

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист
гастроэнтеролог Департамента
здравоохранения города Москвы,
доктор медицинских наук



Д.С. Бордин

2021 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Ассоциацией "Национальная ассоциация
клинического питания"

Президент ассоциации, доктор
медицинских наук, профессор, член-
корреспондент Российской академии наук



М.М.Г. Гаптаров

«26» АПРЕЛЯ 2022 г.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ПИЩЕВОГО ПРОДУКТА СПП-1
ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО
СТЕАТОГЕПАТИТА

Методические рекомендации № 27

Москва 2022

УДК 615.244

ББК 53.51

О-93

Учреждения разработчики: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии») (директор – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Никитюк Д.Б.)

Авторы:

Исаков Василий Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Морозов Сергей Владимирович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Сасунова Армида Нисановна – врач отделения гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии.

Рецензенты:

Маев Игорь Вениаминович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им А.И. Евдокимова Минздрава России, академик РАН.

Стародубова Антонина Владимировна – доктор медицинских наук, главный внештатный специалист-диетолог Департамента здравоохранения города Москвы.

Использование специализированного пищевого продукта СПП-1 при проведении комплексного лечения неалкогольного стеатогепатита: методические рекомендации / составители: В.А. Исаков, С.В. Морозов, А.Н. Сасунова. – М.: ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», 2022. – 25 с.

Методические рекомендации предназначены для использования в практической работе гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики, врачей смежных специальностей.

Методические рекомендации являются собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежат тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Авторы несут ответственность за представленные данные в методических рекомендациях.

Принято решение Экспертным советом по науке Департамента здравоохранения города Москвы и «Национальной ассоциацией клинического питания» (Протокол № 7 от 26 апреля 2022 г.) рекомендовать методические рекомендации к печати и последующему внедрению в практику московского здравоохранения.

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
1. ВВЕДЕНИЕ	4
2 ПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ	6
3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ	7
4 МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ	7
5 ТРЕБОВАНИЯ К МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ, В КОТОРОЙ БУДЕТ ВНЕДРЯТЬСЯ МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ	9
6 ТРЕБОВАНИЯ К КАДРОВОМУ СОСТАВУ	9
7 ОПИСАНИЕ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ	9
8 ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ	19
9 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ	20
10 ПОРЯДОК ОБНОВЛЕНИЯ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ	22
11 ЗАКЛЮЧЕНИЕ	22
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	23
Приложение А Работы, опубликованные на основании результатов НИР	25

1. ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жира в ткани печени, ассоциированное с наличием инсулинорезистентности, в отсутствие других факторов, способствующих развитию стеатоза печени (в том числе алкоголь выше пределов «безопасного уровня потребления»; другие ксенобиотики, в том числе лекарственные средства) [1].

Заболевание может иметь две клинико-морфологические формы с различным прогнозом: неалкогольный жировой гепатоз (НАЖГ, простой стеатоз) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). При НАСГ, прогрессирование заболевания вследствие развития воспалительного процесса может приводить к развитию фиброза печени, формированию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [2].

Распространенность заболевания среди взрослого населения составляет от 17 до 46 %, что в целом соответствует распространенности метаболического синдрома (МС) и его компонентов [3,4]. Широкий диапазон отличий в частоте выявления НАЖБП зависит от использованных подходов к диагностике (подтверждение при помощи морфологического исследования биоптата печени, данных ультразвукового исследования печени, протонной магнитно-резонансной спектроскопии (ПМРС) или количественной оценки соотношения жира и воды МРТ (магнитно-резонансной томографии)). Однако при общих диагностических методах, возможны существенные отличия в зависимости от региона, этнической принадлежности и пр. Наличие региональных особенностей распространения заболевания, подчеркивает потенциальную модифицируемость его на основе изучения факторов, связанных с образом жизни и диеты тех групп людей, которые проживают в регионах с меньшей вероятностью развития заболевания. Это особенно важно, учитывая, что универсальная специфическая терапия НАЖБП в настоящее время не разработана и базовыми рекомендациями при лечении НАЖБП по-прежнему являются увеличение физической активности и коррекция диеты [5,6].

Считается, что факторами, способствующими развитию НАЖБП являются высококалорийное питание, избыточное потребление (насыщенных) жиров, рафинированных углеводов, подслащенных сахаром напитков, высокое потребление фруктозы и структура питания соответствующая «Западной диете». Активное потребление фруктозы повышает риск развития НАСГ и выраженного фиброза. Однако эта связь может быть неочевидной при избыточной калорийности пищи или при малоподвижном образе жизни, типичных для больных НАЖБП [7].

Современные рекомендации по лечению НАЖБП подразумевают прежде всего изменение образа жизни и диеты. Используемые методы комплексного лечения направлены

на коррекцию компонентов метаболического синдрома - инсулинорезистентность, снижение уровня свободных жирных кислот сыворотки, уменьшение компонентов оксидативного стресса, а также на фиброгенез. Одна из основных моделей терапии стеатогепатита подразумевает снижение веса, которое приводит к уменьшению воздействия большинства патогенетических факторов: инсулинорезистентности, пула СЖК в печени и, соответственно, приводит к уменьшению воспаления и интенсивности формирования фиброзного матрикса.

Обязательным условием лечения больных НАЖБП является физическая нагрузка не менее 200 минут в неделю, распределенная на не менее 4-5 раз. Она оказывает положительный эффект на снижение массы тела и чувствительность к инсулину, при этом увеличивается поступление СЖК в мышечную ткань, где происходит их окисление, тем самым уменьшается ИР. Степень снижения ИР, как правило, коррелирует с интенсивностью физических упражнений.

Основным подходом к лечению НАЖБП до сих пор остается диета. Большинство авторов рекомендуют стремиться к снижению веса на 7-10% от исходного в течение 6-12 месяцев. Более экстремальное снижение веса на фоне голодания, напротив, приводит к ухудшению морфологической картины печени и к прогрессированию фиброза [8,9].

Современные рекомендации по диетотерапии НАЖБП подразумевают использование «ограничительного принципа», который включает следующее:

- ограничение (но не полное исключение) приема продуктов, содержащих холестерин (жиры животного происхождения) и жирные кислоты (жиры, прошедшие термическую обработку свыше 100°C – жареные продукты)

- ограничение разовых объемов порций с увеличением кратности их приема (4-6 раз в сутки)

- ограничение калорийности суточного рациона, однако он должен оставаться на уровне, соответствующем потребностям пациента –изокалорийные диеты (~1800 ккал/сут);

- исключение потребления алкогольных напитков выше «безопасных уровней потребления» (в среднем 25 г/сут этанола для женщин и 30 г этанола в сутки для мужчин);

- ограничение потребления легко усваиваемых углеводов, добавленного сахара и в особенности – фруктозы.

Недостатком такого подхода является то, что отказ от привычных стереотипов питания, а также необходимость следовать постоянным расчетам калорийности и ингредиентного состава рациона могут приводить к снижению приверженности пациентов к диете, частым «срывам» и снижению эффективности лечения. Кроме того, диетотерапия в сочетании с физическими нагрузками невозможна у некоторых групп больных, например, с

сопутствующими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

В то же время, в ряде работ отмечалась возможность положительного влияния обогащения рациона больных НАЖБП некоторыми ингредиентами, в том числе:

- пищевыми волокнами, содержащимися в естественном виде или в виде БАД к пище [10,11];

- продуктами с антиоксидантными свойствами (витамин Е, полиненасыщенные жирные кислоты, коэнзим Q10, альфа-липовая кислота) [12-16];

Однако использование этих ингредиентов отдельно может быть сопряжено со сложностями, связанными с необходимостью подбора доз и тем, что данные ингредиенты выпускаются лишь в составе биологически активных добавок (БАД) к пище, что усложняет их назначение. Избежать этих недостатков возможно с использованием специализированных пищевых продуктов, содержащих эти нутриенты. Однако в настоящее время нами не выявлено способов лечения с применением СПП, зарегистрированных для использования в комплексном лечении больных НАСГ, что обусловило актуальность научного поиска в данном направлении. На основании этого авторским коллективом настоящих методических рекомендаций были разработаны медико-биологическое обоснование использования специализированного пищевого продукта в составе диетотерапии больных неалкогольным стеатогепатитом, требования к составу специализированного пищевого продукта, наработана партия продукта, прошедшая комплексное исследование пищевой безопасности; проведено клиническое исследование эффективности и безопасности специализированного пищевого продукта (ClinicalTrials.gov ID: NCT04308980). Состав специализированного продукта и способ его использования у больных неалкогольной жировой болезнью печени зарегистрированы Федеральным институтом промышленной собственности (заявки №20211121134 и 2021121135). Способ использования специализированного пищевого продукта СПП-1 в составе лечения больных неалкогольным стеатогепатитом представлен в настоящих методических рекомендациях.

2 ПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Показаниями к использованию настоящих методических рекомендаций являются комплексное (диетотерапия и/или медикаментозная терапия) лечение следующих состояний:

1. Неалкогольная жировая болезнь печени
2. Неалкогольный стеатогепатит

3 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

3.1 Абсолютные противопоказания.

Известные аллергические реакции на один или несколько компонентов специализированного пищевого продукта.

Наличие противопоказаний или ограничений к естественному питанию (прием пищи per os), включая, но не ограничиваясь: кишечная непроходимость, острый панкреатит, желудочно-кишечное кровотечение; ранние сроки после проведенных оперативных вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта;

Состояния, сопровождающиеся невозможностью приема пищи естественным путем: челюстно-лицевая травма, тяжелая дисфагия различного генеза и др.

Наличие цирроза печени любой этиологии с декомпенсацией функции печени (более 6 баллов или стадия выше А по шкале Child-Pugh).

Острые и хронические заболевания печени другой этиологии, помимо неалкогольной жировой болезни печени;

Состояние после проведенной трансплантации печени.

Онкологические заболевания любой этиологии, кроме карциномы кожи *in situ*.

3.2 Относительные противопоказания.

Компенсированный цирроз печени на фоне неалкогольной жировой болезни печени
Детский возраст (до 12 лет).

4 МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

4.1. Для обеспечения выполнения методических рекомендаций необходимо следующее оборудование

4.1.1 Обязательное оборудование

Ростомер;

Весы медицинские;

Аппарат для ультразвукового исследования органов брюшной полости;

Лабораторное оборудование для проведения общеклинического биохимических исследований крови;

4.1.2 Оборудование, наличие которого желательно для обеспечения методических рекомендаций:

Аппарат для неинвазивной диагностики фиброза печени (FibroScan)

Аппарат для определения состава тела на основе биоимпедансного анализа

Аппарат для определения энерготрат покоя методом непрямой калориметрии

Программное обеспечение для определения частоты и количества потребления нутриентов

4.2 Описание продукта, используемого при проведении диетотерапии НАСГ в настоящих методических рекомендациях.

Специализированный пищевой продукт СПП-1 разработан на основании медико-биологического обоснования к его использованию и требований к специализированному пищевому продукту для его применения в лечебных целях для больных НАСГ. В том числе, подразумевалось обеспечение содержания в расчете на одну порцию (30 г) СПП: белков – 6-10 г; жиров – 1,5-6 г; углеводов – 9-14 г; энергетическая ценность – 489/117 кДж/ккал; растворимых пищевых волокон – 2-5 г; содержание витаминов, минеральных веществ и микроэлементов должно соответствовать физиологической потребности в них для лиц среднего и пожилого возраста; в состав продукта введен мальтодекстрин, соевый лецитин, продукт источников биологически активных веществ (БАВ) с антиоксидантным действием (альфа-липоевая кислота); вкусовые вещества.

СПП-1 содержит: белковый соевый продукт, концентрат белка молочной сыворотки, мальтодекстрин, лецитин соевый, микрокапсулированное рапсовое масло, цитрат калия, лактат магния 2-водный, докозагексаеновую кислоту, карбонат кальция, бетаина гидрохлорид, α -липоевую кислоту, витаминный премикс EM28304, минеральный премикс EM28263, каррагинан «Benvisco S-100», растворимые пищевые волокна, вспомогательные вещества, в качестве которых используют смесь концентрата свекольного сока, натурального ароматизатора и подсластителя, при следующем соотношении исходных ингредиентов (масс.%):

- белковый соевый продукт - 35,0
- концентрат белка молочной сыворотки - 11,8
- мальтодекстрин – 12,7
- лецитин соевый - 8,3
- микрокапсулированное рапсовое масло - 5,4
- цитрат калия - 3,2
- лактат магния 2-водный - 2,3
- докозагексаеновая кислота - 2,0
- карбонат кальция - 0,74
- бетаина гидрохлорид – 0,7

- α-липоевая кислота – 0,03
- витаминный премикс EM28304 – 0,4
- минеральный премикс EM28263 – 0,17
- каррагинан «Benvisco S-100» - 0,25
- растворимые пищевые волокна – 13,0
- вспомогательные вещества – остальное;

энергетическая ценность/калорийность одной порции продукта - 30г составляет 489/117 кДж/ккал;

СПП представляет собой сухую смесь в виде порошка, расфасованную в порционную упаковку, одна порция продукта составляет 30г, при этом ее энергетическая ценность и калорийность составляет 489 и 117 кДж/ккал, соответственно.

5 ТРЕБОВАНИЯ К МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ, В КОТОРОЙ БУДЕТ ВНЕДРЯТЬСЯ МЕДИЦИНСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ

Методические рекомендации рекомендованы к использованию в гастроэнтерологических отделениях стационаров, стационарах терапевтического профиля, в амбулаторно-поликлинических центрах.

6 ТРЕБОВАНИЯ К КАДРОВОМУ СОСТАВУ

Методические рекомендации предназначены для врачей-гастроэнтерологов, диетологов, терапевтов, врачей общей практики, эндокринологов.

7 ОПИСАНИЕ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

7.1 Предназначение методики

Методика предназначена для лечения больных неалкогольным стеатогепатитом.

7.2 Этапность практического использования методики

7.2.1 Критерии диагностики

Диагноз неалкогольного стеатогепатита устанавливается на основании актуальной версии Клинических рекомендаций EASL–EASD–EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени и Клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени RNMOT [1,17]. При этом, под неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) подразумевают хроническое заболевание печени метаболического генеза у лиц с отсутствием экзогенных факторов токсического поражения печени (например, экзогенный этанол), обусловленное накоплением липидов в составляющих печеночную дольку клеточных элементах, морфологически

подтверждаемое стеатозом, стеатогепатитом, фиброзом, циррозом или аденокарциномой. Диагноз НАЖБП верифицируется при накоплении липидов в виде триглицеридов (ТГ) в количестве более 5–10% массы гепатоцитов или при наличии более 5% печеночных клеток, содержащих депозиты липидов.

7.2.1.1 Диагностика в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра

Коды и номенклатура по МКБ- 10:

К 76.0 – жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках;

К 73.0 – хронический персистирующий гепатит, не классифицированный в других рубриках;

К 73.9 – хронический гепатит неуточненный;

7.2.1.2 Диагностика в соответствии с Международной классификацией болезней одиннадцатого пересмотра

DB92 – неалкогольная жировая болезнь печени

DB92.1 – неалкогольный стеатогепатит

DB92.Z – неалкогольная жировая болезнь печени, неуказанная

DB93.0 – печеночный фиброз

DB93.1 – периферический цирроз

7.2.2 Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз неалкогольного стеатогепатита проводится со следующими заболеваниями и состояниями:

- жировая дегенерация печени вследствие воздействия экзогенных факторов (например, этанол): используются данные анамнеза, а также специализированные вопросники, направленные на выявление предрасположенности к злоупотреблению алкоголем (например, AUDIT, CAGE);

- жировая дегенерация печени, обусловленная значительным ограничением поступления или усвоения компонентов пищи (например, при нервной анорексии, синдромах мальабсорбции и мальдигестии): на основании анализа жалоб, анамнеза и комплексного клинико-инструментального обследования;

- хронические заболевания печени другой этиологии: на основании анализа жалоб, анамнеза и комплексного клинико-инструментального обследования пациента.

7.2.3 Лечение больных неалкогольным стеатогепатитом

7.2.3.1 Виды, формы, условия оказания медицинской помощи пациенту неалкогольным стеатогепатитом в соответствии со стандартами клинической практики.

- Целью лечения больного НАСГ является достижение уменьшения активности воспалительного процесса, уменьшение жировой дегенерации печени, предотвращение прогрессирования заболевания с формированием фиброза и цирроза печени, снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и улучшение качества жизни больного.

Тактика лечения.

Лечение в большинстве случаев проводится амбулаторно, госпитализация предусмотрена для проведения углубленного обследования и при трудностях в подборе терапии.

Основные принципы лечения НАЖБП (в соответствии с Клиническими рекомендациями для терапевтов РНМОТ, 2021):

1. снижение массы тела (диета и физические нагрузки);
2. обязательная отмена потенциально гепатотоксичных препаратов, кроме случаев, когда польза от их назначения превышает риск;
3. коррекция метаболических нарушений:
 - а) повышение чувствительности клеточных рецепторов к инсулину (метформин, тиазолидиндионы);
 - б) коррекция нарушений липидного обмена (при субклиническом атеросклерозе УДХК, при клиническом атеросклерозе – УДХК+статины);
 - с) гипотензивная терапия;
4. лечение окислительного стресса (УДХК, антиоксиданты).

Диетотерапия должна быть направлена на постепенное снижение массы тела при ее исходно повышенных показателях. При нормальной массе тела должна проводиться коррекция состава рациона. Диетические рекомендации включать ограничение энергии и исключение компонентов, способствующих развитию НАЖБП (простые углеводы, напитки с высоким содержанием фруктозы, готовые блюда, напр. фаст-фуд). Показано что диета с ограничением углеводов (т. н. Средиземноморская диета или диета FODMAP), по сравнению с диетой с ограничением жиров, лучше способствуют разрешению стеатоза [18,19]. Установлено, что для уменьшения выраженности стеатоза при НАЖБП требуется снижение веса тела не менее чем на 3–5%, а для устранения некротических и воспалительных

изменений в печени при стеатогепатите необходимо снижение веса не менее чем на 10% (УУР – Б, УДД – 1) [20].

Постепенное снижение веса и увеличение физической нагрузки является ведущими факторами в лечении НАЖБП, потеря веса при использовании гипокалорийной диеты или ее сочетание с повышенной физической активностью способствует уменьшению проявлений стеатоза. Подбор диеты и выбор типа и объема физической нагрузки должен быть адаптирован к индивидуальным предпочтениям пациента. Принципы диетотерапии более подробно рассмотрены в следующем разделе настоящих методических рекомендаций.

При отсутствии эффекта от немедикаментозных мероприятий и адекватной медикаментозной терапии у лиц с ожирением при наличии показаний возможно рассмотрение вопроса о целесообразности проведения хирургического бариатрического лечения (Уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 4). Кандидатами для хирургического вмешательства являются пациенты с выраженным морбидным ожирением при отсутствии возможности других способов снижения веса.

7.2.3.2 Принципы коррекции питания больных неалкогольным стеатогепатитом.

Лечебное питание, построенное на основе современных принципов оптимального питания, играет важную роль в лечении больных НАСГ.

Пациенту с подтвержденным диагнозом НАСГ проводят оценку фактического питания при помощи частотного анализа с использованием специализированной компьютерной программы «Анализ состояния питания человека» (версия 1,2 ГУ НИИ питания РАМН, 2003-2005), позволяющей провести оценку риска недостатка и избытка потребления основных микро- и макронутриентов.

Определяют общую калорийность рациона, содержание в рационе белка, жира, углеводов, холестерина, пищевых волокон, витаминов (А, С, В1, В2, РР), минеральных веществ, (Na, Ca, Fe, Mg), насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) семейства ω -6 и ω -3. При этом учитывают частоту употребления продуктов и веществ, их объём или массу, а также физическую активность и возраст обследованного.

Проводят биоимпедансометрию по стандартной методике. Исследования состава тела проводили натошак. Нами в данной работе были использованы два показателя: тощая масса тела (ТМТ) и жировая масса тела (ЖМТ), как наиболее полно отражающие нарушения пищевого статуса, связанные белковым и жировым обменом.

Производят определение уровня основного обмена (уровень энерготрат покоя) при помощи метода непрямой калориметрии.

В случае недоступности метода непрямой калориметрии расчет может быть произведен с использованием формулы Харриса-Бенедикта:

ОО (мужчины) = $88,362 + (13,397 \times \text{вес в кг}) + (4,799 \times \text{рост в сантиметрах}) - (5,677 \times \text{возраст в годах})$

ОО (женщины) = $447,593 + (9,247 \times \text{вес в кг}) + (3,098 \times \text{рост в сантиметрах}) - (4,330 \times \text{возраст в годах})$.

Допустимы отклонения в диапазоне 213,0 ккал/день для мужчин, и 201,0 ккал/день для женщин.

Долженствующая калорийность рациона складывается из энерготрат основного обмена, с поправками на фактор активности, фактор стресса, температурный фактор, а также пищевой термогенез. Пациентам в удовлетворительном состоянии, без повышения температуры тела, которым не проводилось оперативное вмешательство в течение трех месяцев, коэффициент фактора стресса и температурного фактора будет составлять 1,0 (фактически не учитывается).

Фактор активности (коэффициент физической активности, КФА), соответствует кратности увеличения энерготрат основного обмена в зависимости от выполнения конкретной работы. Все взрослое население в зависимости от величины энерготрат делится на 5 групп для мужчин и 4 группы для женщин, учитывающих производственную физическую активность и иные энерготраты (МР 2.3.1.2432-08)

I группа (очень низкая физическая активность; мужчины и женщины) - работники преимущественно умственного труда, коэффициент физической активности - 1,4;

II группа (низкая физическая активность; мужчины и женщины) - работники, занятые легким трудом, коэффициент физической активности - 1,6;

III группа (средняя физическая активность; мужчины и женщины) - работники средней тяжести труда, коэффициент физической активности - 1,9;

IV группа (высокая физическая активность; мужчины и женщины) - работники тяжелого физического труда, коэффициент физической активности - 2,2;

V группа (очень высокая физическая активность; мужчины) - работники особо тяжелого физического труда, коэффициент физической активности - 2,5.

Долженствующую калорийность вычисляют, умножая величину основного обмена на коэффициент физической активности.

Рекомендованные уровни потребления макро- и микронутриентов приведены в рекомендациях Роспотребнадзора (МР 2.3.1.2432-08) [21].

При составлении рациона, ориентируются на следующие диапазоны физиологических потребностей: физиологическая потребность в белке для взрослого населения - от 65 до 117

г/сут для мужчин, и от 58 до 87 г/сут для женщин. Для взрослых рекомендуемая в суточном рационе доля белков животного происхождения от общего их количества - 50%. Физиологическая потребность в жирах - от 70 до 154 г/сут для мужчин и от 60 до 102 г/сут для женщин. Физиологическая потребность в усвояемых углеводах для взрослого человека составляет 50-60% от энергетической суточной потребности (от 257 до 586 г/сут).

7.2.3.3 Использование специализированного пищевого продукта СПП-1 в составе комплексного лечения больных неалкогольным стеатогепатитом.

Специализированный пищевой продукт включают в рацион по 2 порции в день. При этом энергетическая ценность двух порций продукта составляет 234 ккал, которую вычитают из должествующей суточной калорийности рациона, обеспечивая тем самым изокалорийный рацион (~1800 ккал/сут).

Для приготовления одной порции содержимое пакета 30 г разводят в 100 мл воды температурой 70°C, перемешивая до получения однородной смеси.

На основании результатов непрямой калориметрии и расчета количества выделяемого азота в суточной моче, пациентам проводится персонализация рациона. Для каждого пациента рассчитывается количество белков, жиров и углеводов, соответствующих индивидуальным физиологическим потребностям с учетом пола, возраста и коэффициента физической активности, а также с учетом данных фактического питания.

Пример 1. Пациент А., женщина 65 лет, поступила в отделение гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН ФИЦ питания и биотехнологии с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, боли в поясничном отделе позвоночника, сухость во рту, слабость, избыточную массу тела.

Ранее в ходе амбулаторного обследования по месту жительства неоднократно выявлялись значения АЛТ и АСТ в пределах 1,5-2 кратного превышения верхнего предела нормальных значений по данным биохимического исследования крови. При этом маркеры вирусных гепатитов (antiHCV, HBs), аутоиммунных заболеваний печени (ANA, AMA, SLA/LP, LKM-1) отрицательные. IgG общий - в пределах нормальных значений. Показатели функции щитовидной железы (ТТГ, Т4 свободный) – в пределах нормальных значений. Выявлялись признаки наличия синдрома инсулинорезистентности: глюкоза натощак 6,1 ммоль/л, инсулин сыворотки крови 30,2 мкМЕ/мл, таким образом индекс НОМА-IR составил 8,19. Употребление алкоголя, лекарственных препаратов с известным гепатотоксическим свойством отрицает. В контакте с химическими реагентами не была. По УЗИ органов брюшной полости – признаки жирового гепатоза – в описании картины печени отмечено увеличение

поперечного размера печени, «сглаженность» сосудистого рисунка, увеличение плотности печени, феномен «затухания» эхосигнала в периферических отделах органа. Ранее предпринимала неоднократные попытки снижения веса, закончившиеся безрезультатно: отмечает постепенное увеличение веса на 30 кг за 10 лет.

На основании данных жалоб, анамнеза, клинической картины, заподозрен диагноз неалкогольной жировой болезни печени, пациентка направлена на лечение в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

При осмотре: вес = 101 кг, рост – 157 см, ИМТ=40,98 кг/м². Кожные покровы умеренной влажности, без патологических элементов, признаков пальмарной эритемы, сосудистых звездочек нет. Дыхание ближе к поверхностному, учащено до 20 в мин, при аускультации - ослабленное, хрипов нет. АД 130/75 мм рт.ст., ЧСС 69 уд в мин. При пальпации живота – край печени выступает на 1,5 см ниже уровня реберной дуги, размеры печени по Курлову составили 15x10x10 см. Данных за увеличение размеров селезенки, наличия свободной жидкости в брюшной полости нет.

Результаты инструментального обследования:

По данным УЗИ: Свободной жидкости в брюшной полости не определяется.
Печень: контуры ровные, четкие. В размерах увеличена: ЛД – 117мм, ПД – 186мм, эхоструктура однородная, эхогенность равномерно повышена с периферическим затуханием эхосигнала. В IV сегменте рядом с телом желчного пузыря визуализируется участок неправильной овальной формы, с четкими ровными контурами, пониженной эхогенности, средней эхопроводимости, размерами 10x8мм, режиме ЦДК и ЭДК без локусов кровотока – вероятнее всего, участок неизменной ткани печени на фоне жировой перестройки. На доступных участках патологических образований не выявлено. Внутривенные желчевыводящие протоки не расширены. Сосудистый рисунок умеренно обеднен. Воротная вена – до 13мм. Желчный пузырь: овальной формы, размерами 80x25мм, с перегибом в области шейки и перетяжкой в теле ближе к шейке. Стенки не утолщены, не слоистые, перивезикально выпота нет. В полости желчного пузыря патологических образований не визуализируется. Холедох не расширен (до 7мм), на доступных участках его просвет свободен, стенки не утолщены, не уплотнены. Брюшная аорта без аневризматических изменений. Парааортальные и паракавальные и подвздошные лимфатические узлы на доступных участках не увеличены. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Увеличение печени, диффузные изменения паренхимы печени по типу жировой перестройки. УЗ-признаки врожденной деформации желчного пузыря без признаков застоя.

Эластография печени: медиана эластичности печени: 11,3 кПа, IQR 2,0 кПа.

Заключение: *Общий результат измерений свидетельствует о наличии выраженного фиброза печени (что может соответствовать стадии F3 по METAVIR).*

Пациентке предложено участие в исследовании эффективности лечения НАЖБП с использованием диетотерапии с включением СПП. Включена в исследование после подписания формы информированного согласия на участие в исследовании. Ей проведены предусмотренные протоколом исследования, до начала лечения, включающего диетотерапию с использованием СПП и через 14 дней после начала участия в исследовании. Результаты исследований приведены на рис. 1.

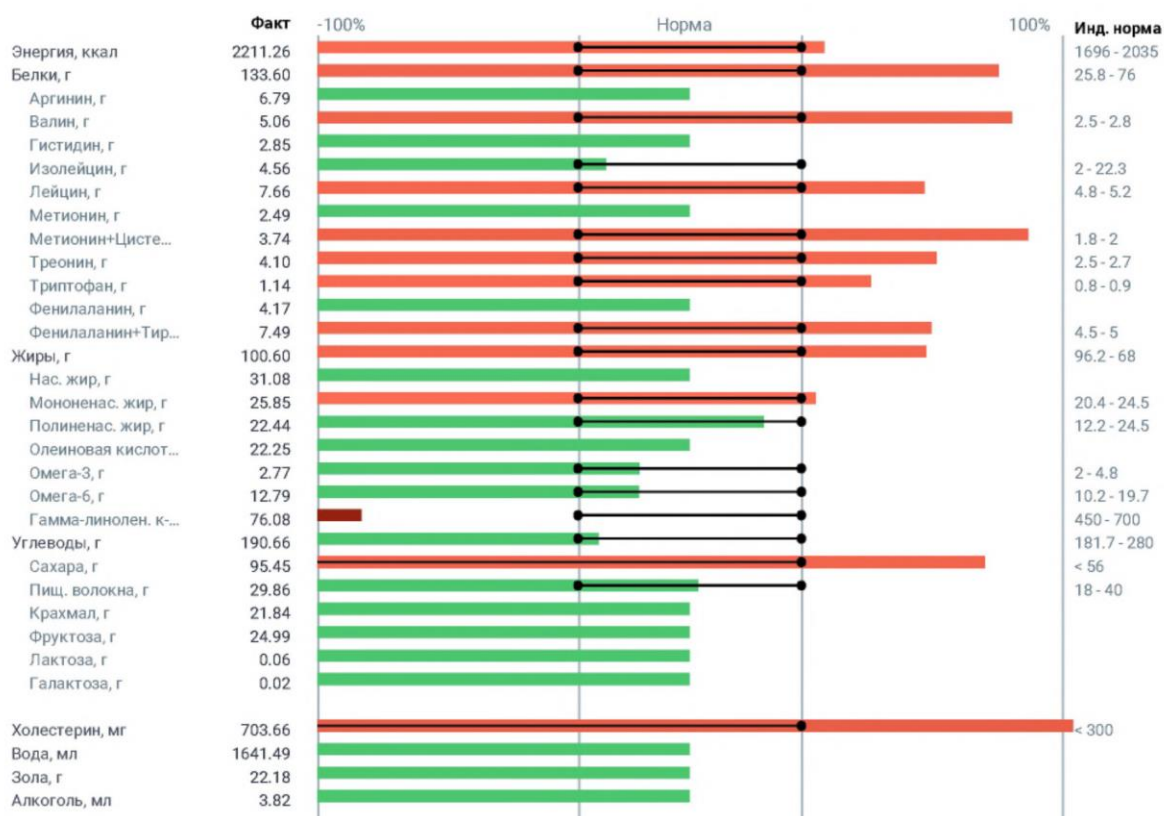


Рисунок 1. Результат анализа привычного рациона пациентки А методом частотного анализа потребления.

Как видно из представленных данных, привычный рацион пациентки характеризовался избыточным потреблением белков и жира, в структуре потребления которого отмечено преобладание холестерина при умеренном потреблении ПНЖК. Несмотря на соответствующее норме потребления общих углеводов, очевидно превышение легко усваиваемых углеводов, добавленного сахара. Указанные факторы формируют алиментарно-зависимые метаболические риски нарушения углеводного и жирового обмена. Учитывая данные, полученные в ходе

опроса о физической активности пациентки в рабочие и выходные дни (легкая физическая нагрузка в среднем 355 минут в день, дневной отдых 168 минут в день), её образ жизни можно охарактеризовать как малоподвижный.

В этих условиях, рациональным подходом к диетотерапии может являться модификация рациона, с уменьшением его энергетической ценности в соответствии с определяемыми потребностями, уменьшение доли жиров животного происхождения и добавленного сахара. Учитывая более высокую точность данных, получаемых при проведении непрямой калориметрии, с целью определения уровня основного обмена нами использовался этот метод. Результат исследования представлен на рисунке 2.

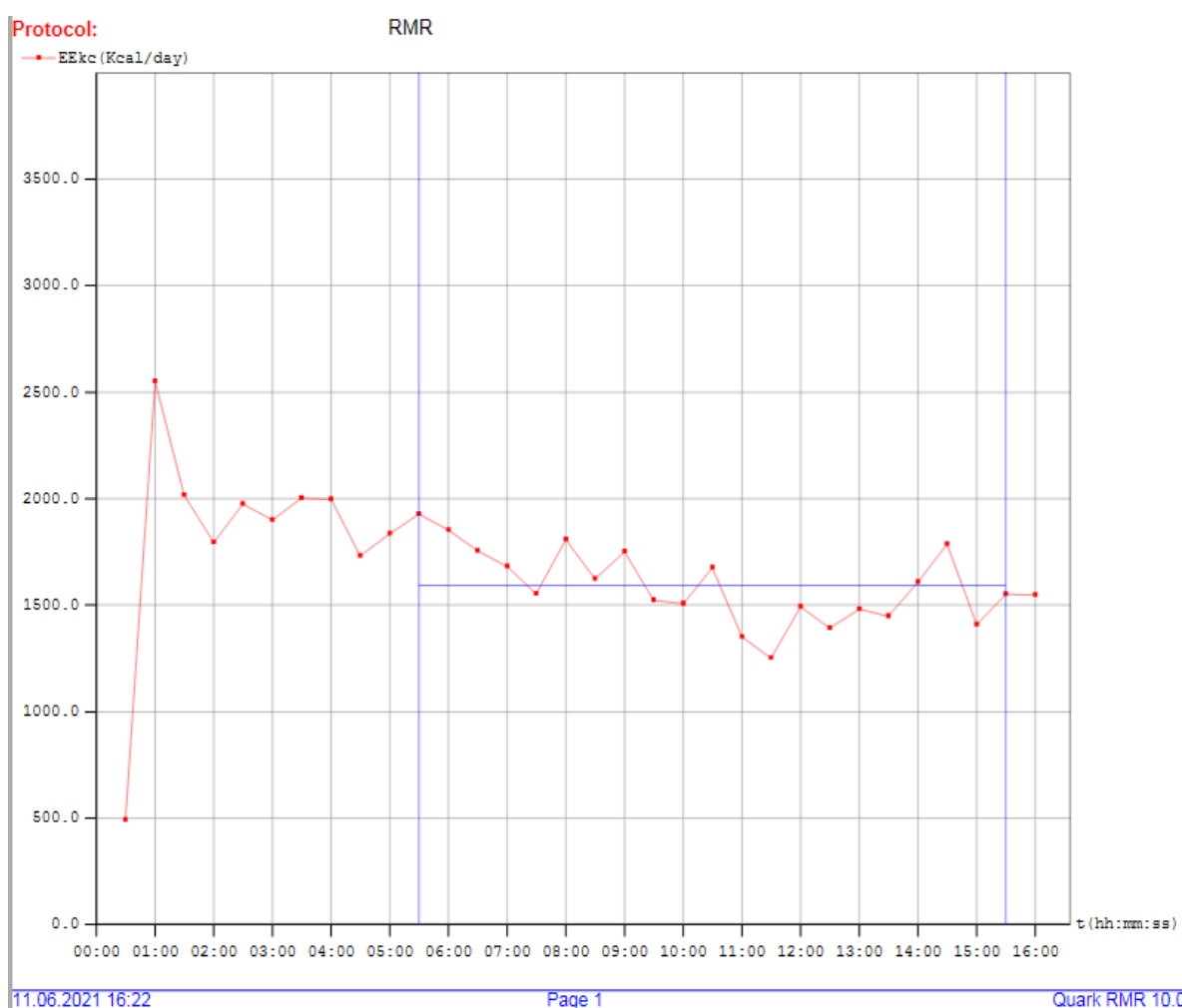


Рисунок 2. Результат исследования энерготрат покоя пациентки А методом непрямой калориметрии.

Как видно из рисунка 2, энерготраты покоя составили 1592 ккал, скорость окисления жиров составила 50,6% (90г/сут), скорость окисления углеводов 37,9% (151г/сут), скорость окисления белка 11,5% (46г/сут). Указанные параметры соответствуют минимальной потребности в энергии и основных нутриентах, без учета физической активности.

Величина основного обмена составила: $447,593 + (9,247 \times 101) + (3,098 \times 157) - (4,330 \times 65) = 1868$ кКал.

Для расчета индивидуальной потребности в энергии применяется коэффициент физической активности -1,4. Таким образом, суточная калорийность рациона пациента А должна составлять $(1592 \text{ ккал/сут} \times 1,4) 2228$ ккал.

Учитывая полученные данные был составлен индивидуальный рацион, пример однодневного рациона приведен в таблице 1.

Проведена персонализация рациона за счет включения ПНЖК, ПВ, сокращения добавленного сахара, а также насыщенных жиров.

Составленный рацион соответствовал необходимому количеству калорий с учетом включения в рацион специализированного пищевого продукта СПП (234 ккал в сутки в два приема).

Таблица 1. Пример однодневного рациона для пациента А.

Завтрак	Порция	Ккал
Каша гречневая молочная жидкая без сахара	250 г.	255
Пудинг из творога с яблоками без сахара	100 г.	133
Кофе черный (без сахара)	200 мл.	12
2 Завтрак		
Грейпфрут	200 г.	81
Грецкий орех	20 г.	155
СПП	30 г.	117
Обед		
Суп куриный с лапшой	250 г.	220
Курица, отварная	100 г.	126
Булгур отварной	200 г.	265
Оливки	50 г.	97
Полдник		
Йогурт, 1.5%	125 г. = 1 шт.	80
Курага	50 г. = 1 шт.	114
СПП	30 г.	117
Ужин		
Салат греческий	200 г.	239
Форель запеченная	100 г.	117
Картофель отварной	200 г.	100
Энергетическая ценность рациона с учетом применения СПП составляет 2228 ккал. Белки – 123 г., жиры – 86,9 г., насыщенные жиры-26.9 г., мононенасыщенные жиры- 19.9 г., полиненасыщенные жиры -19,74 г., олеиновая кислота -18.2 г., Омега-3 -2.9 г., Омега-6 11,7 г. Углеводы- 202,3 г., сахара- 74.1 г., пищевые волокна- 48,3 г., крахмал- 50.6 г., фруктоза -3.9 г., холестерин – 283.5 мг, вода – 1513.7 мл, зола – 19 г., алкоголь – 0 мл.		

7.3 Оценка влияния коррекции диеты больных НАСГ с использованием специализированного пищевого продукта СПП-1.

Оценка влияния коррекции диеты больных НАСГ с использованием специализированного пищевого продукта СПП-1 проводится на основании лабораторного и инструментального обследования больного.

Контрольные исследования биохимических показателей крови проводятся с частотой 1 раз в 2 недели в течение первого месяца лечения и далее 1 раз в 3 месяца: аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, общего холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, глюкозы, инсулина, креатинина, общего белка и альбумина.

Контрольное определение массы тела проводится не реже одного раза в неделю.

Контрольное определение состава тела методом биоимпедансометрии целесообразно с частотой 1 раз в 2 недели в течение первого месяца, и далее 1 раз в 3 месяца.

Ультразвуковое исследование печени проводится 1 раз в 3 месяца лечения.

Оценка динамики фиброза печени при помощи непрямых методов (сывороточные маркеры фиброза или ультразвуковая эластография печени) проводится 1 раз в год.

8 ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ

В случаях развития аллергических реакций на компоненты специализированного пищевого продукта следует прежде всего немедленно прекратить его использование. Дальнейшее устранение осложнений зависит от выраженности реакции: в случае умеренно выраженной реакции следует использовать антигистаминные препараты в соответствии с инструкцией по применению в рекомендованных дозах. Алгоритм действий в случае развития анафилактической реакции: 1) вызвать скорую помощь; 2) пациента положить на ровный горизонтальный участок. Нижние конечности должны быть немного приподняты, а верхняя часть тела слегка опущенной. 3) исключить дальнейший контакт с СПП-1. 4) обеспечить свободу дыхания. При оказании помощи в медицинском учреждении - ввести 1 мл 0,1% раствора адреналина внутривенно или внутримышечно; ввести глюкокортикоидные гормоны – преднизолон 60-100 мг или гидрокортизон 125 мг, или дексаметазон 8-16 мг, лучше внутривенно, можно струйно, либо капельно, разведя в 100-200 мл 0,9% раствора хлорида натрия (NaCl). Обеспечить внутривенное вливание большого объема жидкости: быстро, со скоростью 100-120 капель в минуту, ввести до 1000 мл 0,9% раствора NaCl.

9 ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Методические рекомендации основаны на результатах специально спланированного и проведенного исследования на базе отделения гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» по оценке эффективности и безопасности специализированного пищевого продукта СПП-1 при лечении больных НАСГ.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Основными критериями включения явились желание пациента участвовать в исследовании (подписанная форма добровольного информированного согласия), подтвержденный диагноз НАСГ (согласно рекомендациям EASL). При помощи рандомизационных таблиц участники были распределены в 1 из 2х групп: «ИКД» (получавшие изокалорийную диету), и группу «ИКД +СПП» (в которой пациенты получали изокалорийную диету и 2 порции СПП в день на протяжении 14 дней; при этом энергетическая ценность изокалорийной диеты была скорректирована с учетом калорийности СПП).

Пациентам было рекомендовано фиксировать все изменения самочувствия, происходящие с ними во время исследования, а также всем участникам исследования проводились: оценка состава тела (InBody, Южная Корея), лабораторные исследования: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутаминтранспептидазы (ГГТ), концентрации холестерина, глюкозы, инсулина с расчетом индекса инсулинорезистентности (ИИР) по формуле.

Указанные исследования были выполнены до начала лечения и на 15 день исследования (после 14 дней изокалорийной диеты или изокалорийной диеты в сочетании с СПП). Полученные результаты анализировались при помощи модуля непараметрической статистики (критерий Вилкоксона для повторных измерений внутри одной группы, U-критерий Манна-Уитни для сравнения выраженности различий между группами). Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

В исследование включено 20 больных НАСГ (12 в группе ИКД + СПП и 8 в группе ИКД). Группы были сопоставимы по возрасту, полу и индексу массы тела (ИМТ). Во время исследования серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. В отличие от группы, получавшей только изокалорийную диету, у больных, получавших ИКД+СПП, было достигнуто большее снижение веса и жировой массы (таблица 1).

Как видно из таблицы 2, у больных, получавших ИКД и СПП было достигнуто достоверное снижение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутаминтранспептидазы (ГГТ), даже за относительно короткий курс применения, составивший 14 дней. Аналогичной

динамики у больных, получавших только изокалорийную диету достигнуто не было, что говорит о более выраженном влиянии на параметры холестаза и цитолиза комбинированного лечения, включавшего изокалорийную диету и специализированный пищевой продукт, в сравнении с изокалорийной диетой без СПП.

Таблица 2. Влияние изокалорийной диеты (ИКД) и изокалорийной диеты в сочетании с СПП на показатели состава тела и лабораторные параметры участников исследования

Параметр	ИКД + СПП, n=12		P	ИКД (контроль), n=8		P
	До терапии Mean±SD	Через 14 дней Mean±SD		До терапии Mean±SD	Через 14 дней Mean±SD	
Вес, кг	110,6±16,1	106,8±15,5	0,002	106,7±22,1	103,7±20,8	0,07
ИМТ, кг/м ²	38,7±5,4	36,7±5,1	0,003	38,9±7,2	37,9±7,3	0,08
Жировая масса, кг	50,2±10,7	48,5±10,8	0,002	48,9±11,4	47,8±11,6	0,07
АЛТ, Ед/л	81,1±28,2	63,4±38,1	0,05	60,0±26,3	43,8±30,1	0,1
АСТ, Ед/л	61,5±29,2	42,6±16,3	0,04	41,8±20,1	32,4±15,6	0,07
Холестерин, ммоль/л	5,6±1,2	5,4±1,3	0,6	5,8±2,1	5,7±1,8	0,3
ЩФ Е/л	130,7±99,5	117,0±89,0	0,04	142,1±95,2	139,1±99,4	0,09
ГГТ, Е/л	55,1±33,2	40,1±13,1	0,03	52,7±28,7	50,2±20,2	0,1
ИИР	4,1±1,1	3,0±1,5	0,5	4,7±2,1	4,0±2,0	0,8

Результаты этого пилотного исследования показывают, что новый специализированный пищевой продукт СПП безопасен и хорошо переносится больными с неалкогольной жировой болезнью печени. Его применение в сочетании с изокалорийной диетой может повысить эффективность снижения массы тела (и особенно жировой ткани) и добиться уменьшения выраженности синдромов цитолиза и холестаза.

При этом следует учитывать простоту использования СПП пациентами. За счет того, что СПП имеет порошкообразную форму, он имеет ряд дополнительных преимуществ, связанных с транспортированием и хранением, микробиологической стабильностью, обеспечивающей длительные сроки годности.

10 ПОРЯДОК ОБНОВЛЕНИЯ МЕТОДИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Пересмотр рекомендаций будет осуществлен через 3 года с момента их опубликования, при наличии новых данных с достаточным уровнем доказательности по лечению больных НАСГ.

11 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменение состава рациона с включением специализированного пищевого продукта у больных НАСГ позволяет добиться значимого улучшения по составу тела и лабораторным показателям крови в относительно короткие сроки. Использование разработанного пищевого продукта СПП-1 отличается хорошей переносимостью и позволяет добиться большей приверженности пациентов к лечению. Внедрение методических рекомендаций может способствовать снижению затрат на лечение одного больного и уменьшению сроков лечения как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2016 vol. 64 j 1388–1402
2. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372–384.
3. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274–285.
4. Marchesini G, Mazzotti A. NAFLD incidence and remission: only a matter of weight gain and weight loss? *J Hepatol* 2015;62:15–17.
5. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis* 2014;18:91–112.
6. Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, Escheik C, Birerdinc A, Stepanova M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:772–781.
7. Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Mirrahimi A, Carleton AJ, 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;68:416–423.
8. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss via lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367–378
9. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121–129.
10. Eslamparast T, Tandon P, Raman M. Dietary Composition Independent of Weight Loss in the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. 2017 Jul 26;9(8):800. doi: 10.3390/nu9080800. PMID: 28933748; PMCID: PMC5579594.
11. Zhao H, Yang A, Mao L, Quan Y, Cui J, Sun Y. Association Between Dietary Fiber Intake and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Adults. *Front Nutr*. 2020 Nov 19;7:593735. doi: 10.3389/fnut.2020.593735. PMID: 33330594; PMCID: PMC7710900.
12. Rahmanabadi A , Mahboob S , Amirkhizi F , Hosseinpour-Arjmand S , Ebrahimi-Mameghani M . Oral α -lipoic acid supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: effects on adipokines and liver histology features. *Food Funct*. 2019 Aug 1;10(8):4941-4952. doi: 10.1039/c9fo00449a. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31343010.
13. Hosseinpour-Arjmand S, Amirkhizi F, Ebrahimi-Mameghani M. The effect of alpha-lipoic acid on inflammatory markers and body composition in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther*. 2019 Apr;44(2):258-267. doi: 10.1111/jcpt.12784. Epub 2018 Dec 25. PMID: 30585337.
14. Cerletti C, Colucci M, Storto M, Semeraro F, Ammollo CT, Incampo F, Costanzo S, De Bartolomeo G, Portincasa P, Barone M, Di Castelnuovo A, Semeraro N, Iacoviello L, de Gaetano G. Randomised trial of chronic supplementation with a nutraceutical mixture in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Br J Nutr*. 2020 Jan 28;123(2):190-197. doi: 10.1017/S0007114519002484. PMID: 31554528.
15. Saleh DO, Ahmed RF, Amin MM. Modulatory role of Co-enzyme Q10 on methionine and choline deficient diet-induced non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in albino rats. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017 Mar;42(3):243-249. doi: 10.1139/apnm-2016-0320. Epub 2016 Nov 9. PMID: 28177750.
16. Chen K , Chen X , Xue H , Zhang P , Fang W , Chen X , Ling W . Coenzyme Q10 attenuates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease through activation of

- the AMPK pathway. *Food Funct.* 2019 Feb 20;10(2):814-823. doi: 10.1039/c8fo01236a. PMID: 30675881.
17. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В., Райхельсон К. Л., Оковитый С. В., Драпкина О. М., Маев И. В., Мартынов А. И., Ройтберг Г. Е., Хлынова О. В., Абдулганиева Д. И., Алексеенко С. А., Ардатская М. Д., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Буеверов А. О., Веницкая Е. В., Волынец Г. В., Еремина Е. Ю., Гриневич В. Б., Казюлин А. Н., Кашкина Е. И., Козлова И. В., Конев Ю. В., Корочанская Н. В., Кравчук Ю. А., Ли Е. Д., Лоранская И. Д., Махов В. М., Мехтиев С. Н., Новикова В. П., Остроумова О. Д., Павлов Ч. С., Радченко В. Г., Самсонов А. А., Сарсенбаева А. С., Сайфутдинов Р. Г., Селиверстов П. В., Ситкин С. И., Стефанюк О. В., Тарасова Л. В., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П., Фоминых Ю. А., Хавкин А. И., Цыганова Ю. В., Шархун О. О. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;185(1): 4–52. DOI: 10.31146/1682-8658-esg-185-1-4-52
 18. Gepner Y., et al. The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. *J Hepatol.* 2019 Aug;71(2):379–388. doi: 10.1016/j.jhep.2019.04.013.
 19. Suarez M., Boque N., Del Bas J. M., Mayneris Perxachs J., Arola L., Caimari A. Mediterranean diet and multi ingredient-based interventions for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2017; 9 (10), pii: E1052. DOI: 10.3390/nu9101052
 20. Romero Gomez M, Zelber Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol.* 2017;67(4):829–46
 21. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 "Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации" (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 18 декабря 2008 г.).

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А Работы, опубликованные на основании результатов НИР

1. Morozov S, Sasunova A, Sarkisyan V, Vorobiova V, Kochetkova A, Isakov V. New Specialized Food Product “SPP1” in Combination With Iso-Calorie Diet Shows Better Efficacy Than the Diet Alone in Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis. *Current Developments in Nutrition*, Volume 5, Issue Supplement_2, June 2021, Page 851 https://doi.org/10.1093/cdn/nzab047_014.
2. Воробьева В.М., Воробьева И.С., Морозов С.В., Сасунова А.Н., Кочеткова А.А., Исаков В.А. Специализированные пищевые продукты для диетической коррекции рациона больных с неалкогольным стеатогепатитом. *Вопросы питания*. 2021. Т. 90, № 2. С. 100–109 DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-2-100-109
3. Сасунова А.Н., Морозов С.В., Исаков В.А. Рандомизированное исследование оценки безопасности и эффективности персонализированных изокалорийных и гипокалорийных диет у больных неалкогольной жировой болезнью печени. Сборник материалов II школы молодых ученых «Основы здорового питания и пути профилактики алиментарно-зависимых заболеваний» г. Москва, 23-25 октября 2019, стр. 98-99 DOI: 10.17605/OSF.IO/RE46T
4. Исаков В.А., Морозов С.В., Пилипенко В.И. Глава 16 Лечебное питание при заболеваниях гепато-билиарной системы и поджелудочной железы/ В: *Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство* / Под ред. В. А. Тутельяна, Д. Б. Никитюка - М.: Геотар-Медиа, 2020.- 656с. : ил - DOI: 10.33029/9704-5352-0-NKD-2020-1-656 (С. 415-435)