предотвращает воспаление и вздутие живота у пациентов с НАСГ и преддиабетом или СД 2-го типа. В исследовании PIVENS (крупное многоцентровое РКИ) сравнивали низкие дозы пиоглитазона (30 мг/сут), витамина Е (800 МЕ/сут) и плацебо в течение двух лет у пациентов без явного диабета. Пиоглитазон улучшил все гистологические характеристики (кроме фиброза) и достигал разрешения НАСГ чаще, чем плацебо [9]. Использование пиоглитазона для лечения НАЖБП одобрено руководящими принципами NICE только в центрах второго и третьего уровня после тщательной оценки [3]. AASLD рекомендует для пациентов подтвержденной биопсией НАСГ. Рекомендации EASL более осторожны и в целом предлагают рассмотреть возможность применения пиоглитазона для лечения диабета у пациентов с сопутствующей НАЖБП [2]. Рекомендации Азиатско-Тихоокеанского региона, Кореи и Италии также признают потенциальные преимущества пиоглитазона, однако предполагается, что прежде чем будет дана четкая рекомендация, необходимо получить больше доказательств [5, 7, 8].

Витамин Е. Витамин Е является антиоксидантом и был исследован для лечения НАСГ. Долгосрочная безопасность витамина Е остается спорной, с двумя различными мета-анализами, приводящими к противоречивым результатам при анализе смертности от всех причин у пациентов, получавших t доз > 800 МЕ/сут [11, 12].

Как и пиоглитазон, витамин Е рекомендован руководящими принципами NICE, KASL и AASLD. Применение витамина Е KASL и AASLD ограничивают подтвержденной биопсией НАСГ [3, 6, 7], тогда как JSH рекомендует исключать СД 2-го типа и цирроз печени [13]. Руководства EASL и AISF требуют дополнительных доказательств перед любой рекомендацией [2, 8].

Аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1). В опубликованном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 52 пациентов с подтвержденной биопсией НАСГ, введение лираглутида подкожно один раз в день в течение 48 недель было связано с более высоким разрешением НАСГ и меньшим прогрессированием фиброза [14]. И в рекомендациях AASLD, и в NICE указывается, что все еще существует слишком мало доказательств, подтверждающих использование аналогов GLP-1 для специфического лечения заболеваний печени у пациентов с НАЖБП [3, 6]. Остальные руководства также согласны с этим моментом, однако заявляют, что дополнительные доказательства могут подтвердить эффективность этих препаратов.

Статины. Использование статинов у пациентов с хроническими заболеваниями печени считалось потенциально проблемным из-за риска гепатотоксичности. В то же время значительная часть пациентов с НАЖБП обычно получают статины из-за наличия у них множества факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим в недавнем обзоре подчеркивалась безопасность статинов и их эффективность в снижении сопутствующей сердечно-сосудистой заболеваемости у пациентов с НАЖБП, в том числе со слегка повышенными аланинтрансаминазами (до 3-кратного верхнего предела) [15]. Все руководящие принципы сходятся во мнении о безопасности назначения статинов (или продолжения терапии статинами) пациентам с НАЖБП, даже с компенсированным циррозом печени [15].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК). УДХК изучали в нескольких РКИ в различных дозах и при наблюдении до 2-х лет, однако отмечалось улучшение всего лишь некоторых биохимических показателей без гистологического

Таблица 2 – Препараты, рекомендованные различными ассоциациями

Препараты	EASL	AASLD	NICE	APASL	AISF	KASL	JSH	РОПИП
Метформин	Недостаточные доказательства	Нет преимуществ	Нет преимуществ	Нет преимуществ	Не упоминается	Может использоваться при НАЖБП с СД	Нет преимуществ	При НАСГ у детей
Агонисты РРАР-гамма (пиоглитазон)	У отдельных пациентов с СД	Возможность использования при недиабетическом, подтвержденном биопсией НАСГ	У пациентов с СД	Недостаточно доказательств у азиатов	Недостаточные доказательства	При НАСГ, подтвержденным биопсией	При НАСГ	При НАСГ, однако применение его в качестве препарата первой линии не рекомендуется
Витамин E	Недостаточные доказательства	При недиабетическом, подтвержденном биопсией НАСГ	Использования независимо от диабета	Нет преимуществ	Недостаточные доказательства	При НАСГ, подтвержденным биопсией	При НАСГ	При морфологически доказанном НАСГ без СД.
Аналоги GLP-1	Недостаточные доказательства	Недостаточные доказательства	Недостаточные доказательства	Недостаточные доказательства	Недостаточные доказательства	Не упоминается	Недостаточные доказательства	Не упоминается
Статины	Безопасно, но не выгодно	Безопасно, но не выгодно	Безопасно, но не выгодно	Безопасно, но не выгодно	Безопасно, но не выгодно	Безопасно, но не выгодно	Безопасно, но не выгодно	Безопасно, но не выгодно
УДХК	Не выгодно	Не выгодно	Не выгодно	Не упоминается	Не упоминается	Недостаточные доказательства	Не рекомендуется	Рекомендован
Обетихоловая кислота	Скудные доказательства	Недостаточные доказательства	Не упоминается	В ожидании текущих результатов РКИ	В ожидании текущих результатов РКИ	Не упоминается	Скудные доказательства, не рекомендуется	Не упоминается
ПНЖК	Нет преимуществ	Нет преимуществ	Недостаточные доказательства	Нет преимуществ	Не упоминается	При гипертриглицеридемии у пациентов с НАЖБП	Не упоминается	При гипертриглицеридемии у пациентов с НАСГ (требует доказательства)
Силимарин	Не упоминается	Не упоминается	Не упоминается	Недостаточные доказательства, потенциально полезный	Не упоминается	Недостаточные доказательства	Не упоминается	Нет убедительных данных
Пентоксифиллин	Недостаточные доказательства	Не упоминается	Не упоминается	Нет преимуществ	Не упоминается	Нет преимуществ	Рекомендуется пациентам с НАСГ; однако пентоксифиллин коммерчески недоступен в Японии	Не упоминается

Применение. РРАР – рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1; УДХК – урсодиоксиголевая кислота; СД – сахарный диабет.

улучшения [2]. EASL, AASLD и NICE не отмечают преимуществ. В руководствах APASL и AISF УДХК не упоминается. УДХК может быть использована для лечения НАЖБП с признаками стеатоза и стеатогепатита, также с синдромом внутривеночного холестаза в комбинации с витамином Е и статинами [4].

Силимарин. Силимарин представляет собой сложную смесь шести основных флавонолигнанов и второстепенных полифенольных соединений. Силимарин упоминается как потенциально полезное средство для лечения НАСГ только в рекомендациях Азиатско-Тихоокеанского региона. Тем не менее оптимальная доза и продолжительность по-прежнему требуют дальнейших исследований перед полной рекомендацией [5].

Такие препараты, как эссенциальные фосфолипиды, глицирризиновая кислота, полипренолы, метадоксин, адеметионин, отсутствуют в международных руководствах (EASL, NICE, AIF, AASLD, APASL). Однако приводятся в руководствах РОПИП. В то же время российские коллеги отмечают, что убедительных данных о клинически значимом долгосрочном положительном влиянии на биохимическую и гистологическую картину при НАСГ не получено [4].

Бариатрическая хирургия: у пациентов, не реагирующих на изменение образа жизни и фармакотерапию, бариатрическая хирургия является вариантом для снижения веса и метаболических осложнений со стабильными результатами в долгосрочной перспективе [16]. Бариатрическая хирургия также может улучшить гистологию печени как в отношении стеатоза, так и баллонирования и фиброза [17]. В литературе отсутствуют надежные данные о сравнительном влиянии различных бариатрических процедур на жир печени. Основываясь на данных рекомендаций EASL, бариатрическая хирургия рассматривается как вариант для пациентов, не реагирующих на изменение образа жизни и фармакотерапию, для снижения веса и метаболических осложнений [2]. В руководящих указаниях AASLD также рассматривается роль бариатрической хирургии передней кишки у лиц с ожирением и НАЖБП или НАСГ [6]. Рекомендация Азиатско-Тихоокеанского региона ограничивает роль бариатрической хирургии только пациентами с ожирением

II класса (ИМТ > 32,5 кг/м² у азиатов и 35 кг/м² – европейцев) [5], а по РОПИП показана пациентам с ИМТ > 40 кг/м² (независимо от наличия сопутствующих заболеваний) и ИМТ > 35 кг/м² при наличии тяжелых заболеваний. В рекомендациях AIF и NICE не упоминается бариатрическая операция.

Трансплантация печени. НАСГ становится наиболее частым показанием к трансплантации печени в западных странах [2]. В руководствах AIF, NICE и JSH трансплантация печени не упоминается. Все остальные руководящие принципы согласны с тем, что трансплантация печени является приемлемой процедурой у пациентов с НАСГ с терминальной стадией заболевания печени с теми же показаниями, что и для других этиологий заболевания печени [2, 4–8].

Таким образом, сравнительный анализ самых последних международных руководств по ведению НАЖБП показал некоторые общие ориентации между различными рекомендациями, а также их расхождения. Эти различия не обязательно следует рассматривать как ограничение, а скорее, как выражение географических различий в генетической предрасположенности к НАЖБП, образе жизни и системах здравоохранения. В ближайшие годы ожидается утверждение новых препаратов, что возможно приведет к формированию единых стратегий лечения болезни, таких как комбинированная и/или персонализированная терапия. Возможно, сходство рекомендаций могло бы значительно помочь в обеспечении однородного ведения НАЖБП во всем мире с благоприятными последствиями как в клинической практике, так и в клинических испытаниях.

Литература

1. *Zobair M. Younossi, Aaron B. Koenig, Dinan Abdelatif, Yousef Fazel, Linda Henry, Mark Wymmer.* Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease – Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes // *Hepatology.* 2016. Vol. 64. № 1. P. 73–84.
2. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management

- of non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol.* 2016 Jun; 64 (6):1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. Epub 2016 Apr 7.
3. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management. Available from: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng49>
 4. *Ивашкин В.Т.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016. Т. 26. № 2. С. 24–42.
 5. *Chitturi S., Wong V.W., Chan W.K., Wong G.L., Wong S.K., Sollano J., Ni Y.H., Liu C.J., Lin Y.C., Lesmana L.A., Kim S.U., Hashimoto E., Hamaguchi M., Goh K.L., Fan J., Duseja A., Dan Y.Y., Chawla Y., Farrell G., Chan H.L.* The Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017. Part 2: Management and special groups // *J Gastroenterol Hepatol.* 2018; 33: 86–98 [PMID: 28692197 DOI: 10.1111/jgh.13856]
 6. *Chalasanani N., Younossi Z., Lavine J.E., Charlton M., Cusi K., Rinella M., Harrison S.A., Brunt E.M., Sanyal A.J.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology.* 2018; 67: 328–357 [PMID: 28714183 DOI: 10.1002/hep.29367].
 7. The Korean Association for the Study of the Liver (KASL) // *Clin Mol Hepatol.* 2013 Dec; 19(4): 325–348. Published online 2013 Dec 28. DOI: 10.3350/cmh.2013.19.4.325 PMID: PMC3894432.
 8. Italian Association for the Study of the Liver (AISF). AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions // *Dig Liver Dis.* 2017; 49: 471–483 [PMID: 28215516 DOI: 10.1016/j.dld.2017.01.147].
 9. *Adams L.A., Sanderson S., Lindor K.D., Angulo P.* The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies // *J Hepatol.* 2005; 42: 132–138 [PMID: 15629518 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.09.012].
 10. *Sanyal A.J., Friedman S.L., McCullough A.J., Dimick-Santos L.* American Association for the Study of Liver Diseases; United States Food and Drug Administration. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop // *Hepatology.* 2015; 61: 1392–1405 [PMID: 25557690 DOI: 10.1002/hep.27678].
 11. *Miller E.R. 3rd, Pastor-Barriuso R., Dalal D., Riemersma R.A., Appel L.J., Guallar E.* Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality // *Ann Intern Med.* 2005; 142: 37–46 [PMID: 15537682 DOI: 10.7326/0003-4819-142-1-200501040-00110].
 12. *Abner E.L., Schmitt F.A., Mendiondo M.S., Marcum J.L., Kryscio R.J.* Vitamin E and all-cause mortality: a meta-analysis // *Curr Aging Sci.* 2011: 158–170 [PMID: 21235492 DOI: 10.2174/18746098111040 20158].
 13. *Watanabe S., Hashimoto E., Ikejima K., Uto H., Ono M., Sumida Y., Seike M., Takei Y., Takehara T., Tokushige K., Nakajima A., Yoneda M., Saibara T., Shiota G., Sakaida I., Nakamura M., Mizuta T., Tsubouchi H., Sugano K., Shimosegawa T.* Evidence-based clinical practice guidelines for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology Research: the Official Journal of the Japan Society of Hepatology,* 01 Apr 2015, 45 (4):363–377 DOI: 10.1111/hepr.12511 PMID: 25832328.
 14. *Armstrong M.J., Gaunt P., Aithal G.P., Barton D., Hull D., Parker R., Hazlehurst J.M., Guo K.; LEAN trial team, Abouda G., Aldersley M.A., Stocken D., Gough S.C., Tomlinson J.W., Brown R.M., Hübscher S.G., Newsome P.N.* Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study // *Lancet.* 2016; 387: 679–690 [PMID: 26608256 DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00803-X].
 15. *Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H., Bairey Merz C.N., Blum C.B., Eckel R.H., Goldberg A.C., Gordon D., Levy D., Lloyd-Jones D.M., McBride P., Schwartz J.S., Shero S.T., Smith S.C. Jr, Watson K., Wilson P.W., Eddleman K.M., Jarrett N.M., LaBresh K., Nevo L., Wnek J., Anderson J.L., Halperin J.L., Albert N.M., Bozkurt B., Brindis R.G., Curtis L.H., DeMets D., Hochman J.S., Kovacs R.J., Ohman E.M., Pressler S.J., Sellke F.W., Shen W.K., Smith S.C. Jr, Tomaselli G.F.* American College

- of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation*. 2014; 129: S1-S45 [PMID: 24222016 DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a].
16. Schauer P.R., Bhatt D.L., Kirwan J.P., Wolski K., Brethauer S.A., Navaneethan S.D., Aminian A., Pothier C.E., Kim E.S., Nissen S.E., Kashyap S.R. STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes // *N Engl J Med*. 2014; 370: 2002-2013 [PMID: 24679060 DOI: 10.1056/NEJMoa1401329].
17. Lassailly G., Caiazzo R., Buob D., Pigeyre M., Verkindt H., Labreuche J., Raverdy V., Leteurtre E., Dharancy S., Louvet A., Romon M, Duhamel A., Pattou F, Mathurin P. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients // *Gastroenterology*. 2015; 149: 379-388; quiz e15-16 [PMID: 25917783 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.014].