

DOI: 10.15825/1995-1191-2019-3-127-140

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ – БЫСТРО РАСТУЩЕЕ ПОКАЗАНИЕ К ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ

И.М. Ильинский¹, О.М. Цирульников^{1, 2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее частой причиной хронических заболеваний печени во многих странах, с вовлечением около 25% населения во всем мире. Это заболевание включает множество генетических, метаболических и экологических факторов. Оно тесно связано с инсулинорезистентностью, метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом и многими другими заболеваниями. Неалкогольная жировая болезнь печени характеризуется макровезикулярным стеатозом печени. При естественном течении НАЖБП простой стеатоз прогрессирует до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), фиброза и в конечном счете до цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Цирроз при НАСГ и гепатоцеллюлярная карцинома являются показанием для трансплантации печени. Ожирение является растущей проблемой у кандидатов на трансплантацию печени. Сердечно-сосудистые осложнения, связанные с метаболическим синдромом, и рецидив НАСГ в трансплантированной печени могут повлиять на исход операции у этих пациентов. Результаты после трансплантации схожи с результатами трансплантации печени по другим показаниям, но сердечно-сосудистые осложнения являются основной причиной смерти больных с НАСГ после операции.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, трансплантация печени.

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE IS THE MOST RAPIDLY INCREASING INDICATION FOR LIVER TRANSPLANTATION IN THE MODERN WORLD

I.M. Iljinsky¹, O.M. Tsiurlnikova^{1, 2}

¹ V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenovsky University), Moscow, Russian Federation

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of chronic liver disease in many countries, involving about 25% of the population worldwide. This disease includes many genetic, metabolic, and environmental factors. It is closely associated with insulin resistance, metabolic syndrome, obesity, diabetes, and many other diseases. NAFLD is characterized by macrovesicular steatosis of the liver. In the natural course of NAFLD simple steatosis progresses to nonalcoholic steatohepatitis (NASH), fibrosis and ultimately, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Cirrhosis with NASH and hepatocellular carcinoma is an indication for liver transplantation. Obesity is a growing problem in liver transplant candidates. Cardiovascular complications related to metabolic syndrome and NASH recurrence in the transplanted liver may affect the outcome of surgery in these patients. The results after transplantation are similar to the results of liver transplantation for other indications, but cardiovascular complications are the main cause of death in patients with NASH after surgery.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, liver transplantation.

Для корреспонденции: Ильинский Игорь Михайлович. Адрес: 123182, Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (999) 877-60-95. E-mail: iiljinsky@mail.ru

For correspondence: Iljinsky Igor Mihajlovich. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182. Russian Federation. Тел. (999) 877-60-95. E-mail: iiljinsky@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Первое описание неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) относится к 1980 году и принадлежит J. Ludwig et al. [1]. Это заболевание определяется как накопление жира в печени при отсутствии других хронических заболеваний этого органа, например HCV-гепатита, или вторичного стеатоза при наркомании, алкоголизме, наследственных метаболических нарушениях и др. В настоящее время из-за эпидемии ожирения НАЖБП стала наиболее распространенным хроническим заболеванием печени в большинстве государств мира, в том числе и в развивающихся странах [2, 3]. В развивающихся странах до одной пятой части населения страдают НАЖБП, а в развитых странах распространенность этого заболевания достигает 35% [4].

Наиболее остро эта проблема возникла сначала в США и странах Западной Европы. В России НАЖБП также становится все более распространенным заболеванием, что привлекает внимание отечественных исследователей к этой проблеме. За последние годы был опубликован ряд статей на эту тему [5–9]. Изучению клинических и лабораторно-инструментальных особенностей функции печени и желчевыводящих путей, а также эффективности комбинированной терапии при НАЖБП было посвящено большое исследование Е.В. Сучковой [10]. Клинико-метаболические особенности неалкогольной жировой болезни печени у детей описаны в работе Е.Н. Кутыревой с соавт. [11]. На основании эпидемиологических исследований в России в 2015 году под редакцией академика РАН, профессора В.Т. Ивашкина были опубликованы методические рекомендации для врачей по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени [12].

При естественном течении НАЖБП происходит прогрессирование болезни, и простое ожирение печени трансформируется в неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) с развитием фиброза, переходящего в цирроз печени [13]. Неалкогольная жировая болезнь печени является основной причиной гепатоцеллюлярной карциномы, а другие хронические заболевания приводят гораздо реже к развитию рака печени [14, 15].

При развитии цирроза печени в исходе НАСГ, а тем более при гепатоцеллюлярной карциноме, безальтернативным методом лечения является трансплантация печени [2, 4, 16–18].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НАЖБП

Неалкогольная жировая болезнь печени широко распространена на всех континентах. Частота НАЖБП в Южной Америке составляет 31%, на Ближнем Востоке – 32%, в Азии – 27%, в США – 25,8% и в Европе – 23%. Глобальная распростра-

ненность НАЖБП находится в пределах 22–29%, в среднем 25% [19]. Распространенность НАСГ оценивают в диапазоне от 1,5 до 6% [20, 21]. Однако среди пациентов, у которых диагноз был основан на результатах исследования биоптатов печени, НАСГ выявили в 59,1% наблюдений [19].

В России было проведено два крупных эпидемиологических исследования НАЖБП. В первом из них (DIREG 1, 2007 год) при обследовании 30 754 амбулаторных пациентов установлено, что распространенность НАЖБП в среднем составляет 27%; в южных регионах европейской части России она была самой низкой (19,6%), а в Сибири – самой высокой (31,6%) [22–24].

Самое крупное в мире, второе всероссийское эпидемиологическое исследование (DIREG 2, 2013–2014 гг.) по распространенности НАЖБП проводилось в 16 городах России и включало более 50 000 амбулаторных пациентов. Согласно исследованию DIREG 2, по сравнению с первым исследованием, DIREG 1 распространенность НАЖБП достоверно возросла на 10% и составила 37,3% [24, 25]. В работе Л.К. Пальговой с соавт. [24] приведены результаты изучения распространенности НАЖБП в Северо-Западном регионе России. Заболеваемость НАЖБП в этом регионе оказалась гораздо выше, чем в среднем по России: из 3769 обследованных пациентов этого региона НАЖБП была диагностирована у 49,1% пациентов.

В Мексике проведено ретроспективное многоцентровое исследование этиологии цирроза печени в период с января 2012 года по декабрь 2017 года. Всего было обследовано 1210 пациентов. Наиболее частыми причинами цирроза печени были HCV-гепатит (36,2%), алкогольная болезнь печени (31,2%) и НАСГ (23,2%), а наименее частыми – HBV-гепатит (1,1%), аутоиммунные (7,3%) и другие заболевания (1,0%). Отмечено, что в последние годы НАЖБП как этиология цирроза печени увеличилась на 100% и скоро станет одной из самых частых этиологических причин цирроза печени в Мексике [26].

Неалкогольная жировая болезнь печени была зарегистрирована в Японии почти 50 лет назад у генетически восприимчивых людей с нерациональным (избыточным) питанием. Люди в странах Азии особенно восприимчивы к НАЖБП. Распространенность колеблется между 20% (Китай), 27% (Гонконг) и 15–45% (Южная Азия, Юго-Восточная Азия, Корея, Япония и Тайвань) [27].

В одном из недавних исследований [28] была представлена весьма неутешительная картина, полученная при прогнозировании прогрессирования распространенности НАЖБП в США на период до 2030 года. К 2030 году предполагают увеличение распространенности НАЖБП на 21% – с 83,1 млн в 2015 году до 100,9 млн – и увеличение распро-

страненности НАСГ на 63% – с 16,52 до 27,00 млн пациентов. В 2030 году общая распространенность НАЖБП среди населения в возрасте 15 лет и старше прогнозируется на уровне 33,5%. В период с 2015-го по 2030 год средний возраст населения, страдающего НАЖБП, возрастет с 50 до 55 лет. В 2015 году из общего количества пациентов с НАЖБП приблизительно 20% пациентов страдали НАСГ, а к 2030 году их количество возрастет до 27%. К 2030 году заболеваемость декомпенсированным циррозом увеличится на 168% – до 105 430 пациентов, а заболеваемость гепатоцеллюлярным раком – на 137%, до 12 240 пациентов. Смертность от НАЖБП увеличится на 178%, примерно до 78 300 смертей в 2030 году [28].

Неалкогольной жировой болезнью печени страдают не только взрослые люди, но и дети с ожирением [11, 29]. В исследование Е.Н. Кутыревой с соавт. [11] были включены 869 детей с ожирением и избыточной массой тела в возрасте от трех до 17 лет, в среднем $12,2 \pm 0,2$ года. Диагноз НАЖБП был подтвержден у 335 (39%) пациентов. На основании клинко-лабораторного обследования все дети были разделены на две группы: I – жировой гепатоз ($n = 228$), II – НАСГ ($n = 107$). Частота выявления НАСГ возрастала параллельно увеличению стажа ожирения и его степени.

Распределение НАЖБП по полу варьирует в зависимости от возраста: самый низкий показатель соотношения мужчин и женщин (0,94) наблюдается у лиц моложе 30 лет, а самый высокий показатель (1,31) – у лиц в возрасте 40–49 лет [28]. По результатам Третьего национального обследования в области здравоохранения и питания в США (NHANES-III), включавшего 3271 человек в возрасте 60 лет и старше, НАЖБП распространена среди пожилых людей. Риск смерти, связанный с НАЖБП, был повышен среди лиц в возрасте 60–74 лет, но был ниже у лиц старше 74 лет [30]. На распространенность НАЖБП также влияют этнические различия. В США самый высокий уровень НАЖБП наблюдается у латиноамериканцев (45%), ниже – у белых (33%) и еще ниже – у афроамериканцев (24%) [31].

В различных регионах мира отмечают как сходство, так и различия в эпидемиологии НАЖБП. Например, у большинства пациентов западных стран при НАЖБП имеется ожирение и резистентность к инсулину, а у пациентов в азиатских странах болезнь проявляется при более низком индексе массы тела, и у многих пациентов отсутствует резистентность к инсулину [32].

ПАТОГЕНЕЗ НАЖБП

Неалкогольная жировая болезнь печени является сложным и полисистемным заболеванием, которое имеет большое социально-экономическое значение [33]. Полагают, что в основе патогенеза НАЖБП

лежат метаболический синдром, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [34]. Эти осложнения связаны с эпидемией ожирения во многих странах мира, особенно в США [7, 9, 19, 35]. У большинства пациентов с НАЖБП имеется избыточный вес (индекс массы тела $26,3\text{--}34,0$ кг/м², в среднем – $29,4$ кг/м²) [36].

Инсулинорезистентность все чаще признается в качестве ключевого фактора, связывающего метаболический синдром и НАЖБП. Резистентность к инсулину ведет к недостаточному ингибированию печеночного глюконеогенеза, увеличению накопления липидов и уменьшению синтеза гликогена [37]. Увеличивается циркуляция свободных жирных кислот, которые усиливают воспаление, происходит чрезмерная экспрессия провоспалительных цитокинов и активация клеток Купфера, что также способствует резистентности к инсулину. Воспаление и стресс эндоплазматического ретикулума, в свою очередь, усугубляют и поддерживают инсулинорезистентное состояние, образуя порочный круг [38].

Повышение отношения общего холестерина к липопротеинам высокой плотности является прогностическим показателем как сердечно-сосудистых заболеваний, так и НАЖБП [39]. В связи с тем что помимо инсулинорезистентности признаком НАЖБП является гипертриглицеридемия, необходимо обязательное исследование показателей не только углеводного, но и липидного обмена у пациентов со стеатозом печени для своевременной коррекции нарушений с целью уменьшения прогрессирования этого заболевания [7, 9].

Метаболический синдром возникает при различных факторах риска, таких как ожирение, сахарный диабет 2-го типа или дислипидемия. Распространенность этого синдрома возрастает во всем мире параллельно с ростом ожирения, и имеются доказательства, подтверждающие связь между НАЖБП и метаболическим синдромом [34, 40]. Говорят также о «печеночной манифестации» метаболического синдрома при НАЖБП [34]. Важно отметить, что у большинства пациентов с НАЖБП имеется, по крайней мере, один фактор риска метаболического синдрома [38].

Многочисленные клинические данные подтверждают существование двунаправленной связи между НАЖБП и различными компонентами метаболического синдрома, особенно сахарным диабетом 2-го типа [34, 41, 42]. В недавнем исследовании [36] было показано, что почти 50% пациентов с НАЖБП страдают сахарным диабетом. Следует учитывать, что НАСГ является только одним из факторов риска развития сахарного диабета после трансплантации печени. Это осложнение представляет собой мультикаузальную патологию. Основной причиной развития сахарного диабета после трансплантации

печени является использование в качестве иммуносупрессивных средств ингибиторов кальциневрина, а избыточный вес перед трансплантацией печени и HCV-инфекция являются дополнительными факторами риска. Сахарный диабет после трансплантации печени развивается не более чем у 30% пациентов [43].

Клинические данные свидетельствуют также о том, что НАЖБП может способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Риск развития артериальной гипертензии и атеросклероза параллелен тяжести НАЖБП. Обнаружена тесная связь между НАЖБП и смертностью от этих заболеваний [14, 44, 45].

На основании изучения базы данных пациентов, нуждающихся в трансплантации печени ($n = 138\ 021$), установлено, что самыми сильными предикторами НАСГ были сахарный диабет 2-го типа, ожирение, возраст 60 лет и старше, женский пол и белая раса. Сахарный диабет 2-го типа чаще встречался у пациентов с НАСГ (53%), чем у пациентов с криптогенным циррозом (29%), алкогольным циррозом печени (16%) и аутоиммунным гепатитом (16%), а ожирение чаще встречалось у пациентов с НАСГ (65,3%) по сравнению с остальными тремя группами (33–42%). В группе пациентов с НАСГ было больше белых людей (82,3%) и меньше черных, испаноязычных и азиатских людей по сравнению с другими тремя группами. Гепатоцеллюлярную карциному чаще наблюдали при НАСГ (19% против 9–13% в других группах). Частота развития опухоли не зависела от ожирения и сахарного диабета 2-го типа [46].

Неалкогольный стеатогепатит по сравнению с неалкогольным жировым гепатозом достоверно чаще сопровождается дислипидемией (72%), гиперинсулинемией (37%), формированием метаболического синдрома (39%) и низкой скоростью окисления жиров ($58,01 \pm 8,02$ и $78,55 \pm 4,85$ г/сут соответственно) [11].

В последние годы была доказана генетическая предрасположенность к развитию НАЖБП [14, 29, 31, 47, 48]. Ожирение усиливает генетический риск НАЖБП, который связан с полиморфизмом генов PNPLA3 p.I148M, TM6SF2 p.E167K и GCKR p.P446L [49, 50]. Было показано, что варианты генов PNPLA3 и RNF7 связаны с риском развития фиброза и цирроза печени в восточноевропейской популяции [51].

Генетические исследования выявили некоторые модификаторы тяжести и прогрессирования заболевания, например, PNPLA3 (пататин-подобный домен, содержащий 3 фосфолипазу) [48]. Также было обнаружено, что эпигенетика, в частности метилирование ДНК, повышает резистентность к инсулину и тяжесть НАЖБП [52].

Обнаружена ассоциация полиморфного варианта rs2228145 (C>A) гена IL6R с развитием НАСГ у жи-

телей Карелии. У носителей СС-генотипа по полиморфному маркеру rs2228145 риск развития НАСГ более чем в два раза выше по сравнению с носителями других генотипов. Показано повышение уровня ИЛ-6 в плазме крови и содержания транскриптов гена IL6R в лейкоцитах периферической крови пациентов с НАСГ по сравнению со здоровыми людьми. Полиморфный вариант гена IL6R rs2228145 (C>A), возможно, вовлечен в генетическую предрасположенность населения Карелии к НАСГ [53].

Таким образом, основными независимыми предикторами НАЖБП, и следовательно, потенциальными целями для лечения являются метаболический синдром, резистентность к инсулину, повышение в сыворотке крови мочевой кислоты, аланинаминотрансферазы и общего холестерина [54]. Инсулинорезистентность при метаболическом синдроме, являясь основным патогенетическим триггером, в сочетании с неблагоприятными генетическими, гуморальными, гормональными факторами и факторами образа жизни ускоряет развитие НАЖБП [14].

Пандемия ожирения и связанные с ней осложнения быстро меняют эпидемиологию многих видов рака, включая гепатоцеллюлярную карциному. Неалкогольная жировая болезнь печени становится главной причиной развития гепатоцеллюлярной карциномы со стабильно растущим трендом по сравнению с вирусным или алкогольным хроническим гепатитом. Большая распространенность НАЖБП в общей популяции населения и вероятность возникновения гепатоцеллюлярной карциномы в нецирротической печени являются наиболее тревожными аспектами. В настоящее время широко изучаются системные и печеночные молекулярные механизмы, участвующие в карциногенезе печени, а также потенциальные ранние маркеры гепатоцеллюлярной карциномы [15].

ДИАГНОСТИКА НАЖБП

В свете резкого увеличения распространенности НАЖБП достаточно давно ставится вопрос о крайней необходимости разработки неинвазивных, простых, воспроизводимых и надежных методов диагностики этого заболевания. Они могут быть полезными не только при диагностике НАСГ, но также при оценке ответа на лечение и дальнейшего прогноза [14, 36]. Неинвазивные сывороточные биомаркеры являются простым средством выполнения последовательного наблюдения [55]. Для диагностики прогрессирования фиброза при возврате НАЖБП после трансплантации печени разработаны многочисленные неинвазивные методы, которые подробно изложены в работе Z. Galvin et al. [36]. Однако до настоящего времени, несмотря на многочисленные ограничения, наиболее точным методом определения степени фиброза в печени является биопсия трансплантата.

Окончательная корреляция при использовании любого нового теста проводится путем сравнения с результатами исследования биоптатов печени. Гистологический анализ биопсий печени остается «золотым» стандартом, по сравнению с которым соизмеряются другие методы оценки наличия и количества повреждения печени вследствие НАЖБП. Гистологическая оценка остается единственным методом отличия стеатоза печени от запущенных форм НАЖБП, т. е. НАСГ, оценки степени фиброза и диагностики гепатоцеллюлярной карциномы [14, 56]. Биопсия печени обеспечивает как подтверждение диагноза, так и полуколичественную характеристику повреждения паренхимы, фиброза и ремоделирования архитектоники печени [56].

Тем не менее биопсия печени имеет многие недостатки. Во-первых, инвазивный характер процедуры. Во-вторых, небольшой объем биоптата. Даже адекватная биопсия представляет собой только 1/50 000–1/65 000 часть этого большого органа. Поэтому требуется тщательный подбор пункционных игл подходящего размера и тщательный выбор места пункции. В-третьих, могут быть различия в морфологии между правой и левой долями печени. В-четвертых, критичным является длина биоптата. При длине $\geq 1,5$ см диагноз значительно более точен, чем при длине менее одного сантиметра. В-пятых, для правильной интерпретации результатов исследования биоптата печени необходим подготовленный патолог [56].

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ НАЖБП

При неалкогольной жировой болезни печени встречается широкий спектр гистологических изменений, от неалкогольного стеатоза печени до тяжелого НАСГ [57]. Примерно у четверти пациентов, страдающих НАЖБП, развивается НАСГ [3]. Поэтому морфологические изменения в печени при НАЖБП зависят от стадии заболевания. Согласно последнему определению Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD), для диагноза НАЖБП необходимы два компонента: 1) доказательство печеночного стеатоза путем визуализации или гистологии; 2) исключение других этиологий печеночного стеатоза, включая значительное потребление алкоголя, неблагоприятное воздействие лекарств и/или наследственные расстройства [57].

Гистологически НАЖБП подразделяется на неалкогольный жировой гепатоз и неалкогольный стеатогепатит.

Неалкогольный жировой гепатоз. На стадии неалкогольного жирового гепатоза имеет место жировая дистрофия гепатоцитов с накоплением в их цитоплазме триглицеридов. Наличие более 5% гепатоцитов с макровезикулярным стеатозом является минимальным критерием для гистологического диаг-

ноза неалкогольного жирового гепатоза. Жировой гепатоз разделяют на три степени: I (легкая) степень – $>5\%$ – 33% гепатоцитов со стеатозом; II (умеренная) степень – $>33\%$ – 66% ; III (тяжелая) степень – свыше 66% гепатоцитов со стеатозом. Стеатоз обычно макровезикулярный, но может быть и смешанным (сочетание макровезикулярного с микровезикулярным ожирением гепатоцитов). Внутрицитоплазматическая крупная жировая капля или несколько небольших капель смещают ядро к периферии гепатоцита. Отличительной особенностью стеатоза у взрослых, в отличие от детей, является то, что первоначально стеатоз поражает гепатоциты 3-й зоны ацинуса (перивенулярно), а по мере прогрессирования заболевания распространяется на весь ацинус [56]. При неалкогольном жировом гепатозе могут встречаться очаги долькового и/или портального воспаления и липогранулемы. Лобулярное воспаление обычно слабо выражено в виде смешанного воспалительного инфильтрата, состоящего из лимфоцитов, небольшого количества эозинофилов и иногда единичных нейтрофилов. Изредка встречаются очаги хронического долькового воспаления, состоящие преимущественно из лимфоцитов. Однако лобулярное и портальное воспаление при неалкогольном жировом гепатозе встречается очень редко, а его наличие говорит о прогрессировании заболевания в стадию НАСГ [58]. В перипортальных гепатоцитах и/или ретикуло-эндотелиальных клетках ацинусов бывает незначительный сидероз [56].

Неалкогольный стеатогепатит. К минимальным критериям для постановки гистологического диагноза НАСГ у взрослых пациентов, помимо стеатоза, относятся: повреждение гепатоцитов, обычно в виде баллонной дистрофии; лобулярное воспаление, типично локализованное в 3-й зоне ацинуса [31]. При баллонной дистрофии гепатоциты увеличены в размерах, отечные, со светлой цитоплазмой и обычно с большими гиперхромными ядрами. Потеря гепатоцитами кератинов 8 и 18, обнаруживаемая при иммуногистохимическом исследовании, может помочь в объективной идентификации баллонной дистрофии гепатоцитов, при наличии которой отмечают более агрессивное течение заболевания, более высокую частоту развития цирроза и метаболического синдрома. Усиление апоптоза гепатоцитов, а также их некроз также являются морфологическими признаками НАСГ. При НАСГ в гепатоцитах могут быть гигантские митохондрии круглой или игловидной формы. Обычно наличие гигантских митохондрий сочетается с микровезикулярным стеатозом гепатоцитов. Электронно-микроскопическое исследование показало, что в этих митохондриях имеет место потеря крист, мембран и включений паракристаллина. Для НАСГ характерно наличие в перипортальных гепатоцитах ядер с крупными вакуолями. В биопта-

тах печени бывают лобулярные микрогранулемы из клеток Купфера и липогранулемы [56].

Фиброз не является обязательным диагностическим признаком НАСГ. Тем не менее на основании метаанализа результатов исследования пунктатов парных биопсий печени, выполненных с интервалом в один год, фиброз печени прогрессирует у пациентов при НАСГ [59]. Фиброз, как правило, начинается в 3-й зоне ацинусов и имеет картину мелкой сетки, так как коллаген и другие компоненты внеклеточного матрикса соединительной ткани разрастаются перисинусоидально и вокруг гепатоцитов. Перисинусоидальный фиброз при НАСГ, как и при других хронических заболеваниях печени, вероятно, является результатом активации клеток Купфера. В гепатоцитах 3-й зоны ацинусов могут быть эозинофильные внутрицитоплазматические включения, расположенные близко к ядру (тельца Мэллори). Портальный фиброз обычно возникает после появления перисинусоидального и перипортального фиброза. Позднее развивается более тяжелый фиброз (F2–F4). Цирроз печени (F4) при НАСГ макронодулярный или смешанный. Стеатоз может не сохраняться при прогрессировании фиброза, тем более при циррозе, а также при ремоделировании архитектоники печени [56]. Прогрессирование заболевания до цирроза может привести к гепатоцеллюлярной карциноме и печеночной недостаточности [31].

Гистологически НАСГ часто не отличим от болезни печени, вызванной употреблением алкоголя. Поэтому при диагностике НАСГ требуется проведение тщательного клинко-анатомического анализа, чтобы исключить алкогольную природу заболевания. К сожалению, у большинства пациентов с НАСГ цирроз диагностируют случайно. Хотя его своевременная диагностика имеет большое клиническое значение, так как при циррозе имеется высокая вероятность наличия других заболеваний печени, включая гепатоцеллюлярную карциному [60].

ЛЕЧЕНИЕ НАЖБП

Коренное изменение образа жизни, направленное на нормализацию массы тела, является основой терапии этого заболевания. У части пациентов наряду с изменением образа жизни требуется лечение, включающее сенситизаторы инсулина, антиоксиданты, препараты для снижения уровня липидов, инкретины, лекарства для похудения, и бариатрическая хирургия [61]. G.C. Farrell et al. [27] считают, что для предотвращения и/или снижения развития НАЖБП, а также его неблагоприятных последствий для здоровья (сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистые заболевания, цирроз и рак печени) необходимы усилия общественного здравоохранения по ограничению избыточного питания и снижению инсулинорезистентности. Комплексное ле-

чение больных НАЖБП, включающее применение медикаментозной терапии, бальнеопеллоидотерапии и внутренний прием минеральной воды, оказывает достоверно более быстрое купирование клинических проявлений заболевания и восстановление двигательной активности желчного пузыря по сравнению только с медикаментозной терапией [62]. Подробно консервативное и хирургическое лечение НАЖБП изложено в Методических рекомендациях для врачей, изданных Российским обществом по изучению печени [12]. В терминальной стадии заболевания безальтернативным вариантом лечения является ортотопическая трансплантация печени [14].

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ЦИРРОЗЕ В ИСХОДЕ НАСГ

Хотя у большинства больных течение НАЖБП доброкачественное, у части пациентов развивается НАСГ с последующим циррозом печени и риском развития ее декомпенсации и/или гепатоцеллюлярной карциномы. Оба этих осложнения являются показанием для ортотопической трансплантации печени [63]. Из-за увеличения частоты метаболического синдрома и его компонентов цирроз печени в исходе НАСГ и гепатоцеллюлярная карцинома при НАСГ вскоре станут ведущим показанием для трансплантации печени в США и во многих других странах мира [2, 64–68]. Кроме того, в связи с ростом заболеваемости НАЖБП становится больше стеатотических донорских печеней и меньше «нормальных» органов для трансплантации [2]. Несмотря на увеличение числа доступных донорских органов, смертность в листах ожидания по-прежнему вызывает серьезную озабоченность [66].

Недавно были опубликованы Международные руководящие принципы по трансплантации печени на конечной стадии ее заболевания вследствие НАСГ. Цель этих принципов состояла в том, чтобы выделить конкретные особенности, обычно наблюдаемые у пациентов с НАСГ, и представить стратегию оптимизации оценки состояния больных и их выживания в листе ожидания трансплантации печени [63].

Пациенты с НАСГ, являющиеся кандидатами на трансплантацию печени, как правило, обременены различными сопутствующими заболеваниями [33], такими как ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания и болезни почек [2, 63, 64]. У пациентов с НАСГ по сравнению с другими реципиентами, которым трансплантировали печень, были чаще сахарный диабет (73,5% против 20%, $p < 0,01$), метаболический синдром (83,3% против 37,8%, $p < 0,01$), сердечно-сосудистые заболевания (29,4% против 11,1%, $p < 0,01$), урогенитальные инфекции ($p = 0,03$) [67]. Сопутствующие заболевания непосредственно влияют на оценку и отбор пациентов,

заболеваемость и смертность в листе ожидания и в конечном итоге на результаты после трансплантации печени [63]. Кроме того, у реципиентов с НАСГ до трансплантации печени существует повышенный риск тромбоза портальной вены с декомпенсацией нативной печени [69].

Реципиенты с НАСГ, по сравнению с другими реципиентами, более старшего возраста [18]: $58,5 \pm 8,0$ против $53,0 \pm 8,9$ года; $p < 0,001$ [70]; $59,2$ против $54,8$ года, $p = 0,01$ [69]. Они чаще имеют высокий индекс массы тела [18]: 63% против 32% ; $p < 0,001$ [70]; $61,8\%$ против $8,1\%$, $p < 0,01$ [67] и более высокий MELD [18]. Среди них больше женщин (47% против 29% ; $p < 0,001$), и у них чаще встречается гепатоцеллюлярная карцинома (12% против 19% ; $p < 0,001$) [70].

Наиболее остро проблема трансплантации печени при терминальной стадии НАСГ и гепатоцеллюлярной карциноме стоит в США. Многочисленные недавние исследования показали, что цирроз печени, связанный с НАСГ, стремительно становится ведущим показанием для трансплантации печени в этой стране [17, 71, 72]. После начала применения безопасных и эффективных противовирусных препаратов прямого действия в 2015 году потребность в трансплантации печени пациентам с HCV-гепатитом снизилась. Поэтому, согласно современным тенденциям, предполагают, что в США НАСГ перегонит HCV-гепатит как самое частое показание для трансплантации печени в течение следующих 10 лет [4].

Тенденция к увеличению количества пациентов, которым была выполнена трансплантация печени по поводу цирроза печени в исходе НАСГ, наглядно видна из приведенных ниже нескольких публикаций. В США в период с 1 января 1997 года по 31 октября 2010 года было выполнено 53 738 трансплантаций печени. К концу этого периода НАСГ стал четвертым по частоте показанием к пересадке печени. Доля трансплантаций печени, выполненных при циррозе, связанном с НАСГ, резко возросла с $1,2\%$ в 1997–2003 годах до $7,4\%$ в 2010 году [73].

В другой работе было показано, что количество пациентов с циррозом печени в исходе НАСГ увеличилось с $1,2\%$ в 2001 году до $9,7\%$ в 2009 году. В то время в США НАСГ стал третьим наиболее распространенным показанием для трансплантации печени [70].

В период с 2004-го по 2013 год в США в листе ожидания трансплантации печени количество пациентов с НАСГ увеличилось на 170% (с 804 до 2174), с алкогольной болезнью печени – на 45% (с 1400 до 2024) и с HCV – на 14% (с 2887 до 3291), а количество пациентов с HCV-инфекцией в сочетании с алкогольной болезнью печени уменьшилось на 9% (с 880 до 803). В 2013 году в очереди на трансплантацию

печени НАСГ стал вторым ведущим заболеванием после HCV [74].

Для оценки частоты трансплантации печени, связанной с НАСГ, было проведено ретроспективное когортное исследование с использованием базы данных UNOS/OPTN за 2003–2014 годы [75]. В целом за этот период трансплантация печени была выполнена 63 061 взрослому пациенту, в том числе 8262 ($13,11\%$) пациентам с НАСГ. Частота этого заболевания превзошла алкогольную болезнь печени, и начиная с 2008 года оно стало вторым ведущим показанием для трансплантации печени. В 2014 году по поводу НАСГ было сделано $17,38\%$ операций от всех трансплантаций печени. С 2003-го по 2014 год количество ретрансплантаций печени при НАСГ увеличилось на 162% , при HCV-гепатите – на 33% , а при алкогольной болезни печени – на 55% .

В 2016 году в США было выполнено всего 7841 трансплантация печени. Среднее время ожидания операции – 11,3 месяца [66]. Количество пациентов в листе ожидания трансплантации печени и количество пересадок печени по поводу HCV-гепатита сократилось, но увеличилось количество пациентов с НАЖБП [17].

Улучшение диагностики заболеваний нативной печени показало, что под флагом криптогенного цирроза печени часто «скрываются» пациенты, страдающие циррозом в исходе НАСГ. Поэтому в США с 2002-го по 2016 год количество пациентов с диагнозом НАСГ увеличилось примерно с 1 до 16% , в то время как криптогенный цирроз печени снизился с 8 до 4% [76].

Считается, что НАСГ является редким показателем для трансплантации печени молодым людям. Однако недавно опубликованные исследования [72] показали ошибочность такого взгляда. Авторы проанализировали результаты трансплантации печени 5157 молодых людей, из них 54% были мужчинами, 23% страдали ожирением. Средний возраст был $31,6 \pm 6,7$ года. Индекс массы тела составил $26,3 \pm 6,1$. Частота трансплантации печени, выполненной при циррозе в исходе НАСГ, увеличилась с $0,53\%$ в 2002 году до $4,46\%$ в 2012 году. Неалкогольный стеатогепатит был наиболее быстро растущим показанием к трансплантации печени по сравнению с заболеваниями другой этиологии, с приростом 14% в год ($p < 0,001$). Пятилетняя выживаемость пациентов, страдавших НАСГ, сопоставима с выживаемостью реципиентов, которым трансплантация печени была выполнена по другим показаниям. Однако выживаемость трансплантатов была ниже ($63,5\%$ против $81,4\%$, $p = 0,003$), а кумулятивные показатели ретрансплантации были выше у реципиентов с НАСГ по сравнению с другими метаболическими заболеваниями печени ($12,7\%$ против $4,2\%$, $p = 0,046$). Таким образом, в США НАСГ является самым быстро

растущим показанием для трансплантации печени молодым пациентам в возрасте от 18 до 40 лет и в настоящее время составляет почти 5% всех трансплантаций печени в этой возрастной группе.

В Скандинавских странах НАСГ также является растущим показанием для пересадки печени. Из 4609 пациентов, включенных в лист ожидания трансплантации печени, количество пациентов с НАСГ увеличилось с 2,0% в 1994–1995 годах до 6,2% в 2011–2015 годах ($p = 0,01$) [18].

Мировая тенденция к росту ожирения и сахарного диабета привела к тому, что в Австралии и Новой Зеландии НАСГ становится одним из ведущих показаний для ортотопической трансплантации печени [4]. С 1994-го по 2017 год из 5016 пациентов, зарегистрированных в листе ожидания, процент пациентов с НАСГ значительно увеличился ($p < 0,001$): с 2,0% в 2003 году до 10,9% в 2017 году. В 2017 году НАСГ был третьей ведущей причиной хронических заболеваний печени среди пациентов, зарегистрированных в листе ожидания, следуя за HCV-гепатитом (29,5%) и алкогольной жировой болезнью печени (16,1%). Аналогичным образом произошло значительное увеличение доли пациентов с НАСГ, перенесших трансплантацию печени [4].

ВОЗВРАТ НАСГ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Развитие стеатоза трансплантированной печени является существенной проблемой после операции, что может произойти как рецидив ранее существовавшего заболевания, так и *de novo* НАЖБП [2, 33]. Рекуррентный НАСГ после трансплантации печени возникает в связи с продолжением действия факторов риска развития НАЖБП. Дополнительно иммуносупрессивная терапия оказывает влияние на метаболический баланс, вызывая резистентность к инсулину, сахарный диабет, гипертензию, гиперлипидемию и ожирение [77]. Не обнаружено статистически значимой разницы в дозировке стероидов, уровне холестерина и триглицеридов и индекса массы тела у пациентов с возвратным НАСГ по сравнению с пациентами без рецидива. Тем не менее у многих пациентов после трансплантации печени развивается метаболический синдром. Учитывая, что НАЖБП является проявлением метаболического синдрома, неудивительно, что как рецидивирующий, так и *de novo* НАЖБП происходят после трансплантации печени [78]. Возврат НАСГ после трансплантации печени чаще наступал у пациентов с метаболическим синдромом, артериальной гипертензией или инсулинозависимым сахарным диабетом [77].

У пациентов с возвратом НАЖБП имеется повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и

дисфункции почек [33], которые могут повлиять на исход пересадки печени [78].

Первое исследование частоты возврата НАСГ после трансплантации печени принадлежит W.R. Kim et al. [79]. Диагноз НАСГ ставили на основании гистологического исследования удаленной нативной печени. Пациенты со значительным потреблением алкоголя были исключены из исследования. Из 622 удаленных печеней восемь имели признаки, соответствующие НАСГ. Все пациенты были женщины, средний возраст – 58 лет. Через 15 месяцев после трансплантации печени у шести пациентов развилась стойкая жировая инфильтрация в трансплантате. У двух пациентов переход от легкого стеатоза к НАСГ и раннему фиброзу наблюдали в течение первого-второго года. Авторы пришли к заключению, что у пациентов, перенесших трансплантацию печени по поводу НАСГ, может развиваться рецидивирующий стеатоз вскоре после трансплантации с возможным прогрессированием в НАСГ и фиброз.

Позднее было опубликовано сообщение о возврате НАСГ у 58-летней женщины, которая не употребляла алкоголь и которой в середине 1993 года была выполнена трансплантация печени. После операции она перенесла острый криз отторжения, который был успешно купирован, и к девятой неделе после операции наступила полная нормализация печеночных тестов. Однако на 66-й неделе после операции при стойком умеренном повышении уровня щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы биопсия трансплантата неожиданно выявила рецидив НАСГ. Вторая биопсия (к 76-й неделе после трансплантации печени) выявила НАСГ с циррозом. Третья биопсия на 87-й неделе подтвердила цирроз. Пациентка не употребляла алкоголь. Многократная полимеразная цепная реакция на HCV была отрицательной [80].

В ретроспективном одноцентровом исследовании из 46 пациентов с НАСГ и 37 пациентов с криптогенным циррозом, которым трансплантировали печень в период с 1996-го по 2008 год, у 20 пациентов был доказан возврат НАСГ в среднем через 45,7 месяца после операции [77].

В одном из последних исследований у 56 пациентов в среднем через 75 месяцев после пересадки печени была выполнена транзиторная эластография трансплантата, которая показала, что фиброз отсутствовал у 42,9%, F1–F2 был у 30,4%, F3 – у 26,8%, а F4 (клинически компенсированный) – у 5,4% пациентов. Тридцати четырем пациентам была выполнена биопсия трансплантата в среднем через 47 месяцев после пересадки печени: у 41,2% диагностирован рецидивирующий НАСГ, мостовидный фиброз был отмечен у 20,6% пациентов, но ни у одного пациента не было цирроза [65].

Bhagat et al. [77] сообщили о возврате НАСГ у 33% пациентов через шесть месяцев после транспланта-

ции печени. Возврат НАЖБП через пять лет после трансплантации печени, по данным литературы, происходит в широком диапазоне – от 10,0 до 100,0%, а НАСГ – от 4,0 до 28,0% соответственно [36].

DE NOVO НАЖБП ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ

Одним из серьезных осложнений после трансплантации печени пациентам, страдавшим различными заболеваниями печени, является НАЖБП *de novo* [2, 33]. Z. Galvin et al. [36] выделяют пять предикторов развития *de novo* НАЖБП: увеличение веса, высокий индекс массы тела, HCV-инфекция и лечение сирулимусом. При отсутствии этих факторов *de novo* НАЖБП развивается только у 5,4% из пациентов, а при наличии всех пяти факторов НАЖБП встречалась у 100% пациентов. Все эти факторы связаны с резистентностью к инсулину, и это может быть основной причиной развития *de novo* НАЖБП.

В среднем через три года после пересадки печени в одной трети биоптатов были гистологические признаки *de novo* НАЖБП [36]. Авторы подчеркивают, что это были не протокольные биопсии, поэтому на основании биопсийных данных невозможно судить о фактической частоте развития *de novo* НАЖБП. Примерно у половины пациентов был простой стеатоз (48,2%), а у другой половины – НАСГ (51,8%). По сравнению с данными других авторов встречаемость *de novo* НАСГ в этом исследовании была значительно выше. Авторы объясняют это тем, что пациенты были более старшего возраста на момент трансплантации печени, среди них больше диабетических пациентов и пациентов с более высоким индексом массы тела. Гистологическое исследование биоптатов трансплантатов печени показало почти у 40,0% пациентов с *de novo* НАЖБП наличие значительного фиброза (F2–3), а более чем у 5,0% пациентов – цирроз (F4). Причем скорость развития фиброза трансплантированной печени при *de novo* НАЖБП у пациентов, страдавших HCV-гепатитом или аутоиммунными заболеваниями, выше, чем в нативной печени реципиентов, страдавших НАЖБП.

Существует ряд причин для ускоренного прогрессирования фиброза после трансплантации печени: быстрое увеличение веса после операции, возобновление метаболического синдрома и таких отрицательных влияний, связанных с иммуносупрессивной терапией, как артериальная гипертензия, дислипидемия, резистентность к инсулину и сахарный диабет [3]. Развитию главного из них – метаболического синдрома *de novo* – способствуют высокие дозы стероидов после трансплантации печени ($5,2 \pm 2,4$ мг/сут против $7,1 \pm 4,7$ мг/сут; $p = 0,014$). В течение двух лет после трансплантации печени он возник у 32,9% из 170 пациентов. Мультивариантный анализ пока-

зал, что уровень гликозилированного гемоглобина $\geq 5\%$ ($p = 0,003$), сахарный диабет ($p = 0,002$) и артериальная гипертензия ($p = 0,009$) являются независимыми факторами риска развития метаболического синдрома *de novo*. Возникновение метаболического синдрома коррелирует с высокими дозами стероидов ($5,2 \pm 2,4$ и $7,1 \pm 4,7$ мг/сут, $p = 0,014$), с НАЖБП ($p = 0,001$) и дислипидемией ($p = 0,013$) [81].

Стеатоз трансплантата после трансплантации части печени от живых доноров был выявлен в биоптатах у 33 пациентов, из них у девяти пациентов диагностирован НАСГ. Реципиенты со стеатозом печени были моложе, чем без стеатоза ($53,4 \pm 9,5$ против $57,6 \pm 9,9$ года соответственно; $p = 0,045$). Следует отметить, что распространенность стеатоза была достоверно выше среди реципиентов, получавших печень от донора со стеатозом, чем без него (60 против 23% соответственно; $p = 0,001$). При многофакторном анализе более молодой возраст реципиента ($p = 0,023$) и донорский стеатоз ($p = 0,005$) являлись независимыми факторами риска развития стеатоза трансплантированной печени. Клиническое течение стеатоза относительно доброкачественное, только у 19% пациентов развилась НЖБП, а у 7,6% – выраженный фиброз [82].

ИСХОДЫ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ БОЛЬНЫМ НАЖБП

Неалкогольная жировая болезнь печени увеличивает заболеваемость и смертность пациентов [14]. Наличие морбидного ожирения (индекс массы тела превышает 40 кг/м^2) и сахарного диабета являются независимыми предикторами смерти пациентов, ожидающих трансплантацию печени [83]. Полагают, что устранение факторов риска развития метаболического синдрома после трансплантации печени может привести к значительному повышению выживания пациентов, страдавших НАСГ [71]. Наличие же *de novo* НАЖБП в трансплантированной печени не оказывало существенного влияния на краткосрочную или долгосрочную выживаемость пациентов [36].

Ранее некоторые авторы полагали, что у пациентов с НАСГ наблюдается тенденция к более частой летальности в ранний послеоперационный период (30–90 дней после трансплантации печени) [64, 74] и через год после операции [64] по сравнению с пациентами, страдавшими другими заболеваниями печени.

В большинстве же публикаций отмечают, что летальность после трансплантации печени у пациентов с НАСГ сопоставима или даже ниже, чем у пациентов с другими заболеваниями. Так, в Университете Майами сравнили результаты трансплантации печени при циррозе в исходе НАСГ и алкогольном циррозе. Между группами не было существенных

различий в выживаемости. Сепсис был основной причиной посттрансплантационной смерти в обеих группах, за ним следовали сердечно-сосудистые осложнения ($p = 0,21$). Рецидивирующий стеатогепатит (33% против 0%, $p < 0,0001$) и острое отторжение (41% против 23%, $p < 0,023$) встречались значительно чаще в группе НАСГ, чем в группе алкогольного цирроза. Однако эти осложнения не приводили к более частой ретрансплантации печени. Между группами не было различий в потере функции трансплантата ($p = 0,3973$) [78].

Четыре международных центра (Австралии, США, Великобритании и Италии) провели совместное исследование заболеваемости и смертности 247 больных НАЖБП с прогрессирующим фиброзом или циррозом печени. Пациенты с НАЖБП при прогрессирующем фиброзе или циррозе имели более низкие показатели осложнений, связанных с печенью и гепатоцеллюлярным раком, чем соответствующие пациенты с HCV-инфекцией, но аналогичную общую смертность [84].

В США в период с 1 января 1997 года по 31 октября 2010 года посттрансплантационная выживаемость пациентов с НАСГ ($n = 1810$) через один год (87,6%), три года (82,2%) и пять лет (76,7%) превосходила выживаемость больных гепатоцеллюлярным раком, вирусом гепатита С, алкогольной болезнью печени, острым печеночным некрозом, гемохроматозом или криптогенной болезнью печени. Пациенты с НАСГ уступали в выживаемости только группам больных первичным билиарным циррозом, первичным склерозирующим холангитом, аутоиммунным гепатитом или вирусным гепатитом В [73].

Х. Wang et al. [85] показали, что выживаемость и долгосрочные результаты трансплантации печени при циррозе в исходе НАСГ аналогичны результатам при циррозе в исходе алкогольной болезни печени и HCV-гепатита. По мнению этих авторов, в связи с тем что пациенты с НАСГ после трансплантации печени часто умирают от сердечно-сосудистых осложнений или сепсиса, требуется более пристальное внимание клиницистов и более агрессивная терапия при этих осложнениях.

В последние годы выживаемость трансплантационной печени от посмертных и живых доноров продолжала улучшаться [66]. Поэтому в этот период общая выживаемость пациентов с НАЖБП после трансплантации печени стала не только сопоставима с выживаемостью пациентов, страдавших другими заболеваниями [18, 67, 73], но и выше в сравнении с выживаемостью пациентов, страдавших HCV-гепатитом и алкогольной болезнью печени ($p < 0,001$) [75]. В среднем однолетняя выживаемость после трансплантации составляет примерно 79–90%, трехлетняя – 82–83%, а пятилетняя – 72–78% [64, 70, 75]. Результаты ретрансплантации печени при

циррозе в исходе НАСГ значительно хуже, чем при циррозе другой этиологии [76].

Ранее причиной смерти у пациентов с НАСГ после трансплантации печени была в первую очередь инфекция (57,1%), что значительно выше, чем при других заболеваниях печени [64]. В более поздних исследованиях ведущими причинами летальности стали: рак (25%), инфекционные осложнения (25%) и сердечно-сосудистые заболевания (21,9%). Только 9% смертей было связано с циррозом трансплантационной печени [65]. У пациентов с НАСГ существует большой риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений, которые, по мнению J. Merola et al. [71], являются ведущей причиной летальности после трансплантации печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ данных широкого спектра отечественных и зарубежных источников литературы указывает на возрастающую значимость НАСГ как причины заболеваемости, приводящей к необходимости трансплантации печени.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980 Jul; 55 (7): 434–438.
2. Patel YA, Berg CL, Moylan CA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Key Considerations Before and After Liver Transplantation. *Dig Dis Sci.* 2016 May; 61 (5): 1406–1416. doi: 10.1007/s10620-016-4035-3.
3. Kappus M, Abdelmalek M. De novo and Recurrence of Nonalcoholic Steatohepatitis After Liver Transplantation. *Clin Liver Dis.* 2017 May; 21 (2): 321–335. doi: 10.1016/j.cld.2016.12.006.
4. Calzadilla-Bertot L, Jeffrey GP, Jacques B, McCaughan G, Crawford M, Angus P et al. Increasing Incidence of Nonalcoholic Steatohepatitis as an Indication for Liver Transplantation in Australia and New Zealand. *Liver Transpl.* 2019 Jan; 25 (1): 25–34. doi: 10.1002/lt.25361.
5. Волкова НИ, Поршеян МИ. Неалкогольная жировая болезнь печени: что мы знаем и что предстоит узнать. *Тер. архив.* 2017; 2: 91–98. Volkova NI, Porsheyan MI. Nonalcoholic fatty liver disease: what we know and what remains to be known. *Ter. archive* (Russian). 2017; 2: 91–98. [In Russ, English abstract] doi: 10.17116/terarkh201789291-98.
6. Мишина ЕЕ, Майоров АЮ, Богомолов ПО, Мацневич МВ, Кокина КЮ, Боголюбова АВ. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? *Сахарный диабет.* 2017; 20 (5): 335–342. Mishina EE, Mayorov AYU, Bogomolov

- lov PO, Matsievich MV, Kokina KYu, Bogolyubova AV. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of insulin resistance? *Diabetes*. 2017; 20 (5): 335–342. [In Russ, English abstract] doi: 10.14341/DM9372.
7. Никонов ЕЛ, Аксенов ВА. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Профилактическая медицина*. 2018; 21 (3): 62–69. *Nikonov EL, Aksenov VA*. Modern approaches to the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Preventive medicine*. 2018; 21 (3): 62–69. [In Russ, English abstract] doi: 10.17116/prof-med201831262.
 8. Полунина АВ, Винницкая ЕВ, Хайменова ТЮ, Сандлер ЮГ. Неалкогольный стеатогепатит: проблема современной диагностики. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2018; 1: 23–29. *Polukhina AV, Vinnitskaya EV, Khaymenova TYu, Sandler YuG*. Non-alcoholic steatohepatitis: a problem of modern diagnostics. *Gastroenterology. The Supplement to the journal Consilium Medicum*. 2018; 1: 23–29. [In Russ, English abstract] doi: 10.26442/2414-3529_2018.1.23-29.
 9. Степанов ЮМ, Недзвецкая НВ, Ягмур ВБ, Кленина ИА. Неалкогольная жировая болезнь печени: особенности метаболических изменений на разных этапах развития болезни. *Гастроэнтерология*. 2018; 52 (1): 13–18. *Stepanov YuM, Nedzvetskaya NV, Yagmur VB, Klenina IA*. Non-alcoholic fatty liver disease: features of metabolic changes at different stages of the disease. *Gastroenterology*. 2018; 52 (1): 13–18. [In Russ, English abstract] doi: 10.22141/2308-2097.52.1.2018.130772.
 10. Сучкова ЕВ. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические и лабораторно-инструментальные особенности функции печени и желчевыводящих путей, эффективность комбинированной терапии: Дис. ... д-ра мед. наук. Ижевск, 2017. 200 с. *Suchkova EV*. Nonalcoholic fatty liver disease: clinical and laboratory-instrumental features of liver function and biliary tract, the effectiveness of combination therapy. [Dissertation]. Izhevsk, 2017. 200 p.
 11. Кутырева ЕН, Павловская ЕВ, Сурков АГ, Строкова ТВ, Каганов БС, Павлючкова МС, Сенцова ТБ. Клинико-метаболические особенности неалкогольной жировой болезни печени у детей. *Вопросы детской диетологии*. 2014; 12 (6): 5–13. *Kutyreva EN, Pavlovskaya EV, Surkov AG, Strokova TV, Kaganov BS, Pavlyuchkova MS, Sentsova TB*. Clinical and metabolic characteristics of non-alcoholic fatty liver disease or of the liver in children. *Questions of children's dietetics*. 2014; 12 (6): 5–13. [In Russ, English abstract].
 12. Российское общество по изучению печени. Методические рекомендации для врачей. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / Под ред. акад. РАН, проф. В.Т. Ивашкина. М., 2015. 38 с. Russian society for the study of the liver. Guidelines for doctors. Diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease / Edited by academician of RAS, Professor V.T. Ivashkin. M., 2015. 38 p. [In Russ].
 13. Lindenmeyer CC, McCullough AJ. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-An Evolving View. *Clin Liver Dis*. 2018 Feb; 22 (1): 11–21. doi: 10.1016/j.cld.2017.08.003.
 14. Pappachan JM, Babu S, Krishnan B, Ravindran NC. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update. *J Clin Transl Hepatol*. 2017 Dec 28; 5 (4): 384–393. doi: 10.14218/JCTH.2017.00013.
 15. Younes R, Bugianesi E. Should we undertake surveillance for HCC in patients with NAFLD? *J Hepatol*. 2018 Feb; 68 (2): 326–334. doi: 10.1016/j.jhep.2017.10.006.
 16. Shaker M, Tabbaa A, Albeldawi M, Alkhouri N. Liver transplantation for nonalcoholic fatty liver disease: new challenges and new opportunities. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14; 20 (18): 5320–5330. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5320.
 17. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, Lalehzari M, Aronsohn A, Gorospe EC, Charlton M. Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients With Cirrhosis or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation. *Gastroenterology*. 2017 Apr; 152 (5): 1090–1099.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.003.
 18. Holmer M, Melum E, Isoniemi H, Ericzon BG, Castedal M, Nordin A et al. Nonalcoholic fatty liver disease is an increasing indication for liver transplantation in the Nordic countries. *Liver Int*. 2018 Nov; 38 (11): 2082–2090. doi: 10.1111/liv.13751.
 19. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016 Jul; 64 (1): 73–84. doi: 10.1002/hep.28431.
 20. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Aug; 34 (3): 274–285. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x.
 21. Sayiner M, Younossi ZM. Nonalcoholic Steatohepatitis Is Becoming a Top Indication for Liver Transplantation Worldwide. *Liver Transpl*. 2019 Jan; 25 (1): 10–11. doi: 10.1002/lt.25387.
 22. Цуканов ВВ, Тонких ЮЛ, Каспаров ЭВ, Куперштейн ЕЮ, Амелчугова ОС, Лукичева ЭВ, Васютин АВ. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослого городского населения России (Распространенность и факторы риска). *Врач*. 2010; 9: 1–4. *Tsukanov VV, Tonkikh YuL, Kasparov EV, Kuperstein EYu, Amelchugova OS, Lukicheva EV, Vasyutin AV*. Nonalcoholic fatty liver disease in adult urban population of Russia (Prevalence and risk factors). *Vrach*. 2010; 9: 1–4. [In Russ, English abstract].
 23. Дранкина ОМ, Ивашкин ВТ. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 4: 32–38. *Drapkina OM, Ivashkin VT*. Epidemiological features of nonalcoholic fatty liver disease in Russia. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2014; 4: 32–38. [In Russ, English abstract].
 24. Пальгова ЛК, Барановский АЮ, Ушакова ТИ, Юркина АС, Блинов ДВ. Эпидемиологические особен-

- ности неалкогольной жировой болезни печени в Северо-Западном регионе России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2). *Вестник СПбГУ. Медицина*. 2017; 12 (2): 118–135. *Palgova LK, Baranovsky AY, Ushakova TI, Yurkina AS, Blinov DV*. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in the North-Western region of Russia (Results of a open multicenter prospective study DIREG 2). *Bulletin of St. Petersburg state University. Medicine*. 2017; 12 (2): 118–135. [In Russ, English abstract]. doi: 10.21638/11701/spbu11.2017.201.
25. *Ивашкин ВТ, Драпкина ОМ, Маев ИВ, Трухманов АС, Блинов ДВ, Пальгова ЛК и др.* Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015; 6: 31–41. *Ivashkin VT, Drapkina OM, Mayev IV, Trukhmanov AS, Blinov DV, Palgova LK et al.* Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease patients to polyclinic practices in the Russian Federation: the results of the study DIREG 2. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2015; 6: 31–41. [In Russ, English abstract].
26. *Mendez-Sanchez N, Zamarripa-Dorsey F, Panduro A, Purón-González E, Coronado-Alejandro EU, Cortez-Hernández CA et al.* Current trends of liver cirrhosis in Mexico: Similitudes and differences with other world regions. *World J Clin Cases*. 2018 Dec 6; 6 (15): 922–930. doi: 10.12998/wjcc.v6.i15.922.
27. *Farrell GC, Wong VW, Chitturi S*. NAFLD in Asia – as common and important as in the West. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 May; 10 (5): 307–318. doi: 10.1038/nrgastro.2013.34.
28. *Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ*. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018 Jan; 67 (1): 123–133. doi: 10.1002/hep.29466.
29. *Богомолов ПО, Кокина КЮ, Майоров АЮ, Мишина ЕЕ*. Генетические аспекты неалкогольной жировой болезни печени. *Вопросы современной педиатрии*. 2018; 17 (6): 442–448. *Bogomolov PO, Kokina KYu, Mayorov AY, Mishina EE*. Genetic aspects of non-alcoholic fatty liver disease. *Questions of modern Pediatrics*. 2018; 17 (6): 442–448. [In Russ, English abstract] doi: 10.15690/vsp.v17i6.1974.
30. *Golabi P, Paik J, Reddy R, Bugianesi E, Trimble G, Younossi ZM*. Prevalence and long-term outcomes of non-alcoholic fatty liver disease among elderly individuals from the United States. *BMC Gastroenterol*. 2019 Apr 16; 19 (1): 56. doi: 10.1186/s12876-019-0972-6.
31. *Liu A, Galoosian A, Kaswala D, Li AA, Gadiparthi C, Cholaneril G et al.* Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Epidemiology, Liver Transplantation Trends and Outcomes, and Risk of Recurrent Disease in the Graft. *J Clin Transl Hepatol*. 2018 Dec 28; 6 (4): 420–424. doi: 10.14218/JCTH.2018.00010.
32. *Loomba R, Sanyal AJ*. The global NAFLD epidemic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Nov; 10 (11): 686–690. doi: 10.1038/nrgastro.2013.171.
33. *Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Mijic M, Jakopcic I, Milic S, Hrstic I et al.* Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation – Where do we stand? *World J Gastroenterol*. 2018 Apr 14; 24 (14): 1491–1506. doi: 10.3748/wjg.v24.i14.1491.
34. *Pais R, Barritt AS, Calmus Y, Scatton O, Runge T, Lebray P et al.* NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J Hepatol*. 2016 Dec; 65 (6): 1245–1257. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.033.
35. *Kang SH, Cho KH, Do JY*. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with low-grade albuminuria in men without diabetes mellitus. *Int J Med Sci*. 2019 Jan 1; 16 (2): 285–291. doi: 10.7150/ijms.28264.
36. *Galvin Z, Rajakumar R, Chen E, Adeyi O, Selzner M, Grant D et al.* Predictors of de novo Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Liver Transplantation and Associated Fibrosis. *Liver Transpl*. 2019 Jan; 25 (1): 56–67. doi: 10.1002/lt.25338.
37. *Tilg H, Moschen AR, Roden M*. NAFLD and diabetes mellitus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Jan; 14 (1): 32–42. doi: 10.1038/nrgastro.2016.147.
38. *Asrih M, Jornayvaz FR*. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? *Mol Cell Endocrinol*. 2015 Dec 15; 418 Pt 1: 55–65. doi: 10.1016/j.mce.2015.02.018.
39. *Ren XY, Shi D, Ding J, Cheng ZY, Li HY, Li JS et al.* Total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio is a significant predictor of nonalcoholic fatty liver: Jinchang cohort study. *Lipids Health Dis*. 2019 Feb 11; 18 (1): 47. doi: 10.1186/s12944-019-0984-9.
40. *Борсуков АВ, Венидиктова ДЮ*. Оценка сравнительной эффективности методов инструментальной диагностики стеатоза печени у пациентов с метаболическим синдромом. *Практическая медицина*. 2018; 2: 16–21. *Borsukov AV, Venidiktova DY*. Evaluation of the comparative effectiveness of methods of instrumental diagnosis of liver steatosis in patients with metabolic syndrome. *Practical medicine*. 2018; 2: 16–21. [In Russ, English abstract].
41. *Бакулин ИГ, Сандлер ЮГ, Винницкая ЕВ, Кейян ВА и др.* Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности. *Терапевтический архив*. 2017; 2: 59–65. *Bakulin IG, Sandler YuG, Vinnitskaya EV, Keyan VA et al.* Diabetes and nonalcoholic fatty liver disease: the edge of contingency. *Therapeutic archive*. 2017; 2: 59–65. [In Russ, English abstract].
42. *Шаронова ЛА*. Взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени и сахарного диабета 2-го типа. *ПМЖ*. 2017; 22: 1635–1640. *Sharonova LA*. The Relationship of nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes. *BC*. 2017; 22: 1635–1640. [In Russ, English abstract].
43. *Pelaez-Jaramillo MJ, Cárdenas-Mojica AA, Gaete PV, Mendivil CO*. Post-Liver Transplantation Diabetes Mellitus: A Review of Relevance and Approach to Treatment. *Diabetes Ther*. 2018 Apr; 9 (2): 521–543. doi: 10.1007/s13300-018-0374-8.

44. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2016; September; 65 (3): 589–600.
45. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, Targher G. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol*. 2018 Feb; 68 (2): 335–352. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.021.
46. Thuluvath PJ, Kantsevov S, Thuluvath AJ, Savva Y. Is cryptogenic cirrhosis different from NASH cirrhosis? *J Hepatol*. 2018 Mar; 68 (3): 519–525. doi: 10.1016/j.jhep.2017.11.018.
47. Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Genetic Factors in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 460190. doi: 10.1155/2015/460190.
48. Anstee QM, Seth D, Day CP. Genetic Factors That Affect Risk of Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2016 Jun; 150 (8): 1728–1744.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.01.037.
49. Stender S, Kozlitina J, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Hobbs HH, Cohen JC. Adiposity amplifies the genetic risk of fatty liver disease conferred by multiple loci. *Nat Genet*. 2017 Jun; 49 (6): 842–847. doi: 10.1038/ng.3855.
50. Тихомирова АС, Кисляков ВА, Байкова ИЕ, Никитин ИГ. Клинико-морфологические параллели полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (02): 85–88. Tikhomirova AS, Kislyakov VA, Baykova IE, Nikitin IG. Clinical-morphological parallels of the PNPLA3 gene polymorphism in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskij archiv*. 2018; 90 (02): 85–88. [In Russ, English abstract]. doi: 10.26442/terarkh201890285-88.
51. Kupcinskas J, Valantiene I, Varkalaitė G, Steponaitiene R, Skieceviciene J, Sumskiene J et al. PNPLA3 and RNF7 Gene Variants are Associated with the Risk of Developing Liver Fibrosis and Cirrhosis in an Eastern European Population. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017 Mar; 26 (1): 37–43. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.261.pnp.
52. Zeybel M, Hardy T, Robinson SM, Fox C, Anstee QM, Ness T et al. Differential DNA methylation of genes involved in fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease. *Clin Epigenetics*. 2015 Mar 14; 7: 25. doi: 10.1186/s13148-015-0056-6.
53. Топчиева ЛВ, Курбатова ИВ, Дуданова ОП, Соколовская АА, Шиповская АА. Полиморфный вариант RS2228145 (C>A) гена IL6R как маркер генетической предрасположенности у русского населения Карелии к развитию неалкогольного стеатогепатита. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2018; 165 (1): 75–79. Topchieva LV, Kurbatova IV, Dudanova OP, Sokolovskaya AA, Shipovskaya AA. IL6R Gene Polymorphic Variant rs2228145 (C>A) as a Marker of Genetic Liability to Nonalcoholic Steatohepatitis in the Russian Population of Karelia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018; 165 (1): 75–79. [In Russ, English abstract].
54. Ballestri S, Nascimbeni F, Romagnoli D, Lonardo A. The independent predictors of non-alcoholic steatohepatitis and its individual histological features: Insulin resistance, serum uric acid, metabolic syndrome, alanine aminotransferase and serum total cholesterol are a clue to pathogenesis and candidate targets for treatment. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol*. 2016. October; 46 (11): 1074–87. doi: 10.1111/hepr.12656.
55. Шевченко ОП, Цирульников ОМ, Курабекова РМ, Цирульников ИЕ, Олефиренко ГА, Готье СВ. Уровень трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в плазме крови детей – реципиентов печени и его связь с функцией трансплантата. *Иммунология*. 2015; 36 (6): 343–347. Shevchenko OP, Tsirulnikova OM, Kurabekova RM, Tsirulnikova IE, Olefrenko GA, Gautier SV. Level of transforming growth factor $\beta 1$ in the blood plasma of child recipients of liver and its relation with the function of the transplant. *Immunology*. 2015; 36 (6): 343–347. [In Russ, English abstract].
56. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2010 Nov 14; 16 (42): 5286–5296. doi: 10.3748/wjg.v16.i42.5286.
57. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018 Jan; 67 (1): 328–357. doi: 10.1002/hep.29367.
58. Day CP. From fat to inflammation. *Gastroenterology*. 2006; 130: 207–210. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.017.
59. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr; 13 (4): 643–654. e1–9; quiz e39–40. doi: 10.1016/j.cgh.2014.04.014.
60. Bertot LC, Jeffrey GP, Wallace M, MacQuillan G, Garas G, Ching HL, Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease-related cirrhosis is commonly unrecognized and associated with hepatocellular carcinoma. *Hepatol Commun*. 2017 Feb 27; 1 (1): 53–60. doi: 10.1002/hep4.1018.
61. Yu Y, Cai J, She Z, Li H. Insights into the Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutics of Nonalcoholic Fatty Liver Diseases. *Adv Sci (Weinh)*. 2018 Dec 12; 6 (4): 1801585. doi: 10.1002/advs.201801585.
62. Шиповская АА, Дуданова ОП, Курбатова ИВ. Клиническое значение инсулинорезистентности у недиабетических пациентов с ранними формами неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (8): 63–68. Shipovskaya AA, Dudanova OP, Kurbatova IV. Clinical significance on insulin resistance in non-diabetic patients with early forms on nonalcoholic fatty liver disease. *Therapeutic archive*. 2018; 90 (8): 63–68. [In Russ, English abstract]. doi: 10.26442/terarkh201890863-68.
63. Tsochatzis E, Coilly A, Nadalin S, Levitsky J, Tokat Y, Ghobrial M et al. International Liver Transplantation Consensus Statement on End-stage Liver Disease Due to Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Transplantation.

- Transplantation*. 2019 Jan; 103 (1): 45–56. doi: 10.1097/TP.0000000000002433.
64. Malik SM, deVera ME, Fontes P, Shaikh O, Ahmad J. Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. *Am J Transplant*. 2009 Apr; 9 (4): 782–793. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02590.x.
 65. Bhati C, Idowu MO, Sanyal AJ, Rivera M, Driscoll C, Stravitz RT et al. Long-term Outcomes in Patients Undergoing Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis-Related Cirrhosis. *Transplantation*. 2017 Aug; 101 (8): 1867–1874. doi: 10.1097/TP.0000000000001709.
 66. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Schladt DP, Skeans MA, Harper AM et al. OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2018 Jan; 18 Suppl 1: 172–253. doi: 10.1111/ajt.14559.
 67. Van den Berg EH, Douwes RM, de Meijer VE, Schreuder TCMA, Blokzijl H. Liver transplantation for NASH cirrhosis is not performed at the expense of major post-operative morbidity. *Dig Liver Dis*. 2018 Jan; 50 (1): 68–75. doi: 10.1016/j.dld.2017.08.022.
 68. Germani G, Laryea M, Rubbia-Brandt L, Egawa H, Burra P, O Grady J, Watt KD. Management of Recurrent and de novo NAFLD/NASH After Liver Transplantation. *Transplantation*. 103 (1): 57–67, JAN 2019 doi: 10.1097/TP.0000000000002485.
 69. Stine JG, Argo CK, Pelletier SJ, Maluf DG, Caldwell SH, Northup PG. Advanced non-alcoholic steatohepatitis cirrhosis: A high-risk population for pre-liver transplant portal vein thrombosis. *World J Hepatol*. 2017 Jan 28; 9 (3): 139–146. doi: 10.4254/wjh.v9.i3.139.
 70. Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology*. 2011 Oct; 141 (4): 1249–1253. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.061.
 71. Merola J, Liapakis A, Mulligan DC, Yoo PS. Non-alcoholic fatty liver disease following liver transplantation: a clinical review. *Clin Transplant*. 2015 Sep; 29 (9): 728–737. doi: 10.1111/ctr.12585.
 72. Doycheva I, Issa D, Watt KD, Lopez R, Rifai G, Alkhoury N. Nonalcoholic Steatohepatitis is the Most Rapidly Increasing Indication for Liver Transplantation in Young Adults in the United States. *J Clin Gastroenterol*. 2018 Apr; 52 (4): 339–346. doi: 10.1097/MCG.0000000000000925.
 73. Afzali A, Berry K, Ioannou GN. Excellent posttransplant survival for patients with nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Liver Transpl*. 2012 Jan; 18 (1): 29–37. doi: 10.1002/lt.22435.
 74. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015 Mar; 148 (3): 547–555. doi: 10.1053/j.gastro.2014.11.039.
 75. Cholanteril G, Wong RJ, Hu M, Perumpail RB, Yoo ER, Puri P et al. Liver Transplantation for Nonalcoholic Steatohepatitis in the US: Temporal Trends and Outcomes. *Dig Dis Sci*. 2017 Oct; 62 (10): 2915–2922. doi: 10.1007/s10620-017-4684-x.
 76. Thuluvath AJ, Chen PH, Thuluvath PJ, Kantsevov S, Savva Y. Poor Survival After Retransplantation in NASH Cirrhosis. *Transplantation*. 2019 Jan; 103 (1): 101–108. doi: 10.1097/TP.0000000000002135.
 77. El Atrache MM, Abouljoud MS, Divine G, Yoshida A, Kim DY, Kazimi MM et al. Recurrence of non-alcoholic steatohepatitis and cryptogenic cirrhosis following orthotopic liver transplantation in the context of the metabolic syndrome. *Clin Transplant*. 2012 Sep-Oct; 26 (5): E505–512. doi: 10.1111/ctr.12014.
 78. Bhagat V, Mindikoglu AL, Nudo CG, Schiff ER, Tzakis A, Regev A. Outcomes of liver transplantation in patients with cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis versus patients with cirrhosis due to alcoholic liver disease. *Liver Transpl*. 2009 Dec; 15 (12): 1814–1820. doi: 10.1002/lt.21927.
 79. Kim WR, Poterucha JJ, Porayko MK, Dickson ER, Steers JL, Wiesner RH. Recurrence of nonalcoholic steatohepatitis following liver transplantation. *Transplantation*. 1996 Dec 27; 62 (12): 1802–1805.
 80. Molloy RM, Komorowski R, Varma RR. Recurrent nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1997 Mar; 3 (2): 177–178.
 81. Sprinzl MF, Weinmann A, Lohse N, Tönissen H, Koch S, Schattenberg J et al. Metabolic syndrome and its association with fatty liver disease after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*. 2013 Jan; 26 (1): 67–74. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01576.x.
 82. Miyaaki H, Miura S, Taura N, Shibata H, Sasaki R, Soyama A et al. Risk Factors and Clinical Course for Liver Steatosis or Nonalcoholic Steatohepatitis After Living Donor Liver Transplantation. *Transplantation*. 103 (1): 109–112, JAN 2019. doi: 10.1097/TP.0000000000002319.
 83. Kardashian AA, Dodge JL, Roberts J, Brandman D. Weighing the risks: Morbid obesity and diabetes are associated with increased risk of death on the liver transplant waiting list. *Liver Int*. 2018 Mar; 38 (3): 553–563. doi: 10.1111/liv.13523.
 84. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, Lee E, Hui JM, Saracco G, Adams LA et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatology*. 2011 Oct; 54 (4): 1208–1216. doi: 10.1002/hep.24491.
 85. Wang X, Li J, Riaz DR, Shi G, Liu C, Dai Y. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014 Mar; 12 (3): 394–402.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2013.09.023.

Статья поступила в редакцию 5.06.2019 г.
The article was submitted to the journal on 5.06.2019