

S. C. Bischoff¹, W. Bernal², S. Dasarathy³, M. Merli⁴,
L. D. Plank⁵, T. Schütz⁶, M. Plauth⁷, I. Skrypnyk⁸, O. Shvets⁹

¹ Гогенгаймський університет, Штутгарт, Німеччина

² Інститут досліджень печінки, лікарня Кінгз-Коледж, Лондон, Велика Британія

³ Клівлендська клініка, Огайо, США

⁴ Римський університет ла Сап'єнца, Італія

⁵ Оклендський університет, Окленд, Нова Зеландія

⁶ Інтегрований науково-лікувальний центр захворювань ожиріння, Медичний центр
Лейпцизького університету, Німеччина

⁷ Муніципальна лікарня Дессау, Німеччина

⁸ Українська гастроентерологічна асоціація, Полтава

⁹ Асоціація дієтологів України, Київ

Практичні настанови Європейської асоціації клінічного харчування та метаболізму (ESPEN). Клінічне харчування при захворюваннях печінки*

Практичні настанови ґрунтуються на чинних Наукових настановах ESPEN з клінічного харчування при захворюваннях печінки. Їх було скорочено та перетворено на блок-схеми для зручнішого використання в клінічній практиці. Настанови призначені для професіоналів (лікарів, дієтологів, нутриціологів та медичних сестер), які працюють з пацієнтами з хронічними захворюваннями печінки. Загалом представлено 103 твердження та рекомендації з короткими коментарями щодо харчового та метаболічного ведення пацієнтів з: 1) гострою печінковою недостатністю, 2) алкогольним стеатогепатитом, 3) неалкогольною жировою хворобою печінки, 4) цирозом печінки, 5) після операції/трансплантації печінки. Рекомендаціям, пов'язаним із захворюванням, передують загальні рекомендації щодо діагностики стану харчування пацієнтів із захворюваннями печінки та ускладнень, пов'язаних з лікувальним харчуванням.

Ключові слова: мальнутриція, саркопенія, гостра печінкова недостатність, жирова хвороба печінки, алкогольний стеатогепатит, цироз, трансплантація, хірургія.

Перелік скорочень

АРБЛ — амінокислоти з розгалуженими боковими бічними ланцюгами

АЛТ — аланінамінотрансфераза

АСГ — алкогольний стеатогепатит

АСТ — аспартатамінотрансфераза

ВІТ — відділення інтенсивної терапії

ВШ — відношення шансів

ГПН — гостра печінкова недостатність

ДФРА — двохфотонна рентгенівська абсорбціометрія

ЕВСС — енергетичні витрати у стані спокою

ЕХ — ентеральне харчування

ЗПАПХ — захворювання печінки, асоційоване з парентеральним харчуванням

КНАЗП — кишкова недостатність, асоційована із захворюваннями печінки

КТ — комп'ютерна томографія

МРТ — магнітно-резонансна томографія

НАЖП — неалкогольна жирова печінка

НАЖХП — неалкогольна жирова хвороба печінки

* Bischoff S.C., Bernal W., Dasarathy S., Merli M., Plank L.D., Schütz T., Plauth M., Skrypnyk I., Shvets O. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease // *Clinical Nutrition*. — 2020. — N 39. — P. 3533–3562. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.09.001>. Based on: Plauth M., Bernal W., Dasarathy S., Merli M., Plank L.D., Schütz T., Bischoff S.C. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease // *Clin Nutr*. — 2019. — 38. — P. 485–521.

НАСГ — неалкогольний стеатогепатит
 ПВПО — поліпшене відновлення після операції
 ПДХ — пероральне додаткове харчування
 ПХ — парентеральне харчування
 СЗМ — середземноморська дієта
 СЛТ — середньоланцюговий тригліцерид
 ТП — трансплантація печінки
 ХСАПХ — холестаза, асоційований з парентеральним харчуванням
 ЧШЕГ — черезшкірна ендоскопічна гастростомія

Загальновідомо, що харчування відіграє провідну прогностичну і терапевтичну роль у лікуванні пацієнтів із захворюваннями печінки. Тому з 1997 р. ESPEN (Європейська асоціація клінічного харчування та метаболізму) випускає наукові настанови на цю тему. Для поліпшення впровадження та поширення цих рекомендацій у клінічній практиці було створено скорочену версію останньої настанови ESPEN щодо клінічного харчування при захворюваннях печінки [1]. Окрім скорочення коментарів, ми згрупували рекомендації за п'ятьма основними захворюваннями печінки, тісно пов'язаними з харчуванням: ГПН, АСГ та НАСГ, цироз печінки, ТП та інші хірургічні втручання. Крім того, ми доповнили текст блок-схемами, щоб проілюструвати рекомендації з дієтотерапії та впровадити онлайн-версії настанови, такі як додаток та веб-версія (рис. 1). Ця настанова спрямована на вирішення клінічно важливих питань щодо харчування та метаболізму дорослих пацієнтів із захворюваннями печінки. Цільовими користувачами настанови є медичні працівники, які займаються доглядом за пацієнтами із захворюваннями печінки, наприклад, фахівці-медики, які беруть участь у лікуванні захворювань печінки, сімейні лікарі, фармацевти, медичні сестри, лікарі-дієтологи, нутриціологи, а також медичні керівники та адміністратори відділів дослідження печінки.

Методологія

Практична настанова містить 85 рекомендацій і 17 тверджень, які ґрунтуються на чинній настанові ESPEN щодо клінічного харчування при захворюваннях печінки, практичній [2] та науковій версіях [1]. Оригінальну настанову скорочено шляхом обмеження коментарів до зібраних доказів та літератури, на яких ґрунтуються рекомендації. Рекомендації не було змінено, але рекомендації та твердження впорядковано та згруповано за групами хворих. Презентацію вмісту трансформовано в графічну презентацію, яка містить блок-схеми прийняття рішень, де це було можливо. Оригінальну настанову розроблено відповідно до стандартної операційної процедури (SOP) для настанов ESPEN [3]. Ця процедура орієнтована

на методологію Шотландської мережі міжвузівських настанов (SIGN). Відповідно до доказів було здійснено пошук літератури та її класифікацію за переконливістю доказів на рівні 1–4, а рекомендації створено та згруповано в чотири класи (A/B/0/GPP). Усі рекомендації не лише ґрунтувалися на доказах, а і проходили процес консенсусу, що відображено у вигляді відсоткової згоди. За можливості залучали різних спеціалістів (лікарів, дієтологів, медичних сестер тощо), а також представників пацієнтів. Процес розроблення рекомендацій фінансувала лише ESPEN, публікацію та поширення — ESPEN і частково журнал *United European Gastroenterology*. Для отримання додаткової інформації щодо методології дивіться повну версію настанови ESPEN [1] і SOP ESPEN [3].

1. Загальні рекомендації

1.1. Оцінка трофологічного статусу (рис. 2).

1.1.1. Вплив харчування

1 *Мальнутриція може погіршити весь спектр метаболічних функцій печінки. Мальнутриція сама по собі може призвести до тяжкого стеатозу печінки, але не встановлено, що вона спричиняє хронічні захворювання печінки (Твердження 14, сильний консенсус — 100%).*

Тяжка мальнутриція у дітей може спричинити стеатоз печінки, який у цілому повністю зворотний при відновленні годування. У дітей, хворих на квашіоркор, можливо, дезадаптація пов'язана з менш ефективним розщепленням жиру та окисненням жирних кислот порівняно з дітьми з маразмом. Не відзначено порушень виведення жирних кислот з печінки.

2 *У пацієнтів із захворюваннями печінки слід виявляти мальнутрицію за допомогою валідованого інструменту (Рекомендація 3, ступінь B, сильний консенсус — 93%).*

NRS-2002 та MUST є валідованими інструментами для скринінгу госпіталізованих пацієнтів щодо ризику мальнутриції [4, 5] та рекомендовані ESPEN. Інструмент для визначення пріоритетних нутритивних інтервенцій Royal

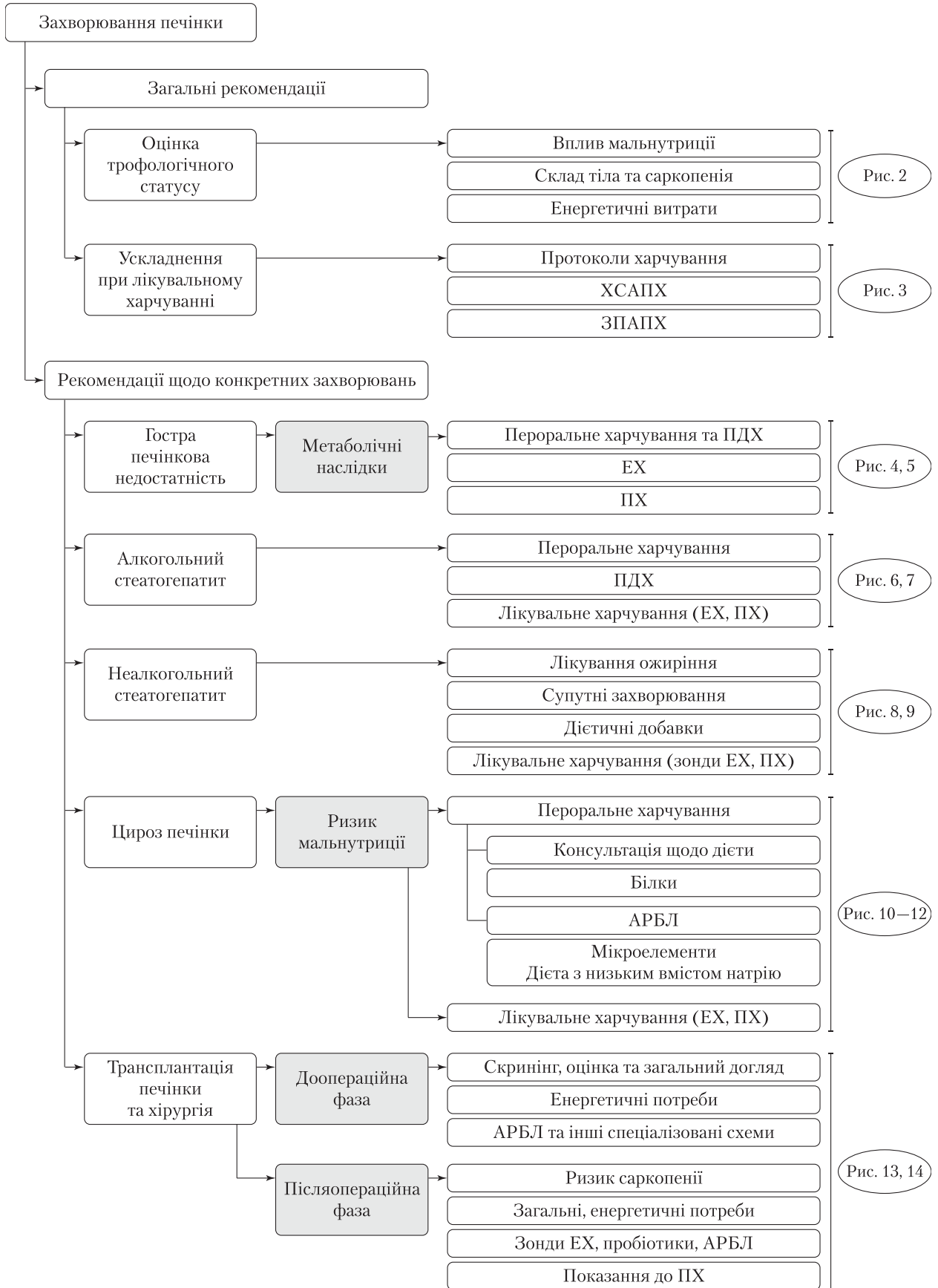
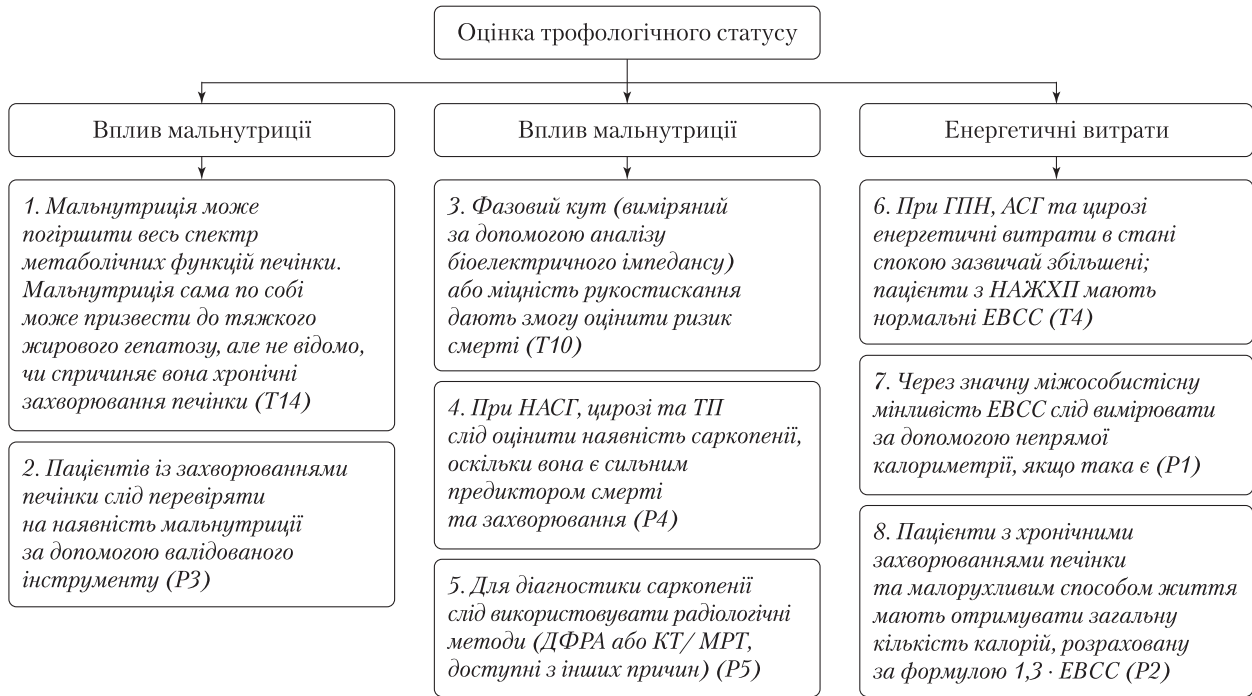


Рис. 1. Структура настанов Європейської асоціації клінічного харчування та метаболізму (ESPEN). Клінічне харчування при захворюваннях печінки



Тут і далі: Т — твердження; Р — рекомендація.

Рис. 2. Діагностика трофологічного статусу при захворюваннях печінки

Free Hospital був розроблений як засіб скринінгу на мальнутрицію пацієнтів із захворюваннями печінки. Інструмент для визначення пріоритетних нутритивних інтервенцій Royal Free Hospital був чутливішим, ніж NRS-2002, щодо виявлення пацієнтів із патологією печінки, які мають ризик мальнутриції [6]. NRS-2002 було визнано корисним для виявлення пацієнтів із цирозом та гепатоцелюлярною карциномою, котрі мають трофологічні дефіцити [7]. Згідно з нещодавно опублікованим оглядом жоден з доступних скринінгових інструментів не був ретельно перевірений у хворих на цироз печінки. Нині найкращим інструментом для визначення пріоритетних нутритивних інтервенцій серед доступних є Royal Free Hospital [8].

1.1.2. Склад тіла та саркопенія

3 Зсув фаз (виміряний за допомогою аналізу біоелектричного імпедансу) або міцність рукостискання дають змогу оцінити ризик смертності (Твердження 10, сильний консенсус — 93%).

Міцність рукостискання є хорошим предиктором частоти ускладнень протягом наступного року [9]. Міцність рукостискання є також цінним інструментом для вимірювання ефективності нутритивних інтервенцій [10]. Показники реактивності та опору при вимірюванні біоелектричного

імпедансу можна використовувати для обчислення зсуву фаз або маси клітин тіла як показник маси клітини та функції клітини з метою оцінки трофологічного статусу. При цирозі печінки, як і при багатьох інших захворюваннях, низький зсув фаз пов'язаний зі збільшенням смертності [11].

4 При НАСГ, цирозі печінки та після її трансплантації слід оцінювати наявність або відсутність саркопенії, оскільки остання є сильним предиктором смертності та захворюваності (Рекомендація 4, ступінь В, сильний консенсус — 100%).

У хворих на цироз печінки, які перебувають у списку очікування на трансплантацію, порушення функції м'язів за оцінкою 6-хвилинної ходьби, сили рукостискання та нетривалого фізичного навантаження пов'язане з підвищеною смертністю [12], дає змогу встановити м'язову працездатність, але не втрату м'язової маси. Останню можна визначити шляхом вимірювання індексу скелетних м'язів за допомогою КТ. У хворих на цироз печінки має місце функціональне зниження сили стискання, швидкості ходьби, швидкості переходу із сидячого положення у вертикальне або короткого фізичного навантаження, пов'язані з підвищеним ризиком ускладнень, які потребують госпіталізації [13], або ризиком смерті при перебуванні у списку очікування на трансплантацію чи вилученні з цього списку [14, 15].

5 Для діагностики саркопенії слід використовувати радіологічні методи (двохфотонну рентгенівську абсорбціометрію (ДФРА), КТ чи МРТ, якщо останні проводять за іншими показаннями) (Рекомендація 5, ступінь В, сильний консенсус — 100 %).

Саркопенія є ключовою особливістю мальнутриції у хворих на цироз і може бути діагностована рентгенологічними методами (ДФРА, КТ) або за допомогою тестів м'язової функції, таких як тест фізичних вправ або 6-хвилинна ходьба. Діагноз саркопенії встановлюють у разі втрати м'язової маси або функції м'язів. На комп'ютерних томограмах на рівні 3-го [16] або 4-го [17] поперекового хребця ділянку скелетних м'язів можна виміряти і зіставити зі зростом. Показано, що стан скелетних м'язів на рівні L3 лінійно корелює з м'язовою масою всього тіла [18]. Втрата маси скелетних м'язів на комп'ютерних томограмах була пов'язана з підвищеною смертністю у пацієнтів з цирозом печінки [16, 17, 19], хворих на цироз із супутнім ожирінням [20], пацієнтів з цирозом, які очікують на трансплантацію печінки [21], та в ортотопічних реципієнтів трансплантації печінки [22–24].

1.1.3. Енергетичні витрати

6 При ГПН, АСГ та цирозі енергетичні витрати в стані спокою (ЕВСС) зазвичай збільшені; пацієнти з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) мають нормальні ЕВСС (Твердження 4, консенсус 90 %).

Дослідження хворих із ГПН з використанням непрямой калориметрії показали збільшення ЕВСС на 18 або 30 % відповідно порівняно з контрольною групою здорових осіб [25, 26]. Отже, за ЕВСС пацієнти з ГПН не відрізняються від хворих у критичних станах, асоційованих з іншою етіологією. У пацієнтів з ГПН взаємозв'язок між виміряною та прогнозованою ЕВСС не відрізнявся від такого у здорових осіб та хворих на цироз печінки. Однак у зв'язку зі зниженою м'язовою масою ЕВСС у пацієнтів з АСГ перевищували такі у здорових осіб контрольної групи. В алкоголіків без біохімічних ознак захворювання печінки, але не у пацієнтів з алкогольним цирозом, спостерігали збільшення ЕВСС (відповідно 25,8 і 20,8 ккал/кг на добу [27]. В алкоголіків зі стеатозом печінки, АСГ або цирозом надмірне вживання алкоголю асоціювалось зі збільшенням ЕВСС (26 %). При НАЖХП/НАСГ тяжко скласти чітку картину, оскільки у пацієнтів досліджуваної популяції може бути наявною або відсутньою надлишкова маса тіла/ожиріння, хронічне запалення або метаболічний синдром.

7 Через значну міжособистісну варіабельність ЕВСС слід вимірювати за допомогою непрямой калориметрії, якщо є така можливість (Рекомендація 1, ступінь GPP, сильний консенсус — 100 %).

За можливості для вимірювання ЕВСС слід застосовувати непрямую калориметрію, оскільки в окремого пацієнта виміряні ЕВСС можуть значно відрізнятись від прогнозованих значень [28]. Виміряні ЕВСС перевищують прогнозовані значення у 35 % хворих на цироз (гіперметаболізм) і нижче за них у 18 % пацієнтів [29, 30]. При цирозі печінки гіперметаболізм пов'язаний зі зниженням виживаності без ускладнень та з несприятливим результатом після трансплантації [29, 31] і, можливо, регресує з поліпшенням складу тіла [32]. Менш дорогим, надійним і швидким методом є портативна калориметрія [33]. Портативні калориметри, які вимірюють лише споживання кисню та обчислюють енергетичні витрати за умови, що коефіцієнт дихання — 0,85, є точнішими, ніж формули для визначення прогнозованих ЕВСС.

8 Пацієнти з хронічними захворюваннями печінки та малорухливим способом життя мають споживати кількість калорій, визначену за формулою $1,3 \cdot \text{ЕВСС}$ (Рекомендація 2, ступінь В, консенсус 81 %).

Оцінка загальних енергетичних витрат (32 ккал/кг на добу) показала, що добова енергетична потреба у хворих на цироз становить приблизно $1,3 \cdot$ визначені ЕВСС (24 ккал/кг) [34, 35]. Аліментарний термогенез та енергетичні витрати при певній фізичній активності у хворих зі стабільним цирозом не демонструють відхилення від значень, отриманих у здорових осіб. Рівень спонтанних фізичних навантажень значно нижчий у пацієнтів з цирозом. Імовірно, що підвищена енергетична потреба на пізніх стадіях захворювання компенсується зменшенням фізичної активності, що відображує погані фізичні кондиції. При цирозі без асцити для розрахунку базальної швидкості метаболізму слід використовувати фактичну масу тіла. Пацієнтам з асцитом слід застосовувати ідеальну масу тіла відповідно до зросту, незважаючи на результати дослідження 10 пацієнтів з цирозом (з яких було повністю оцінено лише чотирьох хворих [36]), в якому пропонували не віднімати масу асцитичної рідини при розрахунку енергетичних витрат. Пацієнти з трансплантацією печінки в середньому мають такі самі енергетичні потреби, як і більшість хворих, яким показані складні абдомінальні операції [37].

1.2. Ускладнення, пов'язані з лікувальним харчуванням (рис. 3).

1.2.1. Протоколи харчування

9 У немовлят, дітей та дорослих слід застосовувати спеціалізовані протоколи харчування, які оптимально використовують ентеральне харчування (Рекомендація 83, ступінь В, сильний консенсус – 92 %).

Є повідомлення про те, що у немовлят і новонароджених дотримання спеціалізованих протоколів харчування сприяє відновленню кишкових функцій. Такі протоколи спрямовані на обмеження інфузії ліпідів на основі сої, максимальне посилення пероральної та ентеральної стимуляції та введення циклічного ПХ. Ретроспективне дослідження показало, що впровадження рекомендацій щодо годування сприяло зменшенню часу без харчування, меншій тривалості ПХ та кількості немовлят, в яких спостерігали ЗПАП) [38]. При мультिवаріантному аналізі кількість септичних епізодів (ВШ 3,23), дні з кількістю ліпідів >2,5 г/кг на добу (ВШ 1,04) і 60 днів з максимальною кількістю ліпідів (ВШ 10,0) визначено ключовими елементами в розвитку ХСАПХ [39].

1.2.2. Холестаз, асоційований з парентеральним харчуванням

10 Парентеральне харчування може спричинити холестаз у немовлят та дітей (Твердження 16, сильний консенсус – 92 %).

Через різні особливості ХСАПХ у новонароджених і немовлят та ЗПАПХ у дорослих ХСАПХ розглядають як виняток у цих рекомендаціях щодо харчування для дорослих пацієнтів з патологією печінки. Сприятливий ефект застосування

спеціалізованих протоколів харчування (обмеження кількості інфузій ліпідів у новонароджених та немовлят, а також у дорослих) указує на патогенетичну роль ПХ у розвитку холестазу (див. також пункти 11–13). Іншим незалежним чинником, який спричиняє пошкодження печінки, є ступінь втрати тканини кишечника, як продемонстровано у роботі R. T. Stancko та співавт. Це свідчить про зв'язок між ураженням печінки та протяжністю резекції кишечника, але не з ПХ [40]. Таким чином, пов'язані з кишковою недостатністю захворювання печінки (КНАЗП) та ЗПАПХ важко диференціювати у конкретного пацієнта. Такі ускладнення трапляються у 60 % немовлят та 85 % новонароджених, котрі потребують тривалого ПХ при кишкової недостатності [41, 42]. У дорослих є більше шансів для розвитку лише стеатозу, тоді як немовлята та новонароджені більше схильні до гепатоцелюлярних уражень або холестазу, ймовірно, через незрілий обмін жовчі та її транспортування. Це відображено в терміні ХСАПХ, який часто використовують у педіатричній літературі [43]. Термін ЗПАПХ застосовують як у дорослих, так і у педіатричних пацієнтів. У немовлят та новонароджених ХСАПХ зумовлює високу смертність (до 40 %) і є основним показанням для дитячої ТП [43]. У дорослих частота перенесених КНАЗП/ЗПАПХ варіює від 0 до 50 %, а смертність – від 0 до 22 % [42]. Прогресування КНАЗП/ЗПАПХ є обґрунтованим показанням для ранньої життєзабезпечувальної трансплантації тонкої кишки [44].

11 У разі ХСАПХ у немовлят та дітей можна використовувати ліпідні емульсії, збагачені ω3-поліненасиченими жирними кислотами (Рекомендація 84, ступінь 0, сильний консенсус – 100 %).

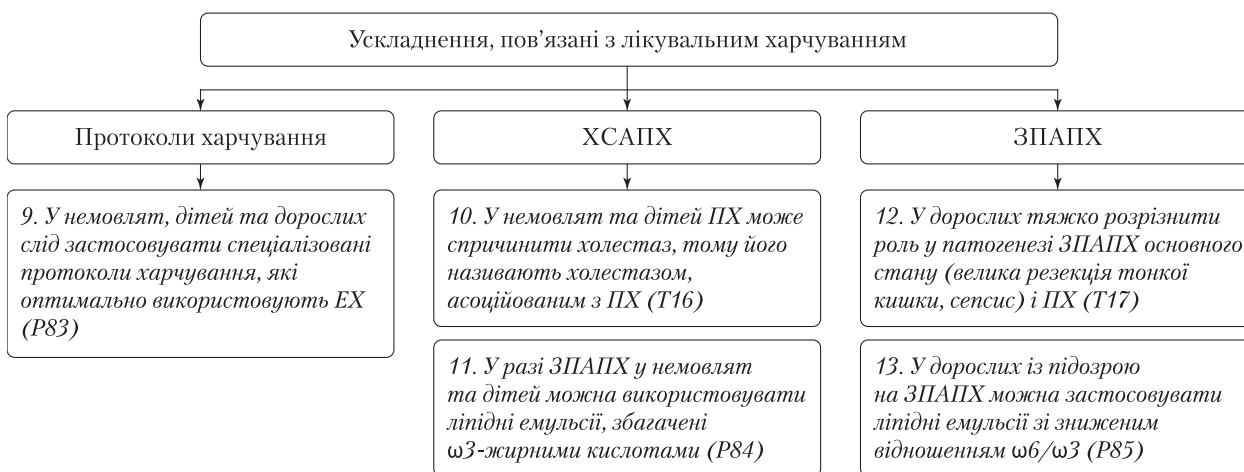


Рис. 3. Ускладнення при лікувальному харчуванні при захворюваннях печінки

Ліпідні емульсії, котрі містять риба́чий жир як джерело тригліцеридів, були запропоновані як протективні засоби при ХСАПХ/ЗПАПХ. Цю тактику оцінено у низці досліджень, в яких 100 % емульсію риба́чого жиру вводили в кількості < 1,0 г/кг на добу, тоді як соєву емульсію — у значно більшій кількості (до 4,0 г/кг на добу), тому, можливо, кількість уведених ліпідів, а не склад ліпідної суміші, визначала кращі наслідки [45, 46]. У ретроспективному аналізі 51 пацієнта дитячого віку із ЗПАПХ при цирозі печінки встановлено, що використання ліпідної емульсії на основі риба́чого жиру супроводжувалося розрешенням холестазау в 76 % випадків [47]. Рандомізоване контрольоване дослідження, в якому порівнювали 100 % емульсію риба́чого жиру з ліпідною емульсією сої в дозі 1,0 г/кг на добу, було припинено достроково через несподівано низьку частоту ХСАПХ [48]. У жодного пацієнта не спостерігали дефіциту жирних кислот, обидва варіанти лікування переносилися добре і були безпечними.

Інший підхід передбачав зменшення кількості ліпідів на основі сої та збільшення дози емульсії риба́чого жиру [49] або використання емульсій, які містили суміш ліпідів на основі сої та середньооланцюгових тригліцеридів (СЛТ) [50] або суміш емульсії риба́чого жиру та емульсії оливкової олії сої [51], або ліпідної суміші на основі сої та оливкової олії, СЛТ та риба́чого жиру [50]. У рандомізованих контрольованих дослідженнях, які порівнювали емульсію SMOF (ліпіди, оливкова олія, соєва олія, СЛТ та риба́чий жир) та емульсію на основі сої, емульсія SMOF, яка містила риба́чий жир, виявилася безпечною та ефективнішою щодо зниження рівня білірубіну і зменшення окисного стресу [52].

1.2.3. Захворювання печінки, асоційоване з парентеральним харчуванням

12 У дорослих тяжко розрізнити роль у патогенезі ЗПАПХ основного стану (велика резекція тонкої кишки, сепсис) та ПХ (Твердження 17, сильний консенсус — 100 %).

Холестатичне ураження печінки трапляється у майже 50 % пацієнтів із тривалим домашнім ПХ. У 1985 р. В. А. Vouyer та співавт. [53] виявили стеатогепатит у 9 із 60 пацієнтів із тривалим ПХ. Ураження печінки зберігалось в середньому 15 міс і прогресувало до цирозу у 3 пацієнтів. R. T. Stanko та співавт. [40] обстежили дорослих, які перебували на ПХ протягом року. Вони виявили нормальну кількість ферментів печінки в осіб, які втратили обмежену ділянку кишечника

або без такої втрати, тоді як у 4/6 пацієнтів з масивною втратою кишечника розвинувся прогресуючий холестаза та стеатогепатит через 4–10 міс після початку ПХ. Це свідчить про те, що пошкодження печінки може виникнути не лише як наслідок ПХ (ЗПАПХ), а і через кишкову недостатність (КНАЗП). У клінічній практиці часто тяжко чітко відмежувати КНАЗП від ЗПАПХ. Вважають, що патогенез цих станів є багатофакторним (порушення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот, системна інфекція, надмірний бактеріальний ріст, відсутність ентеральних поживних речовин та склад сумішей для ПХ). Причиною виникнення ЗПАПХ може бути як недостатній, так і надмірний вміст певних компонентів ПХ. Склад жирних кислот ліпідних емульсій, а також дефіцит холіну та токсичність марганцю пов'язані з виникненням стеатозу та холестазау печінки у дорослих і дітей.

13 У дорослих із підозрою на ЗПАПХ можна застосовувати ліпідні емульсії зі зниженим відношенням ω6-/ω3-поліненасичених жирних кислот (Рекомендація 85, ступінь 0, сильний консенсус — 92 %).

У дорослих доступні обмежені дані щодо ефекту зміни кількості та/або складу парентеральних ліпідів за наявності ЗПАПХ. Обмеження ліпідів на основі сої до ≤ 1,0 г/кг на добу пропонують також і для дорослих [54]. Заміна ліпідів на основі сої на 100 % емульсію риба́чого жиру показала ефективність при ЗПАПХ [55, 56]. У серії з 15 пацієнтів додавання емульсії риба́чого жиру до ліпідної емульсії на основі сої було пов'язано із регресом ЗПАПХ, підтвердженого біопсією [57]. В одному випадку використання емульсії риба́чого жиру разом із режимом ПХ на основі оливкової олії зафіксовано зменшення стеатозу та запалення печінки [58]. Необхідні додаткові дані для рекомендації щодо рутинного використання емульсій з риба́чим жиром для лікування ЗПАПХ.

2. Специфічні рекомендації для окремих захворювань

2.1. Гостра печінкова недостатність (рис. 4, 5)

2.1.1. Метаболічні наслідки та ризик ожиріння

14 При ГПН через втрату гепатоцелюлярної функції та наслідки поліорганної недостатності слід очікувати серйозні порушення метаболізму вуглеводів, білків та ліпідів, зокрема порушення утворення в печінці глюкози, кліренсу

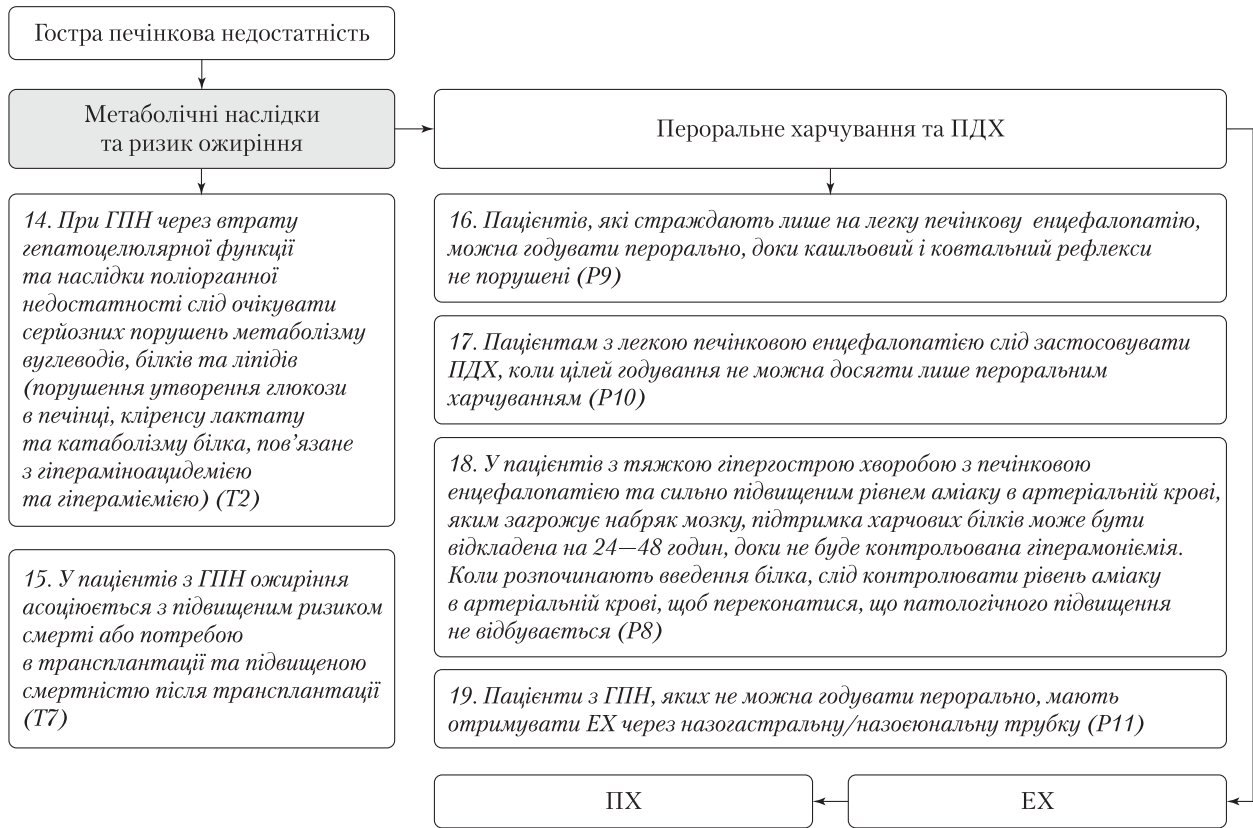


Рис. 4. Клінічне харчування при гострій печінковій недостатності. Частина 1

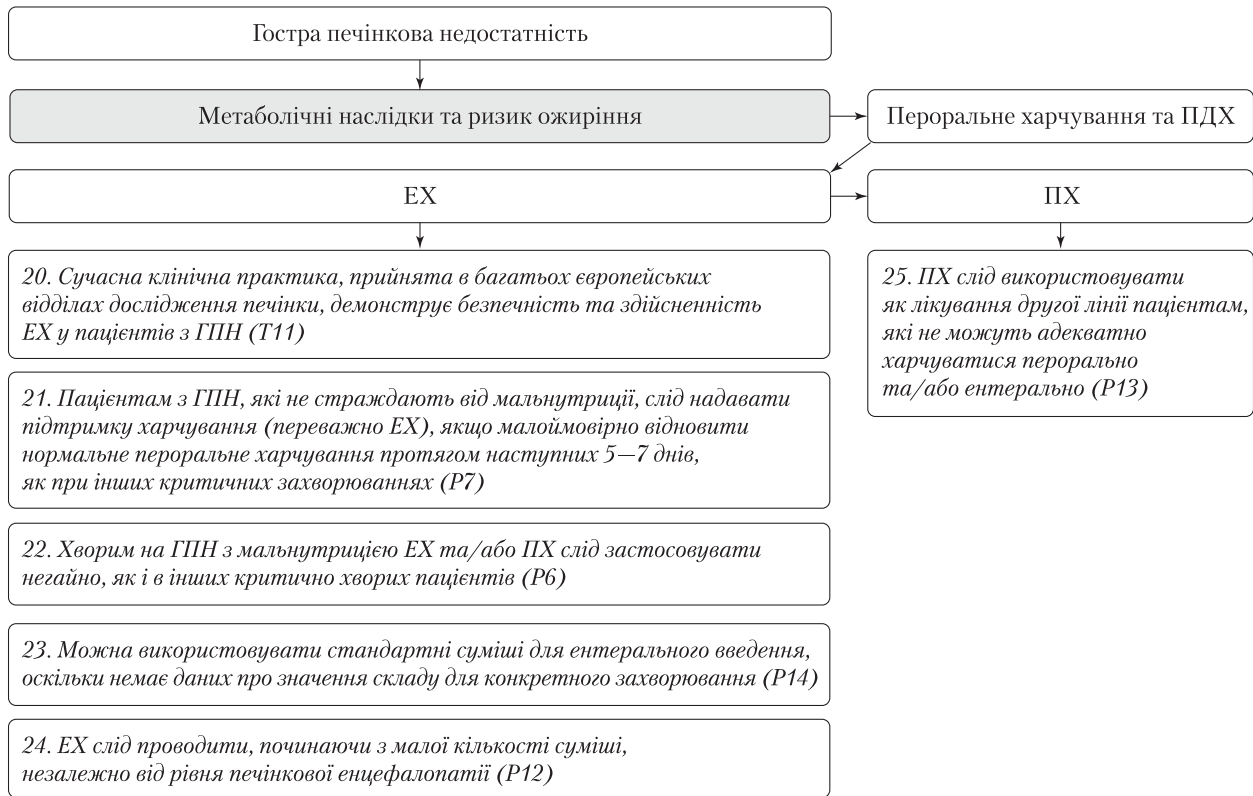


Рис. 5. Клінічне харчування при гострій печінковій недостатності. Частина 2

лактату, катаболізму білка, пов'язане з гіпераміноацидемією та гіперамоніємією (Твердження 2, сильний консенсус (100 %)).

При ГПН спостерігається підвищення у 3–4 рази рівня амінокислот у плазмі крові. Амінокислотна композиція характеризується зменшенням вмісту амінокислот з розгалуженими бічними ланцюгами (АРБЛ) та збільшенням кількості триптофану, ароматичних і сірковмісних амінокислот. Гіпоглікемія є загрозливою особливістю ГПН. Вважають, що вона може бути наслідком: а) зменшення запасів печінкового глікогену, б) порушення глюконеогенезу через втрату гепатоцитів, в) гіперінсулінемії внаслідок збільшення секреції інсуліну та зниження його деградації. При ГПН черевні тканини демонструють зміни від чистого вивільнення глюкози до чистої її утилізації [59]. Ці зміни супроводжуються порушенням толерантності до глюкози, що характеризується зниженням на 50 % рівня екскреції глюкози в усьому організмі, суттєво зниженою (до 15 % від контрольної) чутливістю до інсуліну та підвищенням рівня глюкагону в крові [60]. На відміну від спостережень у хворих на сепсис, при ГПН черевні тканини не виробляють, а вивільняють вільні жирні кислоти з одночасним зниженням кетогенезу [61].

15 У пацієнтів з ГПН ожиріння пов'язане з підвищеним ризиком смерті або потребою в трансплантації та підвищеною смертністю після трансплантації (Твердження 7, сильний консенсус – 96 %).

При ГПН доступні лише дуже обмежені дані щодо впливу стану харчування на перебіг захворювання та прогноз. У пацієнтів з ожирінням, зокрема тяжким, ризик трансплантації або смерті від ГПН був в 1,6 і 1,9 рази вищим. Пацієнти з ожирінням мали в 3,4 рази більший ризик смерті після трансплантації. У невеликій ретроспективній серії пацієнти з надмірною масою тіла мали вищу ймовірність розвитку ГПН [62].

2.1.2. Пероральне харчування та пероральне додаткове харчування

16 Пацієнтів, які страждають лише на легку печінкову енцефалопатію, можна годувати перорально, якщо кашльовий та ковтальний рефлекс не порушені (Рекомендація 9, ступінь GPP, сильний консенсус – 100 %).

Немає даних контрольованих клінічних випробувань при ГПН для підтвердження цієї рекомендації.

17 Пацієнтам з легкою печінковою енцефалопатією слід застосовувати ПДХ, коли цілей годування неможливо досягти лише пероральним харчуванням (Рекомендація 10, ступінь GPP, консенсус 85 %).

Немає даних контрольованих клінічних випробувань при ГПН для підтвердження цієї рекомендації.

18 У пацієнтів з тяжким надгострим перебігом захворювання печінки з печінковою енцефалопатією та значно підвищеним рівнем аміаку в артеріальній крові, яким загрожує набряк мозку, введення харчових білків може бути відкладено на 24–48 год до досягнення контролю гіперамоніємії. З початком введення білка слід контролювати рівень аміаку в артеріальній крові, щоб переконатися у відсутності його патологічного підвищення (Рекомендація 8, ступінь GPP, консенсус 90 %).

У пацієнтів з надгострою ГПН та підвищеним стійким рівнем аміаку в артеріальній крові (> 150 мкмоль/л) може бути підвищений ризик набряку мозку та розвитку внутрішньочерепної гіпертензії [63, 64]. У цій ситуації, при короткочасних, але глибоких порушеннях функції печінки, введення білка може спровокувати зростання рівня аміаку та збільшення ризику набряку мозку. Надходження білка можна відкласти лише на короткий період (24–48 год) до поліпшення функціонального стану печінки з моніторингом рівня аміаку в артеріальній крові після початку введення білка.

19 Пацієнти з ГПН, яких не можна годувати перорально, мають отримувати ЕХ через назогастральний/назоєюнальний зонд (Рекомендація 11, ступінь GPP, сильний консенсус – 100 %).

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства з інтенсивної медицини (ESICM) [65] ЕХ з невеликою кількістю поживних сумішей слід починати, коли контролюються гострі, небезпечні для життя метаболічні розлади та застосовують терапевтичні стратегії підтримки функцій печінки або без них незалежно від ступеня енцефалопатії. Слід контролювати рівень аміаку в артеріальній крові.

2.1.3. Ентеральне харчування

20 Сучасна клінічна практика, прийнята в багатьох європейських гепатологічних центрах, демонструє безпечність та здійсненність ЕХ у пацієнтів з ГПН (Твердження 11, сильний консенсус – 100 %).

Див. коментар до п. 19.

21 Пацієнтам з ГПН без мальнутриції слід надавати додаткове харчування (переважно ентеральне), якщо малоімовірно відновити нормальне пероральне харчування протягом наступних 5–7 днів, як при інших критичних захворюваннях (Рекомендація 7, ступінь GPP, сильний консенсус – 96 %).

Див. коментар до п. 19.

22 Хворим з ГПН та мальнутрицією ЕХ та/або ПХ слід призначати негайно, як і іншим критично хворим пацієнтам (Рекомендація 8, ступінь GPP, сильний консенсус – 96 %).

Рішення про те, коли починати введення додаткового харчування та який шлях використовувати, приймають відповідно до рекомендацій щодо підтримки харчування в інших групах пацієнтів у відділеннях невідкладної допомоги. Три підтипи ГПН можна класифікувати відповідно до їхнього клінічного перебігу. При «надгострій» печінковій недостатності початок печінкової енцефалопатії настає протягом семи днів з моменту появи жовтяниці, пацієнти найчастіше швидко одужують лише за допомогою медикаментозної терапії або після трансплантації, або помирають незабаром після початку захворювання. Через невелику тривалість захворювання у більшості пацієнтів нутритивна підтримка відіграє відносно незначну роль. Прогноз є сприятливішим для цього підтипу. При «гострій» печінковій недостатності інтервал між пожовтінням пацієнта і розвитком печінкової енцефалопатії становить від 8 до 28 днів, а при «підгострій» – від 29 до 72 днів. У разі останніх двох підтипів ГПН частіше необхідна рання нутритивна підтримка.

23 Можуть бути використані стандартні суміші для ЕХ, оскільки немає даних про важливість специфічних композицій для певних захворювань печінки (Рекомендація 14, ступінь GPP, сильний консенсус – 100 %).

Досі не опубліковані дослідження, які б порівнювали суміші для ЕХ у пацієнтів з ГПН. Іншим критично хворим пацієнтам рекомендовано уникати використання всіх спеціальних формул для тих, хто перебуває у відділеннях інтенсивного лікування, зокрема хірургічних хворих. Немає доказів того, що застосування ЕХ, збагаченого АРБЛ, поліпшує результати лікування пацієнтів порівняно зі стандартними цільнобілковими композиціями сумішей у інших критично хворих із захворюваннями печінки, тому їх рідко використовують для нутритивного супроводу при ГПН [66, 67].

24 Ентеральне харчування слід застосовувати, починаючи з низьких доз, незалежно від ступеня печінкової енцефалопатії (Рекомендація 12, ступінь GPP, консенсус 80 %).

Див. коментар після п. 19.

2.1.4. Парентеральне харчування

25 Парентеральне харчування слід використовувати як лікування другої лінії для пацієнтів, які не можуть адекватно харчуватися перорально та/або шляхом ЕХ (Рекомендація 13, ступінь GPP, консенсус 90 %).

Немає переконливих доказів для пацієнтів з ГПН, які могли б підтвердити ці рекомендації, тому практично застосовують такі самі підходи, як і при інших формах захворювань печінки або інших критичних станах. У більшості пацієнтів з ГПН практичним та безпечним є застосування ЕХ, а суміші можна використовувати у кількостях, порівнянних з такими при інших критичних захворюваннях. Як зазначено вище (див. п. 22), невелика підгрупа пацієнтів у надгострих станах може мати тимчасовий ризик погіршення гіперамоніємії при великих білкових навантаженнях, що може впливати на переносність повної дози ЕХ у ранній фазі захворювання. В інших критично хворих пацієнтів, яким потрібна нутритивна підтримка, ПХ не має чітких переваг перед ЕХ і може бути асоційованим із інфекційними ускладненнями, що характерно і для ГПН.

2.2. Алкогольний стеатогепатит (рис. 6, 7)

2.2.1. Пероральне харчування

2.2.1.1. Усі пацієнти

26 При лікуванні пацієнтів з АСГ та вираженою мальнутрицією слід очікувати гіршої виживаності порівняно з пацієнтами без мальнутриції (Твердження 8, сильний консенсус – 100 %).

У пацієнтів з АСГ та дефіцитним трофологічним статусом спостерігається швидке прогресування та вищий рівень смертності згідно із результатами дослідження American Veteran Affairs [68–70]. Дані дослідження Veteran Affairs свідчать про наявність зв'язку між низьким споживанням нормальної їжі та високою смертністю (68). Цей висновок нещодавно було підтверджено [71].

27 Для поліпшення надходження їжі слід застосовувати індивідуальне консультування з питань харчування (Рекомендація 23, ступінь GPP, сильний консенсус – 100 %).

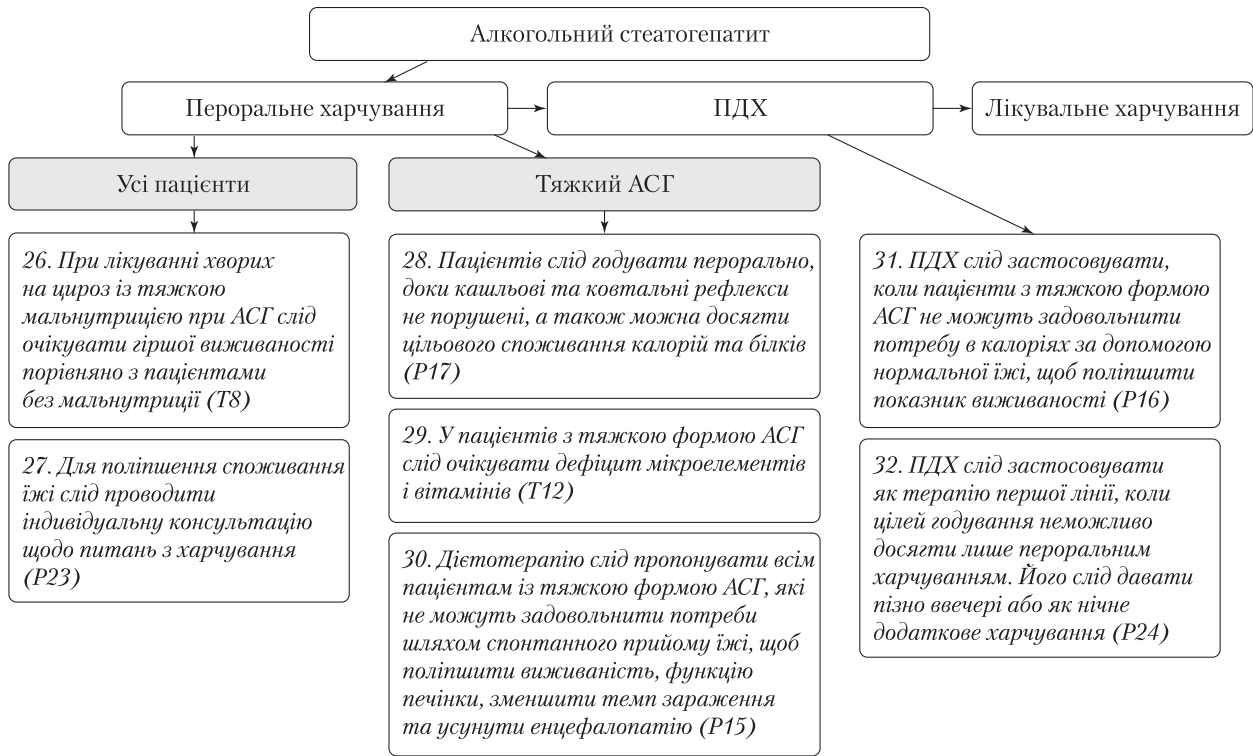


Рис. 6. Клінічне харчування при алкогольному стеатогепатиті. Частина 1

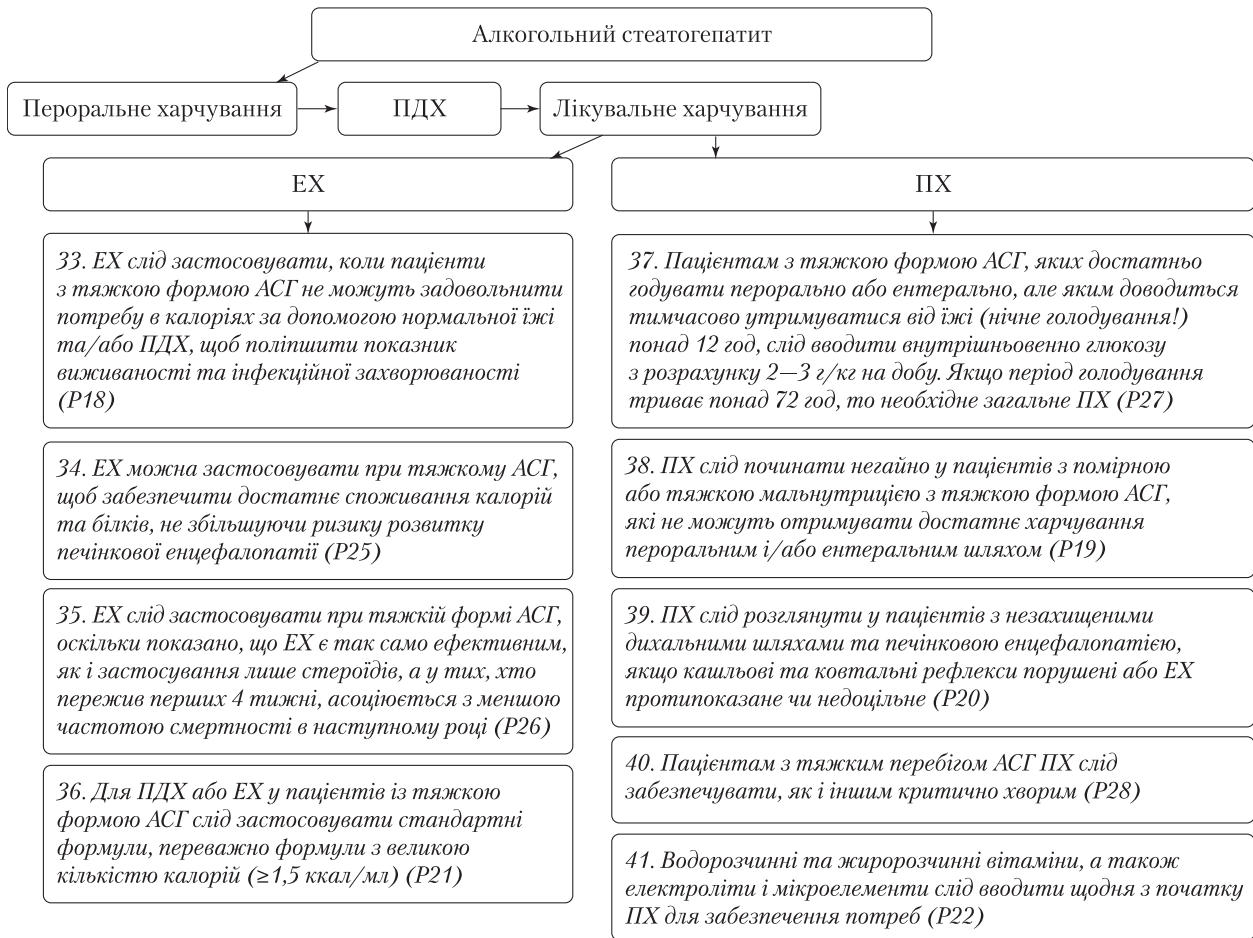


Рис. 7. Клінічне харчування при алкогольному стеатогепатиті. Частина 2

Немає досліджень оцінки користі для індивідуалізованої дієтичної терапії порівняно з необмеженим годуванням або застосуванням додаткового харчування з 30–35 ккал/кг на добу та 1,2–1,5 г білка/кг на добу. Однак, враховуючи пропозиції щодо обмеження вмісту натрію, рідини та інших субстратів залежно від супутніх захворювань, таких як ниркова недостатність або цукровий діабет, індивідуальна структурована програма харчування, ймовірно, матиме більшу користь, ніж довільне харчування.

2.2.1.2. Тяжкий алкогольний стеатогепатит

28 *Пацієнти мають отримувати їжу перорально, доки зберігаються адекватні ковтальні та кашлеві рефлексі і можна досягти цільового рівня споживання та білків (Рекомендація 17, ступінь GPP, калорій сильний консенсус – 100 %).*

Аргументами на користь застосування додаткового харчування у пацієнтів з тяжкою формою АСГ є майже універсальні дані про те, що ці пацієнти мають недостатній пероральний прийом їжі, меншу кількість калорій і білка, що зумовлює смертність та захворюваність [68, 69]. Тому існує вагоме обґрунтування щодо забезпечення достатнього харчування. Однак якщо забезпечується адекватне пероральне споживання, то, здається, немає особливих переваг у різних шляхів уведення. Насправді ПХ асоціюється з вищим ризиком ускладнень, зокрема інфекційних [72]. Також є переваги перорального вживання звичайної дієти перед ЕХ або ПХ щодо цілісності слизової оболонки кишечника та підтримки захисного мікробіому кишечника, які разом забезпечують нижчий рівень інфекцій і меншу смертність.

29 *У пацієнтів з тяжкою формою АСГ слід очікувати дефіцит мікроелементів і вітамінів (Твердження 12, сильний консенсус – 100 %).*

Результати низки емпіричних досліджень свідчать про дефіцит мікроелементів у пацієнтів, які зловживають алкоголем та мають алкогольну хворобу печінки. Є обмежені дані щодо пацієнтів з АСГ [73–75]. Через недостатнє пероральне харчування, яке передуює гострому захворюванню, слід очікувати дефіцит поживних речовин, що потребує його компенсації у пацієнтів з тяжкою формою АСГ. На підставі наявних доказів не можна обґрунтовано стверджувати, що скринінг мальнутриції та компенсація дефіциту мікронутрієнтів рекомендовані всім хворим. З огляду на поширеність дефіциту вітамінів групи В, цинку та вітаміну D їхнє додаткове вживання може бути корисним. Пероральний прийом полівітамінних

препаратів і препаратів цинку є доцільним при тяжкій формі АСГ, оскільки дефіцит є частим явищем, а емпіричні пероральні добавки є менш дорожчими, ніж лабораторні аналізи для встановлення дефіциту перед саплементацією окремих мікроелементів. Добавки тіаміну регулярно застосовують у клінічній практиці для профілактики енцефалопатії Верніке та психозу Корсакова.

30 *Дієтотерапію слід пропонувати всім пацієнтам із тяжкою формою АСГ, які не можуть задовольнити потреби шляхом регулярного прийому їжі для поліпшення показників виживаності, зменшення інфекційних ускладнень, відновлення функцій печінки та усунення енцефалопатії (Рекомендація 15, ступінь В, сильний консенсус – 100 %).*

Послідовні дані показали, що мальнутриція, визначена різними способами, виникає у більшості (50–100 %) пацієнтів з тяжкою формою АСГ [68, 69, 76]. Наявність мальнутриції є незалежним предиктором смертності та негативно впливає на відповідь на кортикостероїди та оксандролон лише при помірному, але не тяжкому АСГ [68, 77, 78]. При тяжкій формі АСГ зниження споживання калорій пов'язане з вищою смертністю та вищою частотою ускладнень. У цих пацієнтів пероральне споживання зменшується, тому додаткове харчування необхідне для підтримки адекватного споживання калорій і білків. Пероральне додаткове харчування у численних рандомізованих дослідженнях демонструє підтримання необхідного рівня споживання калорій, зниження частоти інфекцій, сприяє швидшому усуненню печінкової енцефалопатії та поліпшує функцію печінки. У найновішому багатоцентровому дослідженні незалежно від лікування нижче споживання калорій (21,5 ккал/кг на добу) було пов'язане з гіршими клінічними результатами [71, 79]. Споживання калорій значно зменшується навіть у пацієнтів із абстинентним АСГ, а підвищене споживання калорій поліпшує результати [68, 80]. Однак не існує рандомізованих контрольованих досліджень, які порівнювали б ПДХ та необмежене довільне споживання щодо поліпшення показника виживаності при додатковому харчуванні.

2.2.2. Пероральне додаткове харчування

31 *Пероральне додаткове харчування слід застосовувати, якщо пацієнт з тяжкою формою АСГ не може задовольнити потребу в калоріях, вживаючи нормальну їжу, щоб поліпшити показник виживаності (Рекомендація 16, ступінь В, сильний консенсус – 100 %).*

У пацієнтів з тяжким АСГ пероральне споживання їжі постійно зменшується [68, 69, 76]. У разі порівнянного лікування у групах, додаткове харчування поліпшує показники інфікування та гострої смертності, особливо смерті в лікарні через необмежене пероральне споживання їжі [81–83]. Ентеральне або додаткове харчування оцінювали при тяжкому алкогольному гепатиті, але не повідомлялося про переваги щодо зменшення смертності. Однак є повідомлення про те, що споживання калорій < 21,5 ккал/кг на добу було пов'язано з вищою смертністю [71]. Серед експертів існує сильний консенсус щодо того, що слід пропонувати ПДХ для пацієнтів з поганим пероральним прийомом, що може збільшити виживаність [83].

32 *Пероральне додаткове харчування слід застосовувати як терапію першої лінії, коли цілей годування не можна досягти лише пероральним харчуванням. Його слід вживати пізно ввечері або як нічну добавку (Рекомендація 24, ступінь GPP, сильний консенсус – 100 %).*

Зменшення перорального споживання пов'язане з вищою смертністю, а ПДХ, імовірно, сприятиме швидшому усуненню печінкової енцефалопатії, підвищеного рівня білірубину в сироватці крові та зменшенню ризику зараження. Тяжкий АСГ також є станом гіперметаболізму. Ці дані підтверджують доцільність адекватного споживання калорій і білків шляхом ПДХ. Оскільки отримано переконливі дані щодо користі пізнього вечірнього перекусу при цирозі печінки, зокрема алкогольному цирозі [84], доцільно поширити ці дані для заохочення пізнього вечірнього або нічного прийому їжі для скорочення тривалості голодування.

2.2.3. Лікувальне харчування

2.2.3.1. Ентеральне харчування

33 *Ентеральне харчування слід застосовувати, якщо пацієнт з тяжкою формою АСГ не може задовольнити потребу в калоріях, вживаючи нормальну їжу та/або ПДХ, щоб поліпшити показник виживаності та інфекційної захворюваності (Рекомендація 18, ступінь В, сильний консенсус – 100 %).*

Якщо споживання калорій зменшується при тяжкому АСГ, то зростає смертність [71]. Додаткове споживання калорій не поліпшувало виживаність у більшості рандомізованих досліджень, але повідомлено про меншу частоту інфекційних ускладнень у пацієнтів з мальнутрицією

[83]. Незважаючи на низку досліджень з негативними результатами, є сильний консенсус фахівців щодо того, що у пацієнтів з тяжкою формою АСГ, які не можуть отримувати достатню кількість калорій перорально, додаткове харчування може забезпечити кращу виживаність, особливо в групі з помірною мальнутрицією [68]. Усунення інфекції було кращим при додатковому харчуванні, але невідомо, чи зменшилася частота виникнення нової інфекції. З огляду на те, що у пацієнтів із захворюваннями печінки, котрі не вживають алкоголь, поганий пероральний прийом та мальнутриція пов'язані з вищим ризиком інфікування, можна припустити, що поліпшення перорального прийому їжі може знизити ризик зараження при тяжкому перебігу АСГ, хоча немає опублікованих даних, які б підтверджували це твердження.

34 *Ентеральне харчування можна застосовувати при тяжкому АСГ, щоб забезпечити достатній рівень споживання калорій і білків, не збільшуючи ризику розвитку печінкової енцефалопатії (Рекомендація 25, ступінь 0, сильний консенсус – 92 %).*

Ентеральне харчування виявилось ефективним для забезпечення повноцінним харчуванням хворих на алкогольний цироз [85] або цироз з печінковою енцефалопатією I–III ступеня [86]. В одному дослідженні 10 пацієнтів отримували збагачений АРБЛ розчин (70 г білка на добу). Їхній психічний стан поліпшився [86]. В іншому дослідженні 16 пацієнтам вводили 1,5 г білків/кг на добу з використанням ентеральної формули на основі казеїну [85]. У 136 пацієнтів низький рівень споживання білка був пов'язаний з погіршенням печінкової енцефалопатії, тоді як у пацієнтів із більшим рівнем споживання білка спостерігали поліпшення психічного стану [85].

35 *Ентеральне харчування слід застосовувати при тяжкій формі АСГ, оскільки показано, що ЕХ є так само ефективним, як і стероїди, а у тих, хто пережив перших 4 тиж, асоціюється з нижчою частотою смертності в наступному році (Рекомендація 26, ступінь В, консенсус 85 %).*

Рандомізоване дослідження, в якому порівнювали стероїди із загальним ЕХ, не виявило різниці в смертності, але відзначено ранішу смертність у групі осіб, які отримували стероїди [79]. Незважаючи на те, що смертність у пацієнтів з печінковою енцефалопатією була однаковою в групах, які отримували ЕХ та лікування стероїдами, не повідомлялося, чи відрізнялися групи за частотою усунення печінкової енцефалопатії [79].

В інших дослідженнях не повідомлялося про поліпшення показника виживаності, але ЕХ сприяло зменшенню частоти печінкової енцефалопатії та зниженню рівня білірубину [85]. Незважаючи на те, що користь стероїдів при тяжкому перебігу АСГ є сумнівною [88], рандомізоване контрольоване дослідження показало, що смертність від тяжкого АСГ при застосуванні ЕХ була порівнянною з такою при лікуванні стероїдами протягом 28 днів. Однак пацієнти, котрі отримували ЕХ, померли раніше, ніж особи, котрі приймали стероїди протягом 28 днів. Триваліше спостереження виявило вищу смертність, пов'язану з інфекцією, в групі, яка отримувала стероїди [79]. Автори дійшли висновку, що необхідно оцінити синергічний ефект стероїдів і ЕХ при тяжкій формі АСГ. У недавньому дослідженні порівняння ЕХ зі стероїдами та звичайного харчування зі стероїдами не виявило переваг ЕХ [71], але нижчий рівень споживання калорій збільшив смертність в обох групах, що дає підставу припустити, що ЕХ може забезпечити перевагу щодо виживаності на ранніх стадіях АСГ [71, 79].

36 Для ПДХ або ЕХ у пацієнтів із тяжкою формою АСГ слід застосовувати стандартні суміші, бажано висококалорійні ($\geq 1,5$ ккал/мл) (Рекомендація 21, ступінь GPP, сильний консенсус – 92%).

Немає досліджень, які б оцінювали протоколи харчування при тяжкому перебігу АСГ. Такі протоколи передбачають використання сумішей АРБЛ, дієти з рослинним білком, імунологічне харчування з добавками аргініну. Опубліковані дані оцінюють лише внутрішньовенне введення амінокислот, комерційні парентеральні розчини або внутрішньовенне введення глюкози. Не виявлено користі щодо зменшення смертності у критично хворих пацієнтів [89]. У рандомізованому контрольованому дослідженні повідомлялося, що імунне харчування не має терапевтичних переваг у пацієнтів, яким проведено ТП [90]. Немає контрольованих досліджень, які б показували перевагу спеціально складеної формули порівняно зі стандартною при тяжкому перебігу АСГ. Використання висококалорійних сумішей може зменшити введення рідини у пацієнтів з обмеженням рідини. Такі суміші мають меншу тривалість введення.

2.2.3.2. Парентеральне харчування

37 Пацієнтам з тяжкою формою АСГ, яких достатньо годувати перорально або ентерально, але яким доводиться тимчасово

утримуватися від їжі (нічне голодування!) понад 12 год, слід вводити внутрішньовенно глюкозу з розрахунку 2–3 г/кг на добу. Якщо період голодування триває понад 72 год, то необхідно загальне ПХ (Рекомендація 27, ступінь GPP, сильний консенсус – 100%).

У хворих на цироз печінки після нічного голодування запаси глікогену виснажуються, а метаболічні умови подібні до тривалого голодування у здорових людей. Показано, що пізній вечірній вуглеводний перекус або нічне ПДХ було пов'язано з поліпшенням білкового обміну у хворих на цироз [91, 92]. Немає відповідних даних для пацієнтів з тяжкою формою АСГ, але можна припустити, що виснаження запасів глікогену з усіма наслідками для білкового обміну має місце у хворих з тяжкою формою АСГ. Тому ми рекомендуємо уникати голодування понад 12 год пацієнтам з тяжкою формою АСГ і своєчасно призначати інфузію глюкози або периферичне низькокалорійне ПХ. Стандартне ПХ для пацієнтів, котрі потребують такого втручання, рекомендується, але, за більшістю опублікованих даних, показник смертності навряд чи поліпшиться.

38 Парентеральне харчування слід починати негайно у пацієнтів з помірною або тяжкою мальнутрицією і тяжкою формою АСГ, які не можуть забезпечити достатнього рівня харчування пероральним і/або ентеральним шляхом (Рекомендація 19, ступінь GPP, сильний консенсус – 100%).

Дієтичні добавки з амінокислотними сумішами або калоріями знижують темп зараження та усунення печінкової енцефалопатії, але про сприятливий вплив на виживаність повідомлялося лише у пацієнтів з помірним АСГ [77, 78, 80, 82, 83, 85]. Парентеральне харчування може передбачати інфузію амінокислот і/або глюкози, периферичне або центральне ПХ для підтримки дієтичного прийому у пацієнтів, в яких перорального споживання недостатньо. У кількох дослідженнях оцінено різні парентеральні добавки, переважно інфузії амінокислот або глюкози, сім з яких були рандомізовані при АСГ. Одне дослідження показало перевагу внутрішньовенного введення амінокислот щодо виживання, але це не підтверджено в інших дослідженнях [80]. Існує обмежена кількість даних про вплив дієтичного втручання на печінкову гістологію при тяжкому перебігу АСГ. Жодне дослідження не оцінило прогресування до цирозу, але внутрішньовенне введення амінокислот окремо або

разом з глюкозою асоціювалося з кращим усуненням жирової інфільтрації [82] або гіаліну Меллорі [93]. Зменшення кількості або зникнення гіаліну Меллорі може прогнозувати повільніший темп прогресування. Систематичні огляди та метааналізи також свідчать про те, що додаткове харчування поліпшує швидкість усунення печінкової енцефалопатії [82, 83].

39 *Парентеральне харчування слід розглядати у пацієнтів з незахищеними дихальними шляхами та печінковою енцефалопатією, коли рефлекс кашлю та ковтання порушені, ЕХ протипоказане або недоцільне (Рекомендація 20, ступінь GPP, згода більшості – 72 %).*

Немає досліджень щодо безпосередньої ролі ПХ у підгрупі пацієнтів з печінковою енцефалопатією та/або незахищеними дихальними шляхами з порушеннями захисних рефлексів. Деякі дослідники рекомендують використання ПХ у пацієнтів з енцефалопатією або критично хворих з порушенням кашльового або блювотного рефлексу, інші [94] не підтримують використання ПХ при АСГ [95].

40 *Пацієнтам з тяжким перебігом АСГ ПХ уводять тим самим способом, що й іншим критично хворим (Рекомендація 28, ступінь GPP, сильний консенсус – 100 %).*

Незважаючи на те, що не існує рандомізованих досліджень, які б порівнювали різні формули, норми або компоненти ПХ, можна зробити деякі висновки щодо використання ПХ у критично хворих пацієнтів. Мультидисциплінарний груповий підхід, імовірно, буде корисним. Немає жодних доказів користі специфічної формули поживних речовин при тяжкій формі АСГ. Тип парентеральних розчинів, які використовують, не має переваг, тому пацієнтам із тяжкою формою АСГ рекомендують стандартну практику ПХ.

41 *Водорозчинні та жиророзчинні вітаміни, а також електроліти і мікроелементи слід вводити щодня з початком ПХ для забезпечення потреб (Рекомендація 22, ступінь GPP, сильний консенсус – 100 %).*

Серед пацієнтів з тяжкою формою АСГ, з огляду на майже загальне зниження споживання їжі, спостерігається велика поширеність дефіциту мікроелементів, що негативно впливає на фізіологічну реакцію на стрес та інфекцію. Отже, вітаміни і мікроелементи слід додатково призначати для забезпечення принаймні рекомендованих добових доз. У цій групі пацієнтів з високим ризиком доцільним є введення першої дози тіаміну

до початку ПХ, щоб запобігти розвитку енцефалопатії Верніке або синдрому відновленого годування. Компенсацію нестачі тіаміну слід розглядати в усіх пацієнтів, які отримують ПХ, навіть якщо його дефіцит не було встановлено. Оскільки ПХ, імовірно, буде короточасним, ризик виникнення побічних явищ через тривалу саплементацию вітамінів і мікроелементів низький навіть без кількісної оцінки концентрацій у сироватці крові. Для корекції дефіциту слід вводити певні вітаміни (А, D і К) разом із тіаміном, фолатом та піридоксином.

2.3. Неалкогольний стеатогепатит (рис. 8, 9).

2.3.1. Лікування ожиріння

42 *Надмірне харчування може спричинити НАЖХП або НАСГ, що є попередником цирозу печінки (Твердження 15, сильний консенсус – 100 %).*

Наявні докази розглянуто в пп. 43–61.

43 *Пацієнтам з НАСГ із надмірною масою тіла/ожирінням як лікування першої лінії слід застосовувати інтенсивне втручання у спосіб життя, що разом із підвищеною фізичною активністю сприятиме втраті маси тіла (Рекомендація 30, ступінь А, сильний консенсус – 100 %).*

Зміна способу життя з помірною втратою маси тіла (< 5 %), поліпшує накопичення печінкового жиру лише при комбінації низькокалорійної дієти з фізичними вправами, але не тоді, коли застосовують лише низькокалорійну дієту [96, 97]. Зміна способу життя, яка спричинила втрату маси тіла на 5–10 %, поліпшує гістологію при використанні низькокалорійної дієти та фізичних вправ [98–102]. Аналіз підгруп виявив, що ступінь втрати маси тіла корелює зі ступенем гістологічного поліпшення. Значне поліпшення стеатозу, запалення та збільшення печінки спостерігали, коли було досягнуто зниження маси тіла > 7–9 % [98, 100, 101], тоді як лише зниження маси тіла > 10 % було пов'язане з поліпшенням фіброзу [102]. У систематичних випробуваннях зміна енергетичного балансу за рахунок або зменшення споживання калорій, або меншого обмеження калорій у поєднанні з підвищеними енергетичними витратами (вправи) спричиняла таку саму втрату маси тіла (–10 %) і поліпшення вмісту жиру в печінці, аланінамінотрансферази і чутливості до інсуліну [103]. Однак готовність до змін поведінки є низькою у пацієнтів із надлишковою масою тіла/ожирінням із НАЖХП, лише 10 % осіб активно працюють над змінами або готуються до них.

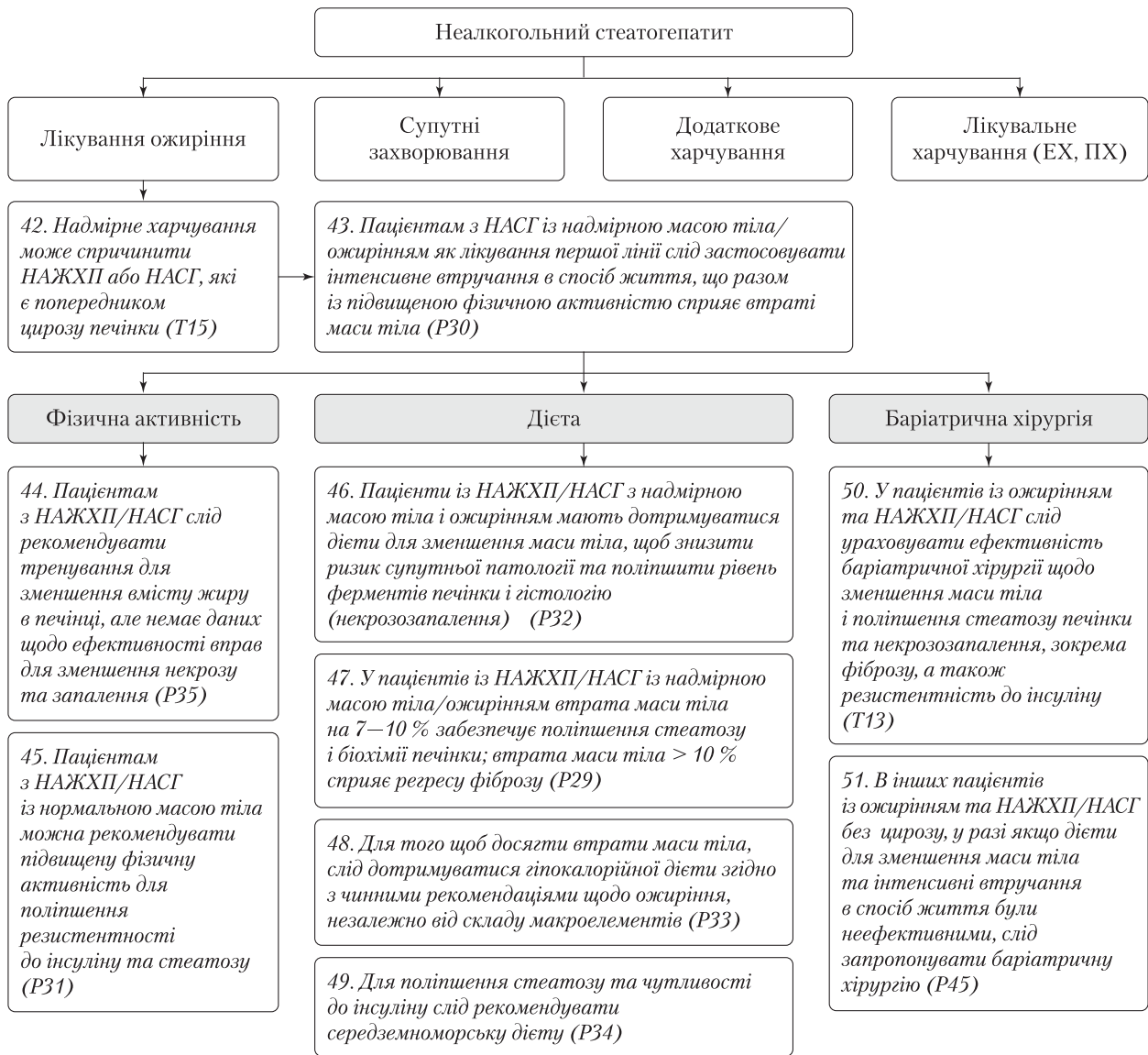


Рис. 8. Клінічне харчування при неалкогольному стеатогепатиті. Частина 1

2.3.1.1. Вправи

44 Пацієнтам з НАЖХП/НАСГ слід рекомендувати тренування для зниження вмісту жиру в печінці, але немає даних щодо ефективності вправ для зменшення некрозу та запалення (Рекомендація 35, ступінь А, сильний консенсус – 100%).

Неінвазивні вимірювання переконливо демонструють зниження вмісту внутрішньопечінкових та вісцеральних тригліцеридів у суб'єктів, які займаються спортом, не втрачаючи маси тіла [104–106]. Тримісячний тренінг з резистентності поліпшив показник гепаторенального ультразвуку (показник стеатозу печінки), але не впливав на рівень ферментів у печінці,

тригліцеридів у сироватці крові та індекс інсулінорезистентності НОМА [107]. Рекомендовані вправи є ефективними у мотивованих пацієнтів. Це варіант лікування пацієнтів з НАЖХП з дефіцитом маси тіла, яким не можна рекомендувати велику втрату маси тіла. Немає даних щодо впливу лише фізичних вправ на гістологічні особливості НАСГ – збільшення розміру печінки, запалення та особливо фіброзу.

45 Пацієнтам з НАЖХП/НАСГ та нормальною масою тіла можна рекомендувати підвищену фізичну активність для поліпшення резистентності до інсуліну та стеатозу (Рекомендація 31, ступінь GPP, сильний консенсус – 100%).

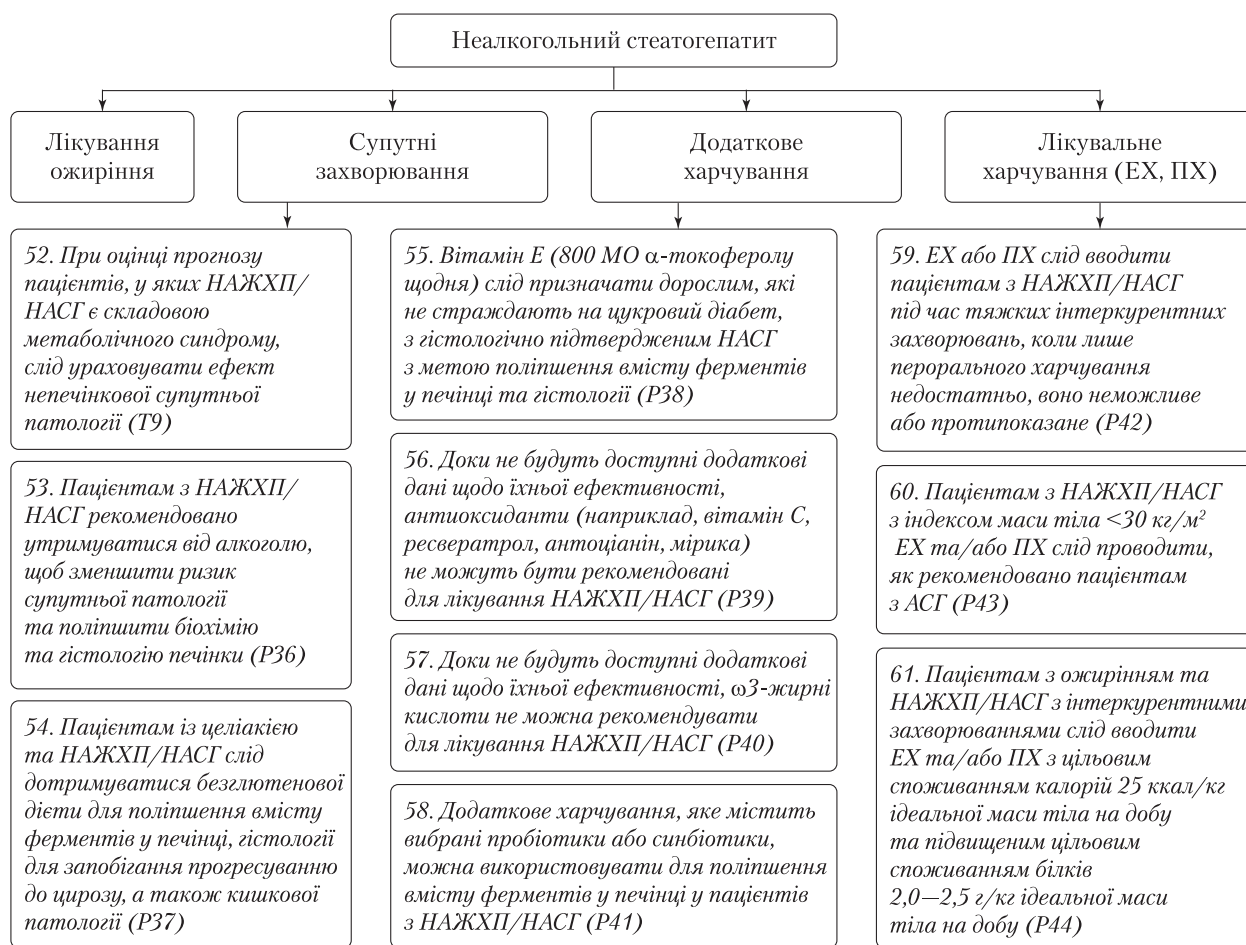


Рис. 9. Клінічне харчування при неалкогольному стеатогепатиті. Частина 2

Для невеликої частки пацієнтів з НАЖХП/НАСГ з нормальною масою тіла не можна розробити рекомендації на основі інтервенційних досліджень. Оскільки показано, що фізичні вправи поліпшують вміст жиру в печінці та резистентність до інсуліну у пацієнтів з НАЖХП/НАСГ із надмірною масою тіла/ожирінням [104–107], можна рекомендувати фізичні вправи особам із нормальною масою тіла для поліпшення стеатозу та резистентності до інсуліну. Слід також розглянути можливість зменшення споживання солодких безалкогольних напоїв з фруктозою.

2.3.1.2. Дієта

46 Пацієнти з НАЖХП/НАСГ та надмірною масою тіла/ожирінням мають дотримуватися дієти, яка зменшує масу тіла, щоб знизити ризик супутньої патології, поліпшити рівень ферментів у печінці та гістологію (некроз із запалення) (Рекомендація 32, ступінь А, сильний консенсус — 100 %).

У багатоцентровому рандомізованому дослідженні низькокалорійні дієти були ефективними та безпечними для зменшення маси тіла та поліпшення НАЖХП протягом 12 тиж [108]. Також низькокалорійна дієта була ефективною для зниження маси тіла щонайменше на 5 % та поліпшення НАЖХП [103, 109, 110]. Дані двох досліджень свідчать про те, що обмеження дієтичних вуглеводів було ефективнішим, ніж загальне обмеження калорій, для короточасної втрати маси тіла (2 тиж) та зниження рівня печінкових тригліцеридів [111, 112], тоді як Е. Kirk та співавт. повідомили про таке саме зменшення вмісту внутрішньопечінкових ліпідів через 11 тиж при дотриманні дієти з низьким або високим вмістом вуглеводів [113]. Ще одне випробування показало однаковий корисний вплив незалежно від того, була дієта з низьким вмістом жирів чи вуглеводів [114]. Автори двох випробувань повідомили про корисний вплив дієти з низьким вмістом насичених жирів [115, 116]. У проспективному дослідженні з участю діабетиків із ожирінням, в якому порівнювали ізокалорійні дієти

з високим вмістом тваринного або рослинного білка, через 6 тиж спостерігали зниження рівня внутрішньопечінкового жиру та інсулінорезистентності [117]. Див. також п. 48.

47 У пацієнтів із НАЖХП/НАСГ та надмірною масою тіла/ожирінням втрата маси тіла на 7–10% має бути спрямована на поліпшення стеатозу і біохімії печінки; втрата маси тіла > 10% — на поліпшення фіброзу (Рекомендація 29, ступінь А, сильний консенсус — 96%).

Втрата маси тіла зазвичай зменшує стеатоз печінки незалежно від того, як цього досягають [118–120]. Результати оцінки парних біопсій у пацієнтів з НАСГ, які втратили масу тіла, вказують на те, що лише втрата маси тіла > 9–10% супроводжується поліпшенням фіброзу і навіть повним усуненням НАСГ [98, 102, 121–127]. Менш виражена втрата ваги пов'язана з поліпшенням стану стеатозу, запалення та вмісту ферментів у печінці, але не фіброзу [101, 102, 114, 128, 129]. Потенціал бариатричної хірургії для поліпшення фіброзу НАСГ підтверджено двома метааналізами [130, 131]. Див. також пп. 50 і 51.

48 Для того щоб досягти втрати маси тіла, слід дотримуватися низькокалорійної дієти згідно з чинними рекомендаціями щодо ожиріння незалежно від складу макроеlementів (Рекомендація 33, ступінь А, сильний консенсус — 93%).

Консультації з питань надмірної маси тіла та ожиріння при НАЖХП слід проводити відповідно до чинних рекомендацій щодо дієтичного лікування ожиріння. Немає надійних доказів щодо певного складу низькокалорійної дієти, унікального для використання у пацієнтів з НАЖХП/НАСГ. Однак споживання кави, ймовірно, принесе користь здоров'ю, а не шкоду, а підрахунки вказують на найбільше зниження ризику різних наслідків для здоров'я в разі споживання трьох-чотирьох чашок на день. Ймовірно, найбільше користі отримають пацієнти з хронічним захворюванням печінки. Існує гіпотеза, що зростання поширеності ожиріння за останні чотири десятиліття пов'язане зі збільшенням споживання дієтичної фруктози та кукурудзяного сиропу з високим вмістом фруктози як підсолоджувача в безалкогольних напоях та інших продуктах харчування [132]. У пацієнтів з НАЖХП відзначено підвищене споживання фруктози, а також більший вміст інформаційної РНК печінкової фруктокінази і синтази жирних кислот порівняно з контрольною групою [133]. Високе споживання фруктози може збільшити ризик НАСГ

і вираженого фіброзу, хоча цей зв'язок може бути суперечливим через надмірне споживання калорій або нездоровий спосіб життя і малорухливу поведінку, які найчастіше трапляються при НАЖХП [118, 134]. Однак наявні дані недостатньо переконливі, щоб зробити висновки щодо самостійного впливу фруктози при НАЖХП, при споживанні її як інгредієнта нормокалорійної дієти [135, 136]. Див. також п. 46.

49 Для поліпшення стеатозу та чутливості до інсуліну слід рекомендувати середземноморську дієту (Рекомендація 34, ступінь В, сильний консенсус — 100%).

Доступні численні інтервенційні [137–139] та спостережні [140, 141] дослідження, які свідчать про те, що середземноморська (СЗМ) дієта сприятливо впливає на масу тіла, чутливість до інсуліну, стеатоз та фіброз печінки, але без чітких доказів щодо запобігання появі НАЖХП. Однак є масив клінічних доказів, які підтверджують сприятливий ефект СЗМ дієти щодо зниження ризику серцево-судинних захворювань та розвитку діабету, станів, які мають спільні етіологічні чинники з НАЖХП, такі як резистентність до інсуліну та ожиріння [142]. Більша прихильність до СЗМ дієти не пов'язана з меншою ймовірністю наявності НАЖХП, але вона асоціюється з меншим ступенем резистентності до інсуліну та менш тяжкими захворюваннями печінки у пацієнтів з НАЖХП [140]. Навіть без втрати маси тіла СЗМ дієта знижує стеатоз печінки і поліпшує чутливість до інсуліну в інсулінорезистентній популяції осіб з НАЖХП порівняно з чинними дієтичними рекомендаціями [143].

2.3.1.3. Баріатрична хірургія

50 У пацієнтів із ожирінням та НАЖХП/НАСГ слід враховувати ефективність баріатричної хірургії для зменшення маси тіла і поліпшення стеатозу печінки, некрозу і запалення, зокрема фіброзу, а також резистентності до інсуліну (Твердження 13, сильний консенсус — 100%).

Вплив баріатричної хірургії на гістологію печінки при парних біопсіях вивчено в кількох дослідженнях [121–123, 125, 126, 144]. Очевидно, що значна втрата маси тіла, якої досягають за допомогою цього підходу, може усунути НАСГ на 80–100% і істотно поліпшити фіброз, причому останнє є найважливішим результатом для виживання пацієнтів [145]. Крім того, поліпшується чутливість до інсуліну, значна частина хворих на цукровий діабет більше не потребує протидіабетичного лікування.

51 В інших пацієнтів із ожирінням і НАЖХП/НАСГ, які не мають цирозу, після того, як дієти для зменшення маси тіла та інтенсивні інтервенції у спосіб життя не досягли результату, слід запропонувати бариатричну хірургію (Рекомендація 45, ступінь В, сильний консенсус – 100 %).

Модифікація способу життя хоча й ефективна у деяких пацієнтів, часто недостатня для тривалої втрати маси тіла та усунення НАСГ. Жодне лікування лікарськими засобами не виявилось ефективним, але багато молекул досліджують. Бариатрична хірургія є потенційним варіантом лікування НАЖХП, особливо при прогресуючій формі НАСГ. Не існує систематичних рандомізованих контрольованих досліджень, які б оцінювали будь-яку бариатричну хірургічну процедуру для спеціального лікування НАЖХП або НАСГ. Систематичний огляд та метааналіз 15 досліджень, які повідомляли про 766 парних біоптатів печінки, показав, що об'єднана частка пацієнтів із поліпшенням або усуненням стеатозу становила 92 %, частота стеатогепатиту – 81 %, фіброзу – 66 %, повного усунення НАСГ – 70 % [130]. Інтраопераційна смертність від бариатричної хірургії нижча у пацієнтів без цирозу порівняно з пацієнтами з компенсованим або декомпенсованим цирозом (0,3, 0,9 та 16,3 %) [146]. Спільні європейські рекомендації EASL, EASD та EASO стверджують, що у пацієнтів, які не реагують на зміни способу життя та фармакотерапію, бариатрична хірургія є варіантом зменшення маси тіла та метаболічних ускладнень зі стабільними довгостроковими результатами [118].

2.3.2. Супутні захворювання

52 При оцінці прогнозу пацієнтів, у яких НАЖХП/НАСГ є невід'ємною складовою метаболічного синдрому, слід враховувати ефект непечінкової супутньої патології (Твердження 9, сильний консенсус – 100 %).

При НАЖХП загальна та серцево-судинна смертність збільшуються порівняно із загальною популяцією. НАЖХП асоціюється з підвищеним стандартизованим коефіцієнтом смертності порівняно із загальною популяцією, а хвороби печінки посідають третє місце після серцево-судинних захворювань та раку як причина смерті. Тяжке ожиріння до ТП асоціюється з більшою поширеністю супутніх захворювань (діабет, гіпертонія), криптогенним цирозом та збільшенням смертності від інфекційних ускладнень, серцево-судинних захворювань і раку [147, 148]. Ризик діабету та явний діабет

2 типу асоціюються з тяжчою НАЖХП, прогресуванням до НАСГ, розвиненим фіброзом та розвитком гепатоцелюлярної карциноми [149, 150], незалежно від рівня сироваткових трансаміназ. Пацієнти з НАЖХП також мають підвищений (у 5 разів) ризик розвитку діабету 2 типу після коригування з урахуванням кількох чинників, які впливають на спосіб життя і метаболізм [151]. Таким чином, європейські настанови рекомендують обстежувати осіб з НАЖХП на наявність діабету, а пацієнтів з діабетом 2 типу – на наявність НАЖХП незалежно від рівня сироваткових трансаміназ [118].

53 Пацієнтам з НАЖХП/НАСГ рекомендовано утримуватися від алкоголю, щоб зменшити ризик супутньої патології та поліпшити біохімію і гістологію печінки (Рекомендація 36, ступінь А, сильний консенсус – 100 %).

Вирішуючи питання про те, чи існує безперервна модель, дозозалежний вплив чи порогове значення, вплив статі або кінцевих точок (захворюваність та смертність), при вживанні алкоголю, J. Rehm та співавт. у систематичному огляді та метааналізі проаналізували 17 досліджень [152]. Вони дійшли висновку, що існує порогова кількість з огляду виникнення цирозу, але не смертності, незалежно від статі. Якщо є будь-які ознаки захворювання печінки різної етіології, автори пропонують через більші відносні ризики утриматися від будь-якого споживання алкоголю, так як продовження його споживання пов'язане зі смертністю [152]. Крім того, при НАЖХП/НАСГ ризики можуть зростати внаслідок взаємодії з лікарськими засобами, які призначаються при наявності метаболічного синдрому. На відміну від загальної популяції, вживання алкоголю може не зменшити ризик серцево-судинних захворювань у пацієнтів з НАЖХП [151].

54 Пацієнтам із целиакією та НАЖХП/НАСГ слід дотримуватися безглютенної дієти для поліпшення вмісту ферментів у печінці, гістології та кишкової патології, а також для запобігання прогресуванню до цирозу (Рекомендація 37, ступінь В, сильний консенсус – 96 %).

Пацієнти з целиакією схильні до підвищеного ризику захворювання печінки до або після діагностики целиакиї. Згідно із результатами систематичного аналізу [154] коефіцієнт ризику для НАЖХП/НАСГ становить 2,8 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 2,0–3,8) у хворих на целиакію, у підгрупі дітей відношення ризиків становить 4,6 (95 % ДІ 2,3–0,1). Є кілька повідомлень про поліпшення або навіть нормалізацію

активності трансаміназ зі швидкістю реакції до 75–100 % після застосування дієти без глютену [155–159]. У серії випадків із Фінляндії (4 пацієнти із серйозними захворюваннями печінки, направлені до центру трансплантації) під час оцінки було діагностовано целиакію. Всі пацієнти відреагували на безглютенову дієту, у двох з них, які дотримуються дієти, захворювання печінки повністю зникло [160]. У чотирьох з п'яти американських пацієнтів із цирозом печінки та целиакією, які дотримувалися дієти, рівень АЛТ, АСТ та білірубину поліпшились. Показник МТСЗП (модель термінальної стадії захворювання печінки) погіршився в одного пацієнта з цирозом унаслідок НАСГ, у решти — поліпшився [161]. Існує зв'язок між целиакією та автоімунною хворобою печінки (автоімунний гепатит, первинний жовчний холангіт). Обмеження глютену, здається, відіграє роль у зменшенні ризику ускладнень (мальабсорбція, остеопороз, злоякісні пухлини) у цієї групи пацієнтів.

2.3.3. Дієтичні добавки

55 Вітамін Е (800 МО α -токоферолу щодня) слід призначати дорослим, які не страждають на цукровий діабет, з гістологічно підтвердженим НАСГ для поліпшення вмісту ферментів у печінці та гістології (Рекомендація 38, ступінь В, сильний консенсус — 100%).

Ефективність вітаміну Е як антиоксиданту для поліпшення біохімічних та/або гістологічних аномалій НАСГ досліджували в низці досліджень [100, 162, 163]. Однак ці дослідження є неоднорідними за потужністю дослідження, критеріями залучення, дозою вітаміну Е, використовуваними композиціями вітаміну Е, додатковим застосуванням інших антиоксидантів або лікарських засобів та гістологічними даними для оцінки результатів. Незважаючи на ці обмеження, щодо дорослих з НАСГ можна зробити такі висновки:

1. Застосування вітаміну Е пов'язане з поліпшенням ферментів печінки (зниженням вмісту АЛТ, АСТ).

2. Випробування, в яких оцінювали особливості НАСГ при парних біопсіях печінки, свідчать про поліпшення стеатозу, запалення, збільшення печінки та усунення стеатогепатиту у пацієнтів, які отримували вітамін Е, порівняно з контрольною групою.

3. Вітамін Е впливає незначною мірою або зовсім не впливає на фіброз печінки. У найбільшому рандомізованому клінічному дослідженні (PIVENS) визначеної первинної кінцевої точки

було досягнуто у значно більшій кількості учасників, які отримували перорально вітамін Е (800 МО/добу протягом двох років) порівняно з плацебо (відповідно 42 та 19 %, $p < 0,001$, кількість хворих, які потребують лікування, — 4,4) [163]. Повторний аналіз дослідження PIVENS показав, що зменшення вмісту АЛТ частіше мало місце у тих, хто отримував вітамін Е, та було пов'язане з оцінкою активності НАЖХП (індекс активності захворювання), але не з показниками фіброзу [164]. Цікаво, що вітамін Е мав додатковий ефект щодо поліпшення вмісту АЛТ, НАС та фіброзу, який спостерігали при втраті маси тіла $> 2,0$ кг [164].

56 Доки не будуть доступні додаткові дані щодо їхньої ефективності, антиоксиданти (наприклад, вітамін С, ресвератрол, антоціанін, мірика) не можна рекомендувати для лікування НАЖХП/НАСГ (Рекомендація 39, ступінь 0, сильний консенсус — 100%).

Пероральний ресвератрол (3000 мг), який використовували протягом 8 тиж, не впливав на резистентність до інсуліну, стеатоз, розподіл жиру в абдомінальній порожнині, кількість ліпідів у плазмі та антиоксидантну активність. Однак рівні АЛТ та АСТ значно зросли у групі ресвератролу [165]. В іншому дослідженні встановлено, що прийом 150 мг ресвератролу перорально двічі на добу протягом 3 міс поліпшив вміст АСТ, АЛТ, лактатдегідрогенази та загального холестерину, індекс інсулінорезистентності НОМА та медіатори запалення [166]. Одна капсула (500 мг) ресвератролу разом із втручанням у спосіб життя була ефективнішою, ніж лише втручання у спосіб життя у пацієнтів із надлишковою масою тіла, для поліпшення рівня АЛТ, прозапальних цитокінів та стеатозу печінки [167, 168]. Сік мірики, який містить високий рівень поліфенолів, не впливав на антропометричні показники та індекс інсулінорезистентності НОМА у китайських пацієнтів з нормальною масою тіла з НАЖХП при УЗД [169]. У рандомізованому контрольованому пілотному дослідженні флавоноїдний антоціанін (320 мг перорально протягом 12 тиж) знизив вміст АЛТ та рівень глікемії при глюкозо-толерантному тесті навантаження глюкози [170]. Повідомлялося, що пероральне додавання коензиму Q10 зменшує обвід талії, рівень АСТ у сироватці крові та загальну антиоксидантну здатність [171]. В епідеміологічних дослідженнях встановлено, що споживання вітаміну С у пацієнтів з НАЖХП було менше рекомендованої добової норми, що свідчить про зв'язок між харчовими звичками,

захворюваннями та дефіцитом вітаміну С. Рандомізовані клінічні дослідження не виявили переваг вітаміну С перед плацебо. Роль вітаміну С при НАЖХП слід дослідити в адекватно контрольованих рандомізованих клінічних дослідженнях. Аномально низький рівень холіну був залучений у патогенез пов'язаної з ПХ хвороби печінки, деякі морфологічні особливості якої нагадують НАЖХП/НАСГ [172]. Вторинний аналіз харчових анкет 664 учасників трьох досліджень з мережі клінічних досліджень при НАСГ показав, що у жінок у постменопаузі зниження споживання холіну асоціювалося зі збільшенням фіброзу [173]. Дані свідчать про те, що більше споживання холіну з їжею може асоціюватися з меншим ризиком розвитку НАЖХП. При НАСГ виявлено тісний взаємозв'язок між рівнем вільного холіну в плазмі та ступенем стеатозу і фіброзу печінки [174]. Даних про інтервенційні дослідження із застосуванням холіну немає. Порівняно з плацебо пероральний прийом L-карнітину (1 г двічі на добу протягом 24 тиж) був ефективним для зниження рівня фактора некрозу пухлини α і С-реактивного білка та поліпшення функції печінки, вмісту глюкози в плазмі, ліпідного профілю, індексу інсулінорезистентності НОМА і гістологічних виявів НАСГ [175]. У подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні у пацієнтів з діабетичною НАЖХП пероральний прийом карнітину оротату (824 мг тричі на добу протягом 12 тиж) асоціювався зі значним поліпшенням вмісту АЛТ, γ -ГТ, і стеатозу печінки [176]. Однак це попередні результати, тому L-карнітин не слід рекомендувати.

57 Доки не будуть доступні додаткові дані щодо їхньої ефективності, ω 3-поліненасичені жирні кислоти не можна рекомендувати для лікування НАЖХП/НАСГ (Рекомендація 40, ступінь 0, сильний консенсус — 100%).

Серед пацієнтів, хворих лише на НАЖХП, спостерігали тенденцію до зменшення жиру в печінці у тих, хто отримував 4 г ω 3-поліненасичених жирних кислот [177]. Однак багатоцентрове дослідження, в якому порівнювали два режими прийому етил-ейкозапентанової кислоти (1,800 мг/добу або 2,700 мг/добу) з плацебо, не виявило впливу на ферменти печінки, резистентність до інсуліну, вміст адипонектину, кератину-18, С-реактивного білка, гіалуринової кислоти та гістологію печінки у 243 пацієнтів з морфологічно підтвердженим НАСГ [178]. У меншому контрольованому дослідженні прийом 3 г ω 3-поліненасичених жирних кислот зменшив

вміст печінкового жиру, але не зміг поліпшити НАСГ на 2 бали [179]. У дослідженні, в якому порівнювали ефект 4 г ω 3-поліненасичених жирних кислот та дапагліфлозину окремо або в комбінації, лише комбінація була ефективнішою, ніж плацебо, для зменшення вмісту внутрішньопечінкового жиру [180]. Автори систематичного огляду та метааналізу дійшли висновку, що у пацієнтів з НАЖХП ω 3-поліненасичені жирні кислоти зменшують жир у печінці, але оптимальну дозу не визначено, тому слід провести контрольовані дослідження [181]. Однак автори недавнього систематичного огляду припустили, що морські ω 3-поліненасичені жирні кислоти можуть бути важливим засобом для лікування НАЖХП, але для підтвердження цього необхідно провести додаткові дослідження [182]. Автори іншого метааналізу дійшли висновку, що ω 3-довголанцюгові поліненасичені жирні кислоти корисні для дієтичного лікування пацієнтів з НАЖХП, але неефективні щодо гістологічних результатів у пацієнтів з НАСГ [183].

58 Дієтичні добавки, які містять вибрані пробіотики або синбіотики, можна використовувати для поліпшення вмісту ферментів у печінці у пацієнтів з НАЖХП/НАСГ (Рекомендація 41, ступінь 0, консенсус 89%).

У систематичному огляді виявлено дев'ять повнотекстових статей рандомізованих клінічних випробувань, в яких оцінювали пробіотики, пребіотики або синбіотики при лікуванні дорослих з НАЖХП, з них шість були вилучені через методологічний дефіцит [184]. Подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження з участю 30 пацієнтів з НАЖХП, підтвердженою біопсією, виявило статистично значуще, але дуже помірне зниження рівня АЛТ, АСТ і γ -глутамілтрансферази через 3 міс лікування пробіотиком, але не плацебо [185]. Порівняння пробіотиків зі стандартним лікуванням показало зменшення вмісту внутрішньопечінкових тригліцеридів (МР-спектроскопія) і АСТ у сироватці крові у 10 пацієнтів групи пробіотиків [186]. У пацієнтів з НАЖХП, підтвердженою біопсією, зміна способу життя та використання *Bifidobacterium longum* з фруктоолігосахаридами протягом 24 тиж і зміна лише способу життя сприяли зниженню рівня АСТ, маркерів запалення, індексу інсулінорезистентності НОМА, сироваткового ендотоксину та поліпшенню гістологічних ознак НАСГ, але зміни були більшими в групі, яка отримувала симбіотик [187]. У рандомізованому подвійному сліпому плацебоконтрольованому клінічному

випробуванні 52 пацієнти з НАЖХП були рандомізовані на дві групи: прийом двічі на добу протягом 28 тиж синбіотика або капсули плацебо додатково до зміни способу життя. В групі синбіотика рівень АЛТ, АСТ, γ -глутамілтрансферази, С-реактивного білка та запальних цитокінів у крові знизився більшою мірою, ніж у групі плацебо [188]. Повідомлялося, що щоденне вживання протягом 8 тиж 300 г йогурту, який містив пробіотики, поліпшувало вміст ферментів у печінці у пацієнтів із НАЖХП порівняно зі звичайним йогуртом [189].

2.3.4. Лікувальне харчування (ЕХ, ПХ)

59 *Ентеральне або парентеральне харчування слід проводити пацієнтам з НАЖХП/НАСГ під час тяжких інτερкурентних захворювань, коли лише перорального харчування недостатньо, воно неможливе або протипоказане (Рекомендація 42, ступінь GPP, сильний консенсус – 96 %).*

Даних щодо офіційних випробувань дієтотерапії у пацієнтів з НАЖХП/НАСГ під час тяжких інτερкурентних захворювань, коли лише перорального харчування недостатньо, воно неможливе або протипоказане, немає. Аналіз з використанням бази даних Корейського національного обстеження здоров'я та харчування виявив, що у 12 % пацієнтів з НАЖХП була саркопенія, їхній індекс маси тіла (ІМТ) був значно вищим, ніж в осіб без саркопенії [190]. Крім того, саркопенія постійно асоціювалася зі значним фіброзом печінки. На підставі багатьох звітів про прогностичну роль поганого споживання їжі у госпіталізованих пацієнтів загалом і у пацієнтів з АСГ або цирозом печінки зокрема експерти рекомендують підтримку харчування також у пацієнтів з НАЖХП/НАСГ, які не можуть досягти адекватного споживання їжі, коли вони страждають на тяжкі інτερкурентні захворювання. Крім того, у цій групі пацієнтів настійно рекомендується

проводити скринінг ризику мальнутриції та відповідну оцінку поживності.

60 *Пацієнтам з НАЖХП/НАСГ з ІМТ < 30 кг/м² ЕХ та/або ПХ слід проводити, як рекомендовано пацієнтам з АСГ (Рекомендація 43, ступінь GPP, сильний консенсус – 100 %).*

Див. коментар до п. 59 та коментарі до пунктів 33, 34, 38 і 40 щодо застосування ЕХ/ПХ у хворих на АСГ.

61 *Пацієнтам з ожирінням та НАЖХП/НАСГ з інτερкурентними захворюваннями слід проводити ЕХ та/або ПХ з цільовим споживанням калорій з розрахунку 25 ккал/кг ідеальної маси тіла на добу та підвищеним цільовим споживанням білка (2,0–2,5 г/кг ідеальної маси тіла на добу) (Рекомендація 44, ступінь GPP, згода більшості – 71 %).*

У відділенні інтенсивної терапії 30–35 % дорослих пацієнтів мають ожиріння і щонайменше 5 % хворіють на морбідне ожиріння. Підтримка харчування таких пацієнтів є складним завданням і одним із найважливіших аспектів клінічного харчування. Ожиріння впливає на частоту і тяжкість супутніх захворювань та результат лікування пацієнта. Відповідно до рекомендацій Американського товариства парентерального та ентерального харчування (ASPEN), слід дотримуватися основних принципів харчування в умовах відділення інтенсивної терапії: високе споживання білка (2,0–2,5 г/кг ідеальної маси тіла на добу) для збереження безжирової маси тіла, але при низькокалорійному режимі (25 ккал/кг ідеальної маси тіла на добу) з метою зниження жирової маси та інсулінорезистентності [191]. Досягти консенсусу щодо цієї рекомендації було важко через слабкі докази. Однак через зростання кількості пацієнтів із НАЖХП/НАСГ та ожирінням вважали доцільним посилення на рекомендації ASPEN щодо критичної допомоги.

Продовження у наступному числі журналу.

Контактна інформація

Швець Олег Віталійович, к. мед. н., доцент, голова ВГО «Асоціація дієтологів України»
E-mail: hyppocrat@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 26 січня 2021 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

■ Bischoff S. C., Bernal W., Dasarathy S., Merli M., Plank L. D., Schütz T., Plauth M., Skrypnyk I., Shvets O. Практичні настанови Європейської асоціації клінічного харчування та метаболізму (ESPEN). Клінічне харчування при захворюваннях печінки // Сучасна гастроентерологія. – 2021. – № 1. – С. 59–80. <http://doi.org/10.30978/MG-2021-1-59>.

■ Bischoff S. C., Bernal W., Dasarathy S., Merli M., Plank L. D., Schütz T., Plauth M., Skrypnyk I., Shvets O. The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism practical guideline: Clinical nutrition in liver disease [in Ukrainian]. Modern Gastroenterology. 2021;1:59-80. <http://doi.org/10.30978/MG-2021-1-59>.

Список літератури

1. Plauth M., Bernal W., Dasarathy S., Merli M., Plank L.D., Schütz T. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease // *Clin. Nutr.* — 2019. — 38. — P. 485–521.
2. Bischoff S.C., Bernal W., Dasarathy S., Merli M., Plank L.D., Schütz T. et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease // *Clin. Nutr.* — 2020.
3. Bischoff S.C., Singer P., Koller M., Barazzoni R., Cederholm T., van Gossum A. Standard operating procedures for ESPEN guidelines and consensus papers // *Clin. Nutr.* — 2015. — 34. — P. 1043–1051.
4. Kondrup J., Rasmussen H.H., Hamberg O., Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials // *Clin. Nutr.* — 2003. — 22. — P. 321–336.
5. Sorensen J., Kondrup J., Prokopowicz J., Schiesser M., Krahenbuhl L., Meier R. et al. EuroOOPS: an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome // *Clin. Nutr.* — 2008. — 27. — P. 340–349.
6. Borhofen S.M., Gerner C., Lehmann J., Fimmers R., Gortzen J., Hey B. et al. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis // *Dig. Dis. Sci.* — 2016. — 61. — P. 1735–1743.
7. Schutte K., Tippelt B., Schulz C., Rohlf F.W., Feneberg A., Seidensticker R. et al. Malnutrition is a prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) // *Clin. Nutr.* — 2015. — 34. — P. 1122–1127.
8. Tandon P., Raman M., Mourtzakis M., Merli M. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis // *Hepatology.* — 2017. — 65. — P. 1044–1157.
9. Alvares-da-Silva M.R., Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients // *Nutrition.* — 2005. — 21. — P. 113–117.
10. Norman K., Kirchner H., Freudenreich M., Ockenga J., Lochs H., Pirlich M. Three month intervention with protein and energy rich supplements improve muscle function and quality of life in malnourished patients with non-neoplastic gastrointestinal disease—a randomized controlled trial // *Clin. Nutr.* — 2008. — 27. — P. 48–56.
11. Belarmino G., Gonzalez M.C., Torrinas R.S., Sala P., Andraus W., D'Albuquerque L.A. et al. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. *World J. Hepatol.* — 2017. — 9. — P. 401–408.
12. Wang C.W., Feng S., Covinsky K.E., Hayssen H., Zhou L.Q., Yeh B.M. et al. A Comparison of Muscle Function, Mass, and Quality in // *Liver Transpl. — ant Candidates: Results From the Functional Assessment in Liver Transplantation Study // Transplantation.* — 2016. — 100. — P. 1692–1698.
13. Dunn M.A., Josbeno D.A., Tevar A.D., Rachakonda V., Ganesh S.R., Schmotzer A.R. et al. Frailty as Tested by Gait Speed is an Independent Risk Factor for Cirrhosis Complications that Require Hospitalization // *Am. J. Gastroenterol.* — 2016. — 111. — P. 1768–1775.
14. Lai J.C. Defining the threshold for too sick for transplant. *Curr Opin Organ Transplant.* 2016. — 21. — P. 127–132.
15. Sinclair M., Poltavskiy E., Dodge J.L., Lai J.C. Frailty is independently associated with increased hospitalisation days in patients on the liver transplant waitlist // *World J. Gastroenterol.* — 2017. — 23. — P. 899–905.
16. Montano-Loza A.J., Meza-Junco J., Prado C.M., Lieffers J.R., Baracos V.E., Bain V.G. et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — 10. — P. 166–173, 73.e1.
17. Tsien C., Shah S.N., McCullough A.J., Dasarathy S. Reversal of sarcopenia predicts survival after a transjugular intrahepatic portosystemic stent // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — 25. — P. 85–93.
18. Prado C.M., Birdsell L.A., Baracos V.E. The emerging role of computerized tomography in assessing cancer cachexia // *Curr. Opin. Support. Palliat. Care.* — 2009. — 3. — P. 269–275.
19. Hanai T., Shiraki M., Nishimura K., Imai K., Suetsugu A., Takai K. et al. Free fatty acid as a marker of energy malnutrition in liver cirrhosis // *Hepatol. Res.* — 2014. — 44. — P. 218–228.
20. Montano-Loza A.J., Angulo P., Meza-Junco J., Prado C.M., Sawyer M.B., Beaumont C. et al. Sarcopenic obesity and myosteatosis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* — 2016. — 7. — P. 126–135.
21. Durand F., Buysse S., Francoz C., Laouenan C., Bruno O., Belghiti J. et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography // *J. Hepatol.* — 2014. — 60. — P. 1151–1157.
22. Dasarathy S. Posttransplant sarcopenia: an underrecognized early consequence of liver transplantation // *Dig. Dis. Sci.* — 2013. — 58. — P. 3103–3111.
23. DiMartini A., Cruz R.J., Jr., Dew M.A., Myaskovsky L., Goodpaster B., Fox K. et al. Muscle mass predicts outcomes following liver transplantation // *Liver Transpl.* — 2013. — 19. — P. 1172–1180.
24. Englesbe M.J., Patel S.P., He K., Lynch R.J., Schaubel D.E., Harbaugh C. et al. Sarcopenia and mortality after liver transplantation // *J. Am. Coll. Surg.* — 2010. — 211. — P. 271–278.
25. Schneeweiss B., Pammer J., Ratheiser K., Schneider B., Madl C., Kramer L. et al. Energy metabolism in acute hepatic failure // *Gastroenterology.* — 1993. — 105. — P. 1515–1521.
26. Walsh T.S., Wigmore S.J., Hopton P., Richardson R., Lee A. Energy expenditure in acetaminophen-induced fulminant hepatic failure // *Crit. Care Med.* — 2000. — 28. — P. 649–654.
27. Jhangiani S.S., Agarwal N., Holmes R., Cayten C., Pitchumoni C. Energy expenditure in chronic alcoholics with and without liver disease // *The American Journal of Clinical Nutrition.* — 1986. — 44. — P. 323–329.
28. Madden A.M., Morgan M.Y. Resting energy expenditure should be measured in patients with cirrhosis, not predicted // *Hepatology.* — 1999. — 30. — P. 655–664.
29. Mathur S., Peng S., Gane E.J., McCall J.L., Plank L.D. Hypermetabolism predicts reduced transplant-free survival independent of MELD and Child-Pugh scores in liver cirrhosis // *Nutrition.* — 2007. — 23. — P. 398–403.
30. Müller M.J., Böttcher J., Selberg O., Weselmann S., Böker K.H., Schwarze M. et al. Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis // *The American Journal of Clinical Nutrition.* — 1999. — 69. — P. 1194–1201.
31. Selberg O., Böttcher J., Tusch G., Pichlmayr R., Henkel E., Müller M.J. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients // *Hepatology.* — 1997. — 25. — P. 652–657.
32. Plauth M., Schütz T., Buckendahl D.P., Kreymann G., Pirlich M., Grüngreif S. et al. Weight gain after transjugular intrahepatic portosystemic shunt is associated with improvement in body composition in malnourished patients with cirrhosis and hypermetabolism // *J. Hepatol.* — 2004. — 40. — P. 228–233.
33. Hipskind P., Glass C., Charlton D., Nowak D., Dasarathy S. Do handheld calorimeters have a role in assessment of nutrition needs in hospitalized patients? A systematic review of literature // *Nutr. Clin. Pract.* — 2011. — 26. — P. 426–433.
34. Nielsen K., Kondrup J., Martinsen L., Dossing H., Larsson B., Stilling B. et al. Long-term oral refeeding of patients with cirrhosis of the liver // *Br. J. Nutr.* — 1995. — 74. — P. 557–567.
35. Nielsen K., Kondrup J., Martinsen L., Stilling B., Wikman B. Nutritional assessment and adequacy of dietary intake in hospitalized patients with alcoholic liver cirrhosis // *Br. J. Nutr.* — 1993. — 69. — P. 665–679.
36. Dolz C., Raurich J.M., Ibanez J., Obrador A., Marse P., Gaya J. Ascites increases the resting energy expenditure in liver cirrhosis // *Gastroenterology.* — 1991. — 100. — P. 738–744.
37. Weimann A., Braga M., Carli F., Higashiguchi T., Hubner M., Klek S. et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery // *Clin. Nutr.* — 2017. — 36. — P. 623–650.
38. Tillman E.M., Norman J.L., Huang E.Y., Lazar L.F., Crill C.M. Evaluation of parenteral nutrition-associated liver disease in infants with necrotizing enterocolitis before and after the implementation of feeding guidelines // *Nutr. Clin. Pract.* — 2014. — 29. — P. 234–237.
39. Diamond I.R., de Silva N.T., Tomlinson G.A., Pencharz P.B., Feldman B.M., Moore A.M. et al. The role of parenteral lipids in the development of advanced intestinal failure-associated liver disease in infants: a multiple-variable analysis // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 2011. — 35. — P. 596–602.

40. Stanko R.T., Nathan G., Mendelow H., Adibi S.A. Development of hepatic cholestasis and fibrosis in patients with massive loss of intestine supported by prolonged parenteral nutrition // *Gastroenterology*. — 1987. — 92. — P. 197–202.
41. Kelly D.A. Intestinal failure-associated liver disease: what do we know today? // *Gastroenterology*. — 2006. — 130. — P. 570–877.
42. Pironi L., Arends J., Bozzetti F., Cuerda C., Gillanders L., Jepsen P.B. et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults // *Clin. Nutr.* — 2016. — 35. — P. 247–307.
43. Koletzko B., Goulet O. Fish oil containing intravenous lipid emulsions in parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. — 2010. — 13. — P. 321–326.
44. Pironi L., Joly F., Forbes A., Colomb V., Lyszkowska M., Baxter J. et al. Long-term follow-up of patients on home parenteral nutrition in Europe: implications for intestinal transplantation // *Gut*. — 2011. — 60. — P. 17–25.
45. Calkins K.L., Dunn J.C., Shew S.B., Reyen L., Farmer D.G., Devaskar S.U. et al. Pediatric intestinal failure-associated liver disease is reversed with 6 months of intravenous fish oil // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 2014. — 38. — P. 682–692.
46. Le H.D., de Meijer V.E., Zurakowski D., Meisel J.A., Gura K.M., Puder M. Parenteral fish oil as monotherapy improves lipid profiles in children with parenteral nutrition-associated liver disease // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 2010. — 34. — P. 477–484.
47. Nandivada P., Chang M.I., Potemkin A.K., Carlson S.J., Cowan E., O'Loughlin A.A. et al. The natural history of cirrhosis from parenteral nutrition-associated liver disease after resolution of cholestasis with parenteral fish oil therapy // *Ann. Surg.* — 2015. — 261. — P. 172–179.
48. Nehra D., Fallon E.M., Potemkin A.K., Voss S.D., Mitchell P.D., Valim C. et al. A comparison of 2 intravenous lipid emulsions: interim analysis of a randomized controlled trial // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 2014. — 38. — P. 693–701.
49. Sant'Anna A.M., Altamimi E., Clause R.F., Saab J., Mileski H., Cameron B. et al. Implementation of a multidisciplinary team approach and fish oil emulsion administration in the management of infants with short bowel syndrome and parenteral nutrition-associated liver disease. *Can J Gastroenterol*. 2012. — 26. — P. 277–80.
50. Pichler J., Simchowicz V., Macdonald S., Hill S. Comparison of liver function with two new/mixed intravenous lipid emulsions in children with intestinal failure // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2014. — 68. — P. 1161–7.
51. Angsten G., Finkel Y., Lucas S., Kassa A.M., Paulsson M., Lilja H.E. Improved outcome in neonatal short bowel syndrome using parenteral fish oil in combination with omega-6/9 lipid emulsions // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 2012. — 36. — P. 587–95.
52. Tomsits E., Patak M., Tolgyesi A., Fekete G., Rischak K., Szollar L. Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a randomised, double-blind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2010. — 51. — P. 514–21.
53. Bowyer B.A., Fleming C.R., Ludwig J., Petz J., McGill D.B. Does long-term home parenteral nutrition in adult patients cause chronic liver disease? // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 1985. — 9. — P. 11–7.
54. Cavicchi M., Beau P., Crenn P., Degott C., Messing B. Prevalence of liver disease and contributing factors in patients receiving home parenteral nutrition for permanent intestinal failure // *Ann. Intern. Med.* — 2000. — 132. — P. 525–32.
55. Burns D.L., Gill B.M. Reversal of parenteral nutrition-associated liver disease with a fish oil-based lipid emulsion (Omegaven) in an adult dependent on home parenteral nutrition // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 2013. — 37. — P. 274–280.
56. Venecourt-Jackson E., Hill S.J., Walmsley R.S. Successful treatment of parenteral nutrition-associated liver disease in an adult by use of a fish oil-based lipid source // *Nutrition*. — 2013. — 29. — P. 356–358.
57. Xu Z., Li Y., Wang J., Wu B., Li J. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acids to reverse biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver disease in adults // *Clin. Nutr.* — 2012. — 31. — P. 217–223.
58. Pironi L., Colecchia A., Guidetti M., Belluzzi A., D'Errico A. Fish oil-based emulsion for the treatment of parenteral nutrition associated liver disease in an adult patient // *European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*. — 2010. — 5. — P. e243–e6.
59. Clemmesen J.O., Kondrup J., Ott P. Splanchnic and leg exchange of amino acids and ammonia in acute liver failure // *Gastroenterology*. — 2000. — 118. — P. 1131–1139.
60. Vilstrup H., Iversen J., Tygstrup N. Glucoregulation in acute liver failure // *Eur. J. Clin. Invest.* — 1986. — 16. — P. 193–7.
61. Clemmesen J.O., Høy C-E, Kondrup J., Ott P. Splanchnic metabolism of fuel substrates in acute liver failure // *J. Hepatol.* — 2000. — 33. — P. 941–948.
62. Canbay A., Chen S.Y., Gieseler R.K., Malago M., Karliova M., Gerken G. et al. Overweight patients are more susceptible for acute liver failure // *Hepatogastroenterology*. — 2005. — 52. — P. 1516–1520.
63. Clemmesen J.O., Larsen F.S., Kondrup J., Hansen B.A., Ott P. Cerebral herniation in patients with acute liver failure is correlated with arterial ammonia concentration // *Hepatology*. — 1999. — 29. — P. 648–653.
64. Tofteng E., Hauerberg J., Hansen B.A., Pedersen C.B., Jørgensen L., Larsen F.S. Persistent arterial hyperammonemia increases the concentration of glutamine and alanine in the brain and correlates with intracranial pressure in patients with fulminant hepatic failure // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2006. — 26. — P. 21–27.
65. Reintam Blaser A., Starkopf J., Alhazzani W., Berger M.M., Casaer M.P., Deane A.M. et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines // *Intensive Care Med.* — 2017. — 43. — P. 380–398.
66. McClave S.A., Taylor B.E., Martindale R.G., Warren M.M., Johnson D.R., Braunschweig C. et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 2016. — 40. — P. 159–211.
67. Rabinowich L., Wendon J., Bernal W., Shibolet O. Clinical management of acute liver failure: Results of an international multi-center survey // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — 22. — P. 7595–603.
68. Mendenhall C.L., Moritz T.E., Roselle G.A., Morgan T.R., Nemchausk B.A., Tamburro C.H. et al. A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study // *Hepatology*. — 1993. — 17. — P. 564–76.
69. Mendenhall C.L., Moritz T.E., Roselle G.A., Morgan T.R., Nemchausk B.A., Tamburro C.H. et al. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. The VA Cooperative Study Group #275 // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 1995. — 19. — P. 258–65.
70. Mendenhall C.L., Tosch T., Weesner R.E., Garcia-Pont P., Goldberg S.J., Kiernan T. et al. VA cooperative study on alcoholic hepatitis. II: Prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin. Nutr.* — 1986. — 43. — P. 213–8.
71. Moreno C., Deltenre P., Senterre C., Louvet A., Gustot T., Bastens B. et al. Intensive Enteral Nutrition Is Ineffective for Patients With Severe Alcoholic Hepatitis Treated With Corticosteroids // *Gastroenterology*. — 2016. — 150. — P. 903–10. e8.
72. Koretz R.L. The evidence for the use of nutritional support in liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014. — 30. — P. 208–14.
73. Anty R., Canivet C.M., Patoureaux S., Ferrari-Panaia P., Saint-Paul M.C., Huet P.M. et al. Severe Vitamin D Deficiency May be an Additional Cofactor for the Occurrence of Alcoholic Steatohepatitis // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2015. — 39. — P. 1027–33.
74. Flannery A.H., Adkins D.A., Cook A.M. Unpeeling the Evidence for the Banana Bag: Evidence-Based Recommendations for the Management of Alcohol-Associated Vitamin and Electrolyte Deficiencies in the ICU // *Crit. Care Med.* — 2016. — 44. — P. 1545–52.
75. Mitchell M.C., Friedman L.S., McClain C.J. Medical Management of Severe Alcoholic Hepatitis: Expert Review from the Clinical Practice Updates Committee of the AGA Institute // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2017. — 15. — P. 5–12.

76. Mendenhall C., Roselle G.A., Gartside P., Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 1995. — 19. — P. 635—641.
77. Bonkovsky H.L., Fiellin D.A., Smith G.S., Slaker D.P., Simon D., Galambos J.T. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. I. Short-term effects on liver function // *Am. J. Gastroenterol.* — 1991. — 86. — P. 1200—8.
78. Bonkovsky H.L., Singh R.H., Jafri I.H., Fiellin D.A., Smith G.S., Simon D. et al. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. II. Short-term effects on nitrogen metabolism, metabolic balance, and nutrition // *Am. J. Gastroenterol.* — 1991. — 86. — P. 1209—1218.
79. Cabre E., Rodriguez-Iglesias P., Caballeria J., Quer J.C., Sanchez-Lombrana J.L., Pares A. et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial // *Hepatology.* — 2000. — 32. — P. 36—42.
80. Nasrallah S.M., Galambos J.T. Amino acid therapy of alcoholic hepatitis // *Lancet.* — 1980. — 2. — P. 1276—1277.
81. Koretz R.L., Avenell A., Lipman T.O. Nutritional support for liver disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — Cd008344.
82. Antar R., Wong P., Ghali P. A meta-analysis of nutritional supplementation for management of hospitalized alcoholic hepatitis. *Can J Gastroenterol.* 2012. — 26. — P. 463—467.
83. Fiolla A.D., Israelsen M., Hamberg O., Krag A., Gluud L.L. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis // *Liver Int.* — 2015. — 35. — P. 2072—2078.
84. Tsien C.D., McCullough A.J., Dasarthy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — 27. — P. 430—441.
85. Kearns P.J., Young H., Garcia G., Blaschke T., O'Hanlon G., Rinki M. et al. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition // *Gastroenterology.* — 1992. — 102. — P. 200—205.
86. Keohane P.P., Attrill H., Grimble G., Spiller R., Frost P., Silk D.B. Enteral nutrition in malnourished patients with hepatic cirrhosis and acute encephalopathy // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 1983. — 7. — P. 346—350.
87. Morgan T.R., Moritz T.E., Mendenhall C.L., Haas R. Protein consumption and hepatic encephalopathy in alcoholic hepatitis. VA Cooperative Study Group #275. *J Am Coll Nutr.* 1995. — 14. — P. 152—158.
88. Thursz M.R., Richardson P., Allison M., Austin A., Bowers M., Day C.P. et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — 372. — P. 1619—1628.
89. Annetta M.G., Pittiruti M., Vecchiarelli P., Silvestri D., Caricato A., Antonelli M. Immunonutrients in critically ill patients: an analysis of the most recent literature. *Minerva Anestesiol.* 2016. — 82. — P. 320—331.
90. Plank L.D., Mathur S., Gane E.J., Peng S.L., Gillanders L.K., McIlroy K. et al. Perioperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a randomized double-blind trial // *Hepatology.* — 2015. — 61. — P. 639—647.
91. Plank L.D., Gane E.J., Peng S., Muthu C., Mathur S., Gillanders L. et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial // *Hepatology.* — 2008. — 48. — P. 557—566.
92. Verboeket-van de Venne W.P., Westerterp K.R., van Hoek B., Swart G.R. Energy expenditure and substrate metabolism in patients with cirrhosis of the liver: effects of the pattern of food intake // *Gut.* — 1995. — 36. — P. 110—116.
93. Achord J.L. A prospective randomized clinical trial of peripheral amino acid-glucose supplementation in acute alcoholic hepatitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 1987. — 82. — P. 871—875.
94. Plauth M., Cabre E., Campillo B., Kondrup J., Marchesini G., Schutz T. et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology // *Clin. Nutr.* — 2009. — 28. — P. 436—444.
95. McClave S.A., DiBaise J.K., Mullin G.E., Martindale R.G. ACG Clinical Guideline: Nutrition Therapy in the Adult Hospitalized Patient // *Am. J. Gastroenterol.* — 2016. — 111. — P. 315—34. — quiz 35.
96. Schafer S., Kantartzis K., Machann J., Venter C., Niess A., Schick F. et al. Lifestyle intervention in individuals with normal versus impaired glucose tolerance. *Eur // J. Clin. Invest.* — 2007. — 37. — P. 535—43.
97. Thomas E.L., Brynes A.E., Hamilton G., Patel N., Spong A., Goldin R.D. et al. Effect of nutritional counselling on hepatic, muscle and adipose tissue fat content and distribution in non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — 12. — P. 5813—9.
98. Harrison S.A., Fecht W., Brunt E.M., Neuschwander-Tetri B.A. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, prospective trial // *Hepatology.* — 2009. — 49. — P. 80—6.
99. Hickman I.J., Jonsson J.R., Prins J.B., Ash S., Purdie D.M., Clouston A.D. et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life // *Gut.* — 2004. — 53. — P. 413—9.
100. Nobili V., Manco M., Devito R., Di Ciommo V., Comparcola D., Sartorelli M.R. et al. Lifestyle intervention and antioxidant therapy in children with nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial // *Hepatology.* — 2008. — 48. — P. 119—28.
101. Promrat K., Kleiner D.E., Niemeier H.M., Jackvony E., Kearns M., Wands J.R. et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* — 2010. — 51. — P. 121—9.
102. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L. et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis // *Gastroenterology.* — 2015. — 149. — P. 367—78.e5. — quiz e14—5.
103. Larson-Meyer D.E., Newcomer B.R., Heilbronn L.K., Volaufova J., Smith S.R., Alfonso A.J. et al. Effect of 6-month calorie restriction and exercise on serum and liver lipids and markers of liver function // *Obesity (Silver Spring).* — 2008. — 16. — P. 1355—62.
104. Houghton D., Thoma C., Hallsworth K., Cassidy S., Hardy T., Burt A.D. et al. Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2017. — 15. — P. 96—102.e3.
105. Johnson N.A., Sachinwalla T., Walton D.W., Smith K., Armstrong A., Thompson M.W. et al. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss // *Hepatology.* — 2009. — 50. — P. 1105—1112.
106. Sullivan S., Kirk E.P., Mittendorfer B., Patterson B.W., Klein S. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* — 2012. — 55. — P. 1738—1745.
107. Zelber-Sagi S., Buch A., Yeshua H., Vaisman N., Webb M., Harari G. et al. Effect of resistance training on non-alcoholic fatty-liver disease a randomized-clinical trial // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — 20. — P. 4382—4392.
108. Lin W.Y., Wu C.H., Chu N.F., Chang C.J. Efficacy and safety of very-low-calorie diet in Taiwanese: a multicenter randomized, controlled trial // *Nutrition.* — 2009. — 25. — P. 1129—1136.
109. Elias M.C., Parise E.R., de Carvalho L., Szejnfeld D., Netto J.P. Effect of 6-month nutritional intervention on non-alcoholic fatty liver disease // *Nutrition.* — 2010. — 26. — P. 1094—1099.
110. Lazo M., Solga S.F., Horska A., Bonekamp S., Diehl A.M., Brancati F.L. et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* — 2010. — 33. — P. 2156—2163.
111. Browning J.D., Baker J.A., Rogers T., Davis J., Satapati S., Burgess S.C. Short-term weight loss and hepatic triglyceride reduction: evidence of a metabolic advantage with dietary carbohydrate restriction. *Am J // Clin. Nutr.* — 2011. — 93. — P. 1048—1052.
112. Ryan M.C., Abbasi F., Lamendola C., Carter S., McLaughlin T.L. Serum alanine aminotransferase levels decrease further with carbohydrate than fat restriction in insulin-resistant adults // *Diabetes Care.* — 2007. — 30. — P. 1075—1080.
113. Kirk E., Reeds D.N., Finck B.N., Mayurranjan M.S., Patterson B.W., Klein S. Dietary fat and carbohydrates differentially alter insulin sensitivity during caloric restriction // *Gastroenterology.* — 2009. — 136. — P. 1552—60.

114. Haufe S, Engeli S, Kast P, Bohnke J, Utz W, Haas V et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects // *Hepatology*.— 2011.— 53.— P. 1504–14.
115. Aller R, de Luis D.A., Izaola O, de la Fuente B, Bachiller R. Effect of a high monounsaturated vs high polyunsaturated fat hypocaloric diets in nonalcoholic fatty liver disease // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*— 2014.— 18.— P. 1041–7.
116. Utzschneider K.M., Bayer-Carter J.L., Arbuckle M.D., Tidwell J.M., Richards T.L., Craft S. Beneficial effect of a weight-stable, low-fat/low-saturated fat/low-glycaemic index diet to reduce liver fat in older subjects // *Br. J. Nutr.*— 2013.— 109.— P. 1096–104.
117. Markova M, Pivovarova O, Hornemann S, Sucher S, Frahn-ow T, Wegner K. et al. Isocaloric Diets High in Animal or Plant Protein Reduce Liver Fat and Inflammation in Individuals With Type 2 Diabetes // *Gastroenterology*.— 2017.— 152.— P. 571–85.e8.
118. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.*— 2016.— 64.— P. 1388–402.
119. Chalasani N, Younossi Z, Lavine J.E., Diehl A.M., Brunt E.M., Cusi K. et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology // *Gastroenterology*.— 2012.— 142.— P. 1592–609.
120. Wang R.T., Koretz R.L., Yee H.F., Jr. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review // *Am. J. Med.*— 2003.— 115.— P. 554–9.
121. Barker K.B., Palekar N.A., Bowers S.P., Goldberg J.E., Pulcini J.P., Harrison S.A. Non-alcoholic steatohepatitis: effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— 101.— P. 368–73.
122. Caiazzo R, Lassailly G, Leteurre E., Baud G., Verkindt H., Raverdy V. et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study // *Ann. Surg.*— 2014.— 260.— P. 893–8.— discussion 8–9.
123. Dixon J.B., Bhathal P.S., O'Brien P.E. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement // *Obes. Surg.*— 2006.— 16.— P. 1278–86.
124. Harrison S.A., Fincke C., Helinski D., Torgerson S., Hayashi P. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2004.— 20.— P. 623–628.
125. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D., Pigeyre M., Verkindt H., Labreuche J. et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Non-alcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients // *Gastroenterology*.— 2015.— 149.— P. 379–88.— quiz e15–6.
126. Stratopoulos C., Papakonstantinou A., Terzis I., Spiliadi C., Dimitriades G., Komesidou V. et al. Changes in liver histology accompanying massive weight loss after gastroplasty for morbid obesity // *Obes. Surg.*— 2005.— 15.— P. 1154–60.
127. Tendler D., Lin S., Yancy W.S., Jr., Mavropoulos J., Sylvestre P., Rockey D.C. et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study // *Dig. Dis. Sci.*— 2007.— 52.— P. 589–93.
128. Huang M.A., Greenon J.K., Chao C., Anderson L., Peterman D., Jacobson J. et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— 100.— P. 1072–81.
129. Zelber-Sagi S., Kessler A., Brazowsky E., Webb M., Lurie Y., Santo M. et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2006.— 4.— P. 639–644.
130. Mummadi R.R., Kasturi K.S., Chennareddygar S., Sood G.K. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2008.— 6.— P. 1396–402.
131. Sasaki A., Nitta H., Otsuka K., Umemura A., Baba S., Obuchi T. et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: current and potential future treatments // *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2014.— 5.— P. 164.
132. Stanhope K.L., Schwarz J.M., Keim N.L., Griffen S.C., Bremer A.A., Graham J.L. et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans // *The Journal of clinical investigation*.— 2009.— 119.— P. 1322–34.
133. Ouyang X., Cirillo P., Sautin Y., McCall S., Bruchette J.L., Diehl A.M. et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.*— 2008.— 48.— P. 993–999.
134. Volynets V., Machann J., Kuper M.A., Maier I.B., Spruss A., Konigsrainer A. et al. A moderate weight reduction through dietary intervention decreases hepatic fat content in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a pilot study // *Eur. J. Nutr.*— 2013.— 52.— P. 527–35.
135. Chiu S., Sievenpiper J., De Souza R., Cozma A., Mirrahimi A., Carleton A. et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials // *Eur. J. Clin. Nutr.*— 2014.— 68.— P. 416.
136. Chung M., Ma J., Patel K., Berger S., Lau J., Lichtenstein A.H. Fructose, high-fructose corn syrup, sucrose, and nonalcoholic fatty liver disease or indexes of liver health: a systematic review and meta-analysis // *The American journal of clinical nutrition*.— 2014.— 100.— P. 833–49.
137. Misciagna G., Del Pilar Diaz M., Caramia D.V., Bonfiglio C., Franco I., Novello M.R. et al. Effect of a Low Glycemic Index Mediterranean Diet on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. A Randomized Controlled Clinical Trial // *J. Nutr. Health Aging*.— 2017.— 21.— P. 404–12.
138. Perez-Guisado J., Munoz-Serrano A. The effect of the Spanish Ketogenic Mediterranean Diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study // *J. Med. Food*.— 2011.— 14.— P. 677–680.
139. Trovato F.M., Catalano D., Martines G.E., Pace P., Trovato G.M. Mediterranean diet and non-alcoholic fatty liver disease: the need of extended and comprehensive interventions // *Clin. Nutr.*— 2015.— 34.— P. 86–8.
140. Kontogianni M.D., Tileli N., Margariti A., Georgoulis M., Deusch M., Tiniakos D. et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease // *Clin. Nutr.*— 2014.— 33.— P. 678–83.
141. Trovato F.M., Martines G.E., Brischetto D., Trovato G., Catalano D. Neglected features of lifestyle. Their relevance in non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Hepatol.*— 2016.— 8.— P. 1459–1465.
142. Velasco N., Contreras A., Grassi B. The Mediterranean diet, hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*.— 2014.— 17.— P. 453–457.
143. Ryan M.C., Itsiopoulos C., Thodis T., Ward G., Trost N., Hofferberth S. et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.*— 2013.— 59.— P. 138–43.
144. Mathurin P., Hollebecque A., Arnalsteen L., Buob D., Leteurre E., Caiazzo R. et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease // *Gastroenterology*.— 2009.— 137.— P. 532–40.
145. Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S., Adams L.A., Bjornsson E.S., Charatcharoenwithaya P. et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Gastroenterology*.— 2015.— 149.— P. 389–97.e10.
146. Mosko J.D., Nguyen G.C. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2011.— 9.— P. 897–901.
147. Dick A.A., Spitzer A.L., Seifert C.F., Deckert A., Carithers R.L., Jr., Reyes J.D. et al. Liver transplantation at the extremes of the body mass index // *Liver Transpl.*— 2009.— 15.— P. 968–977.
148. Nair S., Verma S., Thuluvath P.J. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States // *Hepatology*.— 2002.— 35.— P. 105–109.
149. Loomba R., Abraham M., Unalp A., Wilson L., Lavine J., Doo E. et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis // *Hepatology*.— 2012.— 56.— P. 943–51.

150. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — 34. — P. 274–85.
151. Armstrong M.J., Adams L.A., Canbay A., Syn W.K. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* — 2014. — 59. — P. 1174–1197.
152. Rehm J., Taylor B., Mohapatra S., Irving H., Baliunas D., Patra J. et al. Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis // *Drug Alcohol Rev.* — 2010. — 29. — P. 437–445.
153. VanWagner L.B., Ning H., Allen N.B., Ajmera V., Lewis C.E., Carr J.J. et al. Alcohol use and cardiovascular disease risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology.* — 2017. — 153. — P. 1260–72. e3.
154. Reilly N.R., Lebowitz B., Hultcrantz R., Green P.H., Ludvigsson J.F. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease // *J. Hepatol.* — 2015. — 62. — P. 1405–11.
155. Arslan N., Buyukgebiz B., Ozturk Y., Ozer E. The prevalence of liver function abnormalities in pediatric celiac disease patients and its relation with intestinal biopsy findings // *Acta Gastroenterol. Belg.* — 2005. — 68. — P. 424–427.
156. Bardella M.T., Fraquelli M., Quatrini M., Molteni N., Bianchi P., Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients and effect of gluten-free diet // *Hepatology.* — 1995. — 22. — P. 833–6.
157. Hagander B., Berg N.O., Brandt L., Norden A., Sjolund K., Stenstam M. Hepatic injury in adult coeliac disease // *Lancet.* — 1977. — 2. — P. 270–2.
158. Jacobsen M.B., Fausa O., Elgjo K., Schruppf E. Hepatic lesions in adult coeliac disease // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1990. — 25. — P. 656–62.
159. Novacek G., Miehsler W., Wrba F., Ferenci P., Penner E., Vogelsang H. Prevalence and clinical importance of hypertransaminasaemia in coeliac disease // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1999. — 11. — P. 283–8.
160. Kaukinen K., Halme L., Collin P., Farkkila M., Maki M., Vehmanen P. et al. Celiac disease in patients with severe liver disease: gluten-free diet may reverse hepatic failure // *Gastroenterology.* — 2002. — 122. — P. 881–8.
161. Wakim-Fleming J., Pagadala M.R., McCullough A.J., Lopez R., Bennett A.E., Barnes D.S. et al. Prevalence of celiac disease in cirrhosis and outcome of cirrhosis on a gluten free diet: a prospective study // *J. Hepatol.* — 2014. — 61. — P. 558–63.
162. Lavine J.E., Schwimmer J.B., Van Natta M.L., Molleston J.P., Murray K.F., Rosenthal P. et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial // *JAMA.* — 2011. — 305. — P. 1659–68.
163. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., McCullough A., Diehl A.M., Bass N.M. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — 362. — P. 1675–85.
164. Hoofnagle J.H., Van Natta M.L., Kleiner D.E., Clark J.M., Kowdley K.V., Loomba R. et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2013. — 38. — P. 134–43.
165. Chachay V.S., Macdonald G.A., Martin J.H., Whitehead J.P., O'Moore-Sullivan T.M., Lee P. et al. Resveratrol does not benefit patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — 12. — P. 2092–103.e1–6.
166. Chen S., Zhao X., Ran L., Wan J., Wang X., Qin Y. et al. Resveratrol improves insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial // *Dig. Liver. Dis.* — 2015. — 47. — P. 226–32.
167. Faghihzadeh F., Adibi P., Hekmatdoost A. The effects of resveratrol supplementation on cardiovascular risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Br. J. Nutr.* — 2015. — 114. — P. 796–803.
168. Faghihzadeh F., Adibi P., Rafiei R., Hekmatdoost A. Resveratrol supplementation improves inflammatory biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Nutr. Res.* — 2014. — 34. — P. 837–43.
169. Guo H., Zhong R., Liu Y., Jiang X., Tang X., Li Z. et al. Effects of bayberry juice on inflammatory and apoptotic markers in young adults with features of non-alcoholic fatty liver disease // *Nutrition.* — 2014. — 30. — P. 198–203.
170. Zhang P.W., Chen F.X., Li D., Ling W.H., Guo H.H. A CONSORT-compliant, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of purified anthocyanin in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Medicine (Baltimore).* — 2015. — 94. — P. e758.
171. Farhangi M.A., Alipour B., Jafarvand E., Khoshbaten M. Oral coenzyme Q10 supplementation in patients with nonalcoholic fatty liver disease: effects on serum vaspin, chemerin, pentraxin 3, insulin resistance and oxidative stress // *Arch. Med. Res.* — 2014. — 45. — P. 589–95.
172. Buchman A.L. The addition of choline to parenteral nutrition // *Gastroenterology.* — 2009. — 137. — P. S119–28.
173. Guerrero A.L., Colvin R.M., Schwartz A.K., Molleston J.P., Murray K.F., Diehl A. et al. Choline intake in a large cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2012. — 95. — P. 892–900.
174. Imajo K., Fujita K., Yoneda M. et al. Plasma free choline is a novel non-invasive biomarker for early-stage non-alcoholic steatohepatitis: A multi-center validation study // *Hepatol. Res.* — 2012. — 42. — P. 757–766.
175. Malaguarnera M., Gargante M.P., Russo C., Antic T., Vacante M., Malaguarnera M. et al. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis—a randomized and controlled clinical trial // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — 105. — P. 1338–45.
176. Bae J.C., Lee W.Y., Yoon K.H., Park J.Y., Son H.S., Han K.A. et al. Improvement of Nonalcoholic Fatty Liver Disease With Carnitine-Orotate Complex in Type 2 Diabetes (CORONA): A Randomized Controlled Trial // *Diabetes Care.* — 2015. — 38. — P. 1245–1252.
177. Scorletti E., Bhatia L., McCormick K.G., Clough G.F., Nash K., Hodson L. et al. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in nonalcoholic fatty liver disease: results from the Welcome* study // *Hepatology.* — 2014. — 60. — P. 1211–21.
178. Sanyal A.J., Abdelmalek M.F., Suzuki A., Cummings O.W., Chojkier M. No significant effects of ethyl-eicosapentaenoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial // *Gastroenterology.* — 2014. — 147. — P. 377–84.e1.
179. Argo C.K., Patrie J.T., Lackner C., Henry T.D., de Lange E.E., Weltman A.L. et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *J. Hepatol.* — 2015. — 62. — P. 190–197.
180. Eriksson J.W., Lundkvist P., Jansson P.A., Johansson L., Kvamstrom M., Moris L. et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study // *Diabetologia.* — 2018. — 61. — P. 1923–1934.
181. Parker H.M., Johnson N.A., Burdon C.A., Cohn J.S., O'Connor H.T., George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // *J. Hepatol.* — 2012. — 56. — P. 944–51.
182. de Castro G.S., Calder P.C. Non-alcoholic fatty liver disease and its treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids // *Clin. Nutr.* — 2018. — 37. — P. 37–55.
183. Musa-Veloso K., Venditti C., Lee H.Y., Darch M., Floyd S., West S. et al. Systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies on the effectiveness of long-chain omega-3 fatty acids in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Nutr. Rev.* — 2018. — 76. — P. 581–602.
184. Buss C., Valle-Tovo C., Miozzo S., Alves de Mattos A. Probiotics and synbiotics may improve liver aminotransferases levels in non-alcoholic fatty liver disease patients // *Ann. Hepatol.* — 2014. — 13. — P. 482–488.
185. Aller R., De Luis D.A., Izaola O., Conde R., Gonzalez Sagrado M., Primo D. et al. Effect of a probiotic on liver aminotransferases in nonalcoholic fatty liver disease patients: a double blind randomized clinical trial // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* — 2011. — 15. — P. 1090–1095.
186. Wong V.W., Won G.L., Chim A.M. et al. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study // *Ann. Hepatol.* — 2013. — 12. — P. 256–62.

187. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R et al. Bifidobacterium longum with fructooligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis // *Dig. Dis. Sci.* — 2012. — 57. — P. 545–53.
188. Eslamparast T, Poustchi H, Zamani F, Sharafkhan M, Malekzadeh R, Hekmatdoost A. Synbiotic supplementation in nonalcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J // Clin. Nutr.* — 2014. — 99. — P. 535–542.
189. Nabavi S, Raftaf M, Somi M.H, Homayouni-Rad A, Asghari-Jafarabadi M. Effects of probiotic yogurt consumption on metabolic factors in individuals with nonalcoholic fatty liver disease. *J Dairy Sci.* 2014. — 97. — P. 7386–93.
190. Lee Y.H., Kim S.U., Song K., Park J.Y., Kim D.Y., Ahn S.H. et al. Sarcopenia is associated with significant liver fibrosis independently of obesity and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease: Nationwide surveys (KNHANES 2008–2011) // *Hepatology.* — 2016. — 63. — P. 776–86.
191. McClave S.A., Kushner R., Van Way C.W., 3rd, Cave M., DeLegge M., Dibaie J. et al. Nutrition therapy of the severely obese, critically ill patient: summation of conclusions and recommendations // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 2011. — 35. — P. 88s-96s.
192. Peng S., Plank L.D., McCall J.L., Gillanders L.K., McIlroy K., Gane E.J. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — 85. — P. 1257–1266.
193. Prijatmoko D., Strauss B.J., Lambert J.R., Sievert W., Stroud D.B., Wahlqvist M.L. et al. Early detection of protein depletion in alcoholic cirrhosis: role of body composition analysis // *Gastroenterology.* — 1993. — 105. — P. 1839–1845.
194. Selberg O., Böttcher J., Pirlich M., Henkel E., Manns M.P., Müller M.J. Clinical significance and correlates of whole body potassium status in patients with liver cirrhosis // *Hepatology. Res.* — 1999. — 16. — P. 36–48.
195. Sam J., Nguyen G. C. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension // *Liver Int.* — 2009. — 29. — P. 1396–402.
196. Figueiredo E, Dickson E.R., Pasha T., Kasparova P., Therneau T, Malinchoc M. et al. Impact of nutritional status on outcomes after liver transplantation // *Transplantation.* — 2000. — 70. — P. 1347–52.
197. Kalafateli M., Mantzoukis K., Choi Yau Y., Mohammad A.O., Arora S., Rodrigues S. et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score. // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017. — 8. — P. 113–21.
198. Dharancy S., Lemyze M., Boleslawski E. et al. Impact of impaired aerobic capacity on liver transplant candidates // *Transplantation.* — 2008. — 86. — P. 1077–83.
199. Pikul J., Sharpe M.D., Lowndes R., Ghent C.N. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients // *Transplantation.* — 1994. — 57. — P. 469–72.
200. Owen O.E., Reichle F.A., Mozzoli M. et al. Hepatic, gut, and renal substrate flux rates in patients with hepatic cirrhosis // *J. Clin. Invest.* — 1981. — 68. — P. 240–252.
201. Owen O., Trapp V., Reichard G., Mozzoli M., Moctezuma J., Paul P. et al. Nature and quantity of fuels consumed in patients with alcoholic cirrhosis. // *The Journal of clinical investigation.* — 1983. — 72. — P. 1821–32.
202. Bianchi G., Marchesini G., Zoli M., Bugianesi E., Fabbri A., Pisi E. Prognostic significance of diabetes in patients with cirrhosis // *Hepatology.* — 1994. — 20. — P. 119–25.
203. Müller M., Pirlich M., Balks H., Selberg O. Glucose intolerance in liver cirrhosis: role of hepatic and non-hepatic influences // *Clin. Chem. — Lab Med.* 1994. — 32. — P. 749–58.
204. Kalaitzakis E., Olsson R., Henfridsson P., Hugosson I., Bengtsson M., Jalan R. et al. Malnutrition and diabetes mellitus are related to hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis // *Liver Int.* — 2007. — 27. — P. 1194–201.
205. Cabre E., Abad-Lacruz A., Nunez M., González-Huix F., Fernandez-Banares F., Gil A. et al. The relationship of plasma polyunsaturated fatty acid deficiency with survival in advanced liver cirrhosis: multivariate analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 1993. — 88.
206. Cabre E., Nunez M., Gonzalez-Huin F. et al. Clinical and nutritional factors predictive of plasma lipid unsaturation deficiency in advanced liver cirrhosis: a logistic regression analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 1993. — 88.
207. Alberino F., Gatta A., Amodio P., Merkel C., Di Pascoli L., Boffo G. et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis // *Nutrition.* — 2001. — 17. — P. 445–50.
208. Harrison J., McKiernan J., Neuberger J.M. A prospective study on the effect of recipient nutritional status on outcome in liver transplantation. *Transpl Int.* 1997. — 10. — P. 369–74.
209. Merli M., Giusto M., Gentili F., Novelli G., Ferretti G., Riggio O. et al. Nutritional status: its influence on the outcome of patients undergoing liver transplantation // *Liver Int.* — 2010. — 30. — P. 208–14.
210. Moukartzel A.A., Najm I., Vargas J., McDiarmid S.V., Busuttil R.W., Ament M.E. Effect of nutritional status on outcome of orthotopic liver transplantation in pediatric patients. // *Transplant Proc.* 1990. — 22. — P. 1560–3.
211. Merli M., Giusto M., Lucidi C., Giannelli V., Pentassuglio I., Di Gregorio V. et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. // *Metab Brain Dis.* — 2013. — 28. — P. 281–4.
212. Iwasa M., Iwata K., Hara N., Hattori A., Ishidome M., Sekoguchi-Fujikawa N. et al. Nutrition therapy using a multidisciplinary team improves survival rates in patients with liver cirrhosis // *Nutrition.* — 2013. — 29. — P. 1418–1421.
213. Zillikens M.C., van den Berg J.W., Wattimena J.L., Rietveld T., Swart G.R. Nocturnal oral glucose supplementation. The effects on protein metabolism in cirrhotic patients and in healthy controls // *J. Hepatol.* — 1993. — 17. — P. 377–83.
214. Kondrup J., Muller M.J. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease // *J. Hepatol.* — 1997. — 27. — P. 239–247.
215. Dunn M.A., Josbeno D.A., Schmotzer A.R. et al. The gap between clinically assessed physical performance and objective physical activity in liver transplant candidates // *Liver Transpl.* — 2016. — 22. — P. 1324–1332.
216. Lai J.C., Dodge J.L., Sen S., Covinsky K., Feng S. Functional decline in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation: Results from the functional assessment in liver transplantation (FrAILT) study // *Hepatology.* — 2016. — 63. — P. 574–580.
217. Berzigotti A., Garcia-Tsao G., Bosch J., Grace N.D., Burroughs A.K., Morillas R. et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis // *Hepatology.* — 2011. — 54. — P. 555–561.
218. Everhart J.E., Lok A.S., Kim H.Y., Morgan T.R., Lindsay K.L., Chung R.T. et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial // *Gastroenterology.* — 2009. — 137. — P. 549–557.
219. Berzigotti A., Albillos A., Villanueva C., Genesca J., Ardevol A., Augustin S. et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study // *Hepatology.* — 2017. — 65. — P. 1293–1305.
220. Tsien C., Davuluri G., Singh D. et al. Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis // *Hepatology.* — 2015. — 61. — P. 2018–29.
221. Swart G.R., Zillikens M.C., van Vuure J.K., van den Berg J.W. Effect of a late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver // *BMJ.* — 1989. — 299. — P. 1202–1203.
222. Kondrup J., Nielsen K., Juul A. Effect of long-term refeeding on protein metabolism in patients with cirrhosis of the liver // *Br. J. Nutr.* — 1997. — 77. — P. 197–212.
223. Bories P.N., Campillo B. One-month regular oral nutrition in alcoholic cirrhotic patients. Changes of nutritional status, hepatic function and serum lipid pattern // *Br. J. Nutr.* — 1994. — 72. — P. 937–946.
224. Campillo B., Bories P.N., Pornin B., Devanlay M. Influence of liver failure, ascites, and energy expenditure on the response to oral nutrition in alcoholic liver cirrhosis // *Nutrition.* — 1997. — 13. — P. 613–21.
225. Le Cornu K.A., McKiernan F.J., Kapadia S.A., Neuberger J.M. A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation // *Transplantation.* — 2000. — 69. — P. 1364–1369.

226. Manguso F, D'Ambra G, Menchise A, Sollazzo R, D'Agostino L. Effects of an appropriate oral diet on the nutritional status of patients with HCV-related liver cirrhosis: a prospective study // *Clin. Nutr.* — 2005. — 24. — P. 751–9.
227. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M. et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study // *J. Hepatol.* — 2004. — 41. — P. 38–43.
228. Ney M, Vandermeer B, van Zanten S.J., Ma M.M., Gramlich L, Tandon P. Meta-analysis: oral or enteral nutritional supplementation in cirrhosis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2013. — 37. — P. 672–679.
229. Allard J.P., Chau J., Sandokji K., Blendis L.M., Wong F. Effects of ascites resolution after successful TIPS on nutrition in cirrhotic patients with refractory ascites // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — 96. — P. 2442–2447.
230. Merli M., Iebba V., Giusto M. What is new about diet in hepatic encephalopathy // *Metab. Brain Dis* — 2016. — 31. — P. 1289–1294.
231. Gheorghe L., Iacob R., Vadan R., Iacob S., Gheorghe C. Improvement of hepatic encephalopathy using a modified high-calorie high-protein diet. // *Rom J. Gastroenterol.* — 2005. — 14. — P. 231–238.
232. Maharshi S., Sharma B. C., Sachdeva S., Srivastava S., Sharma P. Efficacy of Nutritional Therapy for Patients With Cirrhosis and Minimal Hepatic Encephalopathy in a Randomized Trial // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2016. — 14. — P. 454–460.e3. — quiz e33.
233. Cabre E., Gonzalez-Huix F., Abad-Lacruz A., Esteve M., Acero D., Fernandez-Banares F. et al. Effect of total enteral nutrition on the short-term outcome of severely malnourished cirrhotics. A randomized controlled trial // *Gastroenterology*. — 1990. — 98. — P. 715–20.
234. Hanai T., Shiraki M., Nishimura K., Ohnishi S., Imai K., Suetsugu A. et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis // *Nutrition*. — 2015. — 31. — P. 193–9.
235. Horst D., Grace N.D., Conn H.O., Schiff E., Schenker S., Viteri A. et al. Comparison of dietary protein with an oral, branched chain-enriched amino acid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: a randomized controlled trial // *Hepatology*. — 1984. — 4. — P. 279–287.
236. Marchesini G., Bianchi G., Merli M., Amodio P., Panella C., Loguercio C. et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial // *Gastroenterology*. — 2003. — 124. — P. 1792–1801.
237. Muto Y., Sato S., Watanabe A., Moriwaki H., Suzuki K., Kato A. et al. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — 3. — P. 705–713.
238. Les I., Doval E., Garcia-Martinez R., Planas M., Cardenas G., Gomez P. et al. Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — 106. — P. 1081–1088.
239. Marchesini G., Dioguardi F.S., Bianchi G.P., Zoli M., Bellati G., Roffi L. et al. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. The Italian Multicenter Study Group // *J. Hepatol.* — 1990. — 11. — P. 92–101.
240. Plauth M., Egberts E.H., Hamster W., Torok M., Muller P.H., Brand O. et al. Long-term treatment of latent portosystemic encephalopathy with branched-chain amino acids. A double-blind placebo-controlled crossover study // *J. Hepatol.* — 1993. — 17. — P. 308–314.
241. Gluud L.L., Dam G., Les I., Marchesini G., Borre M., Aagaard N.K. et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2017. — 5. — Cd001939.
242. Als-Nielsen B., Koretz R.L., Kjaergard L.L., Gluud C. Branched-chain amino acids for hepatic encephalopathy // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2003. — Cd001939.
243. Plauth M., Schutz T. Branched-chain amino acids in liver disease: new aspects of long known phenomena // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2011. — 14. — P. 61–66.
244. Rossi R.E., Conte D., Massironi S. Diagnosis and treatment of nutritional deficiencies in alcoholic liver disease: Overview of available evidence and open issues // *Dig. Liver. Dis.* — 2015. — 47. — P. 819–825.
245. Paternostro R., Wagner D., Reiberger T., Mandorfer M., Schwarzer R., Ferlitsch M. et al. Low 25-OH-vitamin D levels reflect hepatic dysfunction and are associated with mortality in patients with liver cirrhosis. // *Wien Klin Wochenschr.* — 2017. — 129. — P. 8–15.
246. Garrett-Laster M., Russell R.M., Jacques P.F. Impairment of taste and olfaction in patients with cirrhosis: the role of vitamin A. // *Hum. Nutr. Clin. Nutr.* — 1984. — 38. — P. 203–14.
247. Weismann K., Christensen E., Dreyer V. Zinc supplementation in alcoholic cirrhosis. A double-blind clinical trial // *Acta Med. Scand.* — 1979. — 205. — P. 361–6.
248. Grungreiff K., Abicht K., Kluge M., Presser H.J., Franke D., Kleine F.D. et al. Clinical studies on zinc in chronic liver diseases. // *Z Gastroenterol.* — 1988. — 26. — P. 409–415.
249. Van der Rijt C.C., Schalm S.W., Schat H., Foeken K., De Jong G. Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency // *Gastroenterology*. — 1991. — 100. — P. 1114–1118.
250. Bresci G., Parisi G., Banti S. Management of hepatic encephalopathy with oral zinc supplementation: a long-term treatment. *Eur J Med.* 1993. — 2. — P. 414–6.
251. Reding P., Duchateau J., Bataille C. Oral zinc supplementation improves hepatic encephalopathy. Results of a randomised controlled trial // *Lancet*. — 1984. — 2. — P. 493–495.
252. Riggio O., Ariosto F., Merli M., Caschera M., Zullo A., Balducci G. et al. Short-term oral zinc supplementation does not improve chronic hepatic encephalopathy. Results of a double-blind crossover trial // *Dig. Dis. Sci.* — 1991. — 36. — P. 1204–1208.
253. Marchesini G., Fabbri A., Bianchi G., Brizi M., Zoli M. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis // *Hepatology*. — 1996. — 23. — P. 1084–92.
254. Gu X.B., Yang X.J., Zhu H.Y., Xu B.Y. Effect of a diet with unrestricted sodium on ascites in patients with hepatic cirrhosis. // *Gut Liver*. — 2012. — 6. — P. 355–61.
255. Morando F., Rosi S., Gola E., Nardi M., Piano S., Fasolato S. et al. Adherence to a moderate sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites: a real-life cross-sectional study // *Liver Int.* — 2015. — 35. — P. 1508–15.
256. Sorrentino P., Castaldo G., Tarantino L., Bracigliano A., Perrella A., Perrella O. et al. Preservation of nutritional-status in patients with refractory ascites due to hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — 27. — P. 813–22.
257. Dupont B., Dao T., Joubert C., Dupont-Lucas C., Gloro R., Nguyen-Khac E. et al. Randomised clinical trial: enteral nutrition does not improve the long-term outcome of alcoholic cirrhotic patients with jaundice // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — 35. — P. 1166–74.
258. de Ledinghen V., Beau P., Mannant P.R., Borderie C., Ripault M.P., Silvain C. et al. Early feeding or enteral nutrition in patients with cirrhosis after bleeding from esophageal varices? A randomized controlled study // *Dig. Dis. Sci.* — 1997. — 42. — P. 536–541.
259. Vilstrup H., Gluud C., Hardt F., Kristensen M., Kohler O., Melgaard B. et al. Branched chain enriched amino acid versus glucose treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind study of 65 patients with cirrhosis // *J. Hepatol.* — 1990. — 10. — P. 291–296.
260. Wahren J., Denis J., Desurmont P., Eriksson L.S., Escoffier J.M., Gauthier A.P. et al. Is intravenous administration of branched chain amino acids effective in the treatment of hepatic encephalopathy? A multicenter study // *Hepatology*. — 1983. — 3. — P. 475–480.
261. Naylor C.D., O'Rourke K., Detsky A.S., Baker J.P. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis // *Gastroenterology*. — 1989. — 97. — P. 1033–1042.
262. Calvey H., Davis M., Williams R. Prospective study of nasogastric feeding via East Grinstead or Viomedex tubes compared with oral dietary supplementation in patients with cirrhosis // *Clin. Nutr.* — 1984. — 3. — P. 63–66.
263. Loser C., Aschl G., Hebuterne X., Mathus-Vliegen E.M., Muscaritoli M., Niv Y. et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition-percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) // *Clin. Nutr.* — 2005. — 24. — P. 848–61.

264. Baltz J.G., Argo C.K., Al-Osaimi A.M., Northup P.G. Mortality after percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with cirrhosis: a case series // *Gastrointest. Endosc.* — 2010. — 72. — P. 1072—1075.
265. Garrison R.N., Cryer H.M., Howard D.A., Polk H.C., Jr. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis // *Ann. Surg.* — 1984. — 199. — P. 648—655.
266. Merli M., Nicolini G., Angeloni S., Riggio O. Malnutrition is a risk factor in cirrhotic patients undergoing surgery // *Nutrition.* — 2002. — 18. — P. 978—986.
267. Bilbao I., Armadans L., Lazaro J.L., Hidalgo E., Castells L., Margarit C. Predictive factors for early mortality following liver transplantation. *Clin Transplant.* 2003. — 17. — P. 401—11.
268. Shaw B.W., Jr., Wood R.P., Gordon R.D., Iwatsuki S., Gillquist W.P., Starzl T.E. Influence of selected patient variables and operative blood loss on six-month survival following liver transplantation // *Semin. Liver. Dis.* — 1985. — 5. — P. 385—93.
269. Shepherd R.W., Chin S.E., Cleghorn G.J., Patrick M., Ong T.H., Lynch S.V. et al. Malnutrition in children with chronic liver disease accepted for liver transplantation: clinical profile and effect on outcome. *J Paediatr Child Health.* 1991. — 27. — P. 295—299.
270. Ney M., Abbraldes J.G., Ma M., Belland D., Harvey A., Robbins S. et al. Insufficient protein intake is associated with increased mortality in 630 patients with cirrhosis awaiting liver transplantation // *Nutr. Clin. Pract.* — 2015. — 30. — P. 530—536.
271. Plank L.D., McCall J.L., Gane E.J., Rafique M., Gillanders L.K., McIlroy K. et al. Pre- and postoperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a pilot study of safety and efficacy // *Clin. Nutr.* — 2005. — 24. — P. 288—296.
272. Coolsen M.M., Wong-Lun-Hing E.M., van Dam R.M., van der Wilt A.A., Slim K., Lassen K. et al. A systematic review of outcomes in patients undergoing liver surgery in an enhanced recovery after surgery pathways. // *HPB (Oxford).* — 2013. — 15. — P. 245—51.
273. Hughes M.J., McNally S., Wigmore S.J. Enhanced recovery following liver surgery: a systematic review and meta-analysis. // *HPB (Oxford).* — 2014. — 16. — P. 699—706.
274. Leonard J., Heimbach J., Malinchoc M., Watt K., Charlton M. The impact of obesity on long-term outcomes in liver transplant recipients—results of the NIDDK liver transplant database. // *Am. J. Transplant.* — 2008. — 8. — P. 667—672.
275. Grąt M., Wronka K.M., Lewandowski Z., Grąt K., Krasnodebski M., Stypulkowski J. et al. Effects of continuous use of probiotics before liver transplantation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Clin. Nutr.* — 2017. — 36. — P. 1530—1539.
276. Kaido T., Mori A., Ogura Y., Ogawa K., Hata K., Yoshizawa A. et al. Pre- and perioperative factors affecting infection after living donor liver transplantation // *Nutrition.* — 2012. — 28. — P. 1104—1108.
277. Kaido T., Mori A., Oike E., Mizumoto M., Ogura Y., Hata K. et al. Impact of pretransplant nutritional status in patients undergoing liver transplantation // *Hepatogastroenterology.* — 2010. — 57. — P. 1489—1492.
278. Shirabe K., Yoshimatsu M., Motomura T., Takeishi K., Toshima T., Muto J. et al. Beneficial effects of supplementation with branched-chain amino acids on postoperative bacteremia in living donor liver transplant recipients // *Liver Transpl.* — 2011. — 17. — P. 1073—1080.
279. Chin S.E., Shepherd R.W., Thomas B.J., Cleghorn G.J., Patrick M.K., Wilcox J.A. et al. Nutritional support in children with end-stage liver disease: a randomized crossover trial of a branched-chain amino acid supplement. *Am J Clin. Nutr.* — 1992. — 56. — P. 158—163.
280. Singer P., Cohen J., Cynober L. Effect of nutritional state of brain-dead organ donor on transplantation // *Nutrition.* — 2001. — 17. — P. 948—952.
281. Plank L.D., Metzger D.J., McCall J.L., Barclay K.L., Gane E.J., Streat S.J. et al. Sequential changes in the metabolic response to orthotopic liver transplantation during the first year after surgery // *Ann. Surg.* — 2001. — 234. — P. 245—255.
282. Hussaini S.H., Oldroyd B., Stewart S.P., Soo S., Roman F., Smith M.A. et al. Effects of orthotopic liver transplantation on body composition. *Liver.* 1998. — 18. — P. 173—179.
283. Selberg O., Burchert W., Vd Hoff J., Meyer G.J., Hundeshagen H., Radoch E. et al. Insulin resistance in liver cirrhosis. Positron-emission tomography scan analysis of skeletal muscle glucose metabolism. The Journal of clinical investigation. 1993. — 91. — P. 1897—1902.
284. Tietge U.J., Selberg O., Kreter A., Bahr M.J., Pirlich M., Burchert W. et al. Alterations in glucose metabolism associated with liver cirrhosis persist in the clinically stable long-term course after liver transplantation // *Liver Transpl.* — 2004. — 10. — P. 1030—40.
285. Schütz T., Hudjetz H., Roske A.E., Katzorke C., Kreymann G., Budde K. et al. Weight gain in long-term survivors of kidney or liver transplantation—another paradigm of sarcopenic obesity? // *Nutrition.* — 2012. — 28. — P. 378—83.
286. Roman E., Torrades M.T., Nadal M.J., Cardenas G., Nieto J.C., Vidal S. et al. Randomized pilot study: effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis // *Dig. Dis. Sci.* — 2014. — 59. — P. 1966—75.
287. Krasnoff J.B., Vintro A.Q., Ascher N.L., Bass N.M., Paul S.M., Dodd M.J. et al. A randomized trial of exercise and dietary counseling after liver transplantation. // *Am. J. Transplant.* — 2006. — 6. — P. 1896—1905.
288. Hasse J.M., Blue L.S., Liepa G.U., Goldstein R.M., Jennings L.W., Mor E. et al. Early enteral nutrition support in patients undergoing liver transplantation // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 1995. — 19. — P. 437—443.
289. Wicks C., Somasundaram S., Bjarnason I., Menzies I.S., Routley D., Potter D. et al. Comparison of enteral feeding and total parenteral nutrition after liver transplantation // *Lancet.* — 1994. — 344. — P. 837—840.
290. Plevak D.J., DiCecco S.R., Wiesner R.H., Porayko M.K., Wahlstrom H.E., Janzow D.J. et al. Nutritional support for liver transplantation: identifying caloric and protein requirements. *Mayo Clin Proc.* 1994. — 69. — P. 225—230.
291. Eguchi S., Takatsuki M., Hidaka M., Soyama A., Ichikawa T., Kanematsu T. Perioperative synbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation: a prospective randomized study // *Am. J. Surg.* — 2011. — 201. — P. 498—502.
292. Rayes N., Seehofer D., Hansen S., Boucsein K., Muller A.R., Serke S. et al. Early enteral supply of lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: a controlled trial in liver transplant recipients // *Transplantation.* — 2002. — 74. — P. 123—127.
293. Rayes N., Seehofer D., Theruvath T., Schiller R.A., Langrehr J.M., Jonas S. et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation: a randomized, double-blind trial. *Am J Transplant.* 2005. — 5. — P. 125—130.
294. Zhang Y., Chen J., Wu J., Chalson H., Merigan L., Mitchell A. Probiotic use in preventing postoperative infection in liver transplant patients. // *Hepatobiliary surgery and nutrition.* — 2013. — 2. — P. 142.
295. Ikegami T., Shirabe K., Yoshiya S., Yoshizumi T., Ninomiya M., Uchiyama H. et al. Bacterial sepsis after living donor liver transplantation: the impact of early enteral nutrition // *J. Am. Coll. Surg.* — 2012. — 214. — P. 288—295.
296. Kim J.M., Joh J.W., Kim H.J., Kim S.H., Rha M., Sinn D.H. et al. Early Enteral Feeding After Living Donor Liver Transplantation Prevents Infectious Complications: A Prospective Pilot Study. // *Medicine (Baltimore).* — 2015. — 94. — P. e1771.
297. Sawas T., Al Halabi S., Hernaez R., Carey W.D., Cho W.K. Patients Receiving Prebiotics and Probiotics Before Liver Transplantation Develop Fewer Infections Than Controls: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2015. — 13. — P. 1567—74.e3. — quiz e143—4.
298. Reilly J., Mehta R., Teperman L., Cemaj S., Tzakis A., Yanaga K. et al. Nutritional support after liver transplantation: a randomized prospective study // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 1990. — 14. — P. 386—391.
299. Fan S.T., Lo C.M., Lai E.C., Chu K.M., Liu C.L., Wong J. Perioperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma // *N. Engl. J. Med.* — 1994. — 331. — P. 1547—1552.
300. Hu Q.G., Zheng Q.C. The influence of Enteral Nutrition in postoperative patients with poor liver function // *World J. Gastroenterol.* — 2003. — 9. — P. 843—846.