

Клиническое и прогностическое значение метаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени

Я.М. Вахрушев, Е.В. Сучкова, А.П. Лукашевич

ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Россия

Резюме

Цель. Комплексная оценка метаболических показателей у больных неалкогольной жировой болезнью печени и на их основе разработка прогностических критериев формирования фиброза печени.

Материалы и методы. Обследованы 288 больных стеатозом печени. Пациентам проводилось ультразвуковое исследование брюшной полости с использованием оборудования «SONIX OP» (Канада), тест FibroMax, эластография печени на анализаторе AIXPLORER (Франция). Проводили оценку параметров антропометрии, липидного спектра, белкового и пигментного обмена, маркеров холестаза и цитолиза, билирубина, инсулина в крови. Использованы методы статистического прогнозирования.

Результаты. Клиническая картина у больных стеатозом печени неспецифична и обусловлена сопутствующими заболеваниями органов пищеварения и сердечно-сосудистой системы. Индекс массы тела до 30 выявлен у 26,5% пациентов, от 30 до 34,9 – у 37,5%, от 35 до 39,9 – у 29,7%, более 40 – у 6,3%. Биохимические анализы сыворотки крови показали наличие атерогенной дислипидемии, увеличение общего белка, билирубина, трансаминаз, γ -глутамилтрансферазы и снижение щелочной фосфатазы по сравнению с контрольной группой. На фоне повышенной концентрации глюкозы отмечено увеличение базального содержания инсулина ($p=0,001$) и показателя инсулинорезистентности HOMA-IR ($p=0,01$). Определены основные прогностические критерии (индекс массы тела и коэффициент атерогенности) в диагностике стеатоза печени с высокой специфичностью (97,8%) и чувствительностью (96,2%). В определении риска формирования фиброза печени в модель прогностических критериев вошли уровень инсулина и триглицеридов со специфичностью 93,8% и чувствительностью 85,7%.

Заключение. Среди многих переменных факторов нами выделены основные прогностические критерии, которые с высокой вероятностью позволяют диагностировать неалкогольную жировую болезнь печени на ранней стадии и определять риск прогрессирования в фиброз печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, логистическая регрессия, фиброз печени, прогностические критерии, стеатоз печени.

Для цитирования: Вахрушев Я.М., Сучкова Е.В., Лукашевич А.П. Клиническое и прогностическое значение метаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 31–35. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200444

Clinical and prognostic value of metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease

Ya.M. Vakhrushev, E.V. Suchkova, A.P. Lukashevich

Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia

Aim. A comprehensive assessment of metabolic parameters in patients with non-alcoholic fatty liver disease and based on them the development of prognostic criteria for the development of liver fibrosis.

Materials and methods. 288 patients with non-alcoholic fatty liver disease at the stage of steatosis were examined. The patients underwent ultrasound examination of the hepatobiliary system using the SONIX OP apparatus (Canada), the FibroMax test, and liver elastography using the AIXPLORER apparatus (France). The parameters of anthropometry, lipid spectrum, protein and pigment metabolism, cytolysis, cholestasis, bilirubin, insulin in the blood serum were evaluated. The methods of statistical forecasting are used.

Results. The clinical picture in patients with non-alcoholic fatty liver disease at the stage of steatosis was nonspecific and was due to the presence of concomitant diseases of the digestive system and the cardiovascular system. A kettle index of up to 30 was observed in 26.5% of patients, from 30 to 34.9 in 37.5%, from 35 to 39.9 in 29.7% of patients, more than 40 in 6.3% of patients. The results obtained during the biochemical analysis of blood serum indicate the presence of atherogenic dyslipidemia, an increase in the level of total protein, bilirubin, transaminases, gamma-glutamyl transpeptidase and a decrease in alkaline phosphatase in relation to the control group. Against the background of elevated glucose levels, an increase in basal insulin levels was observed ($p=0.001$). HOMA-IR insulin resistance was increased in patients ($p=0.01$). When analyzing the results of the study, the main prognostic criteria (body mass index and atherogenicity coefficient) in the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease in the stage of steatosis with high specificity (97.8%) and sensitivity (96.2%) were determined. In determining the risk of progression of non-alcoholic fatty liver disease into liver fibrosis, the model of prognostic criteria included insulin and triglycerides with a specificity of 93.8% and a sensitivity of 85.7%.

Conclusion. Among many variable factors, we have identified the main prognostic criteria that are highly likely to diagnose non-alcoholic fatty liver disease at an early stage and determine the risk of progression to liver fibrosis.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, logistic regression, liver fibrosis, prognostic criteria, liver steatosis.

For citation: Vakhrushev Ya.M., Suchkova E.V., Lukashevich A.P. Clinical and prognostic value of metabolic disorders in non-alcoholic fatty liver disease. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 31–35. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200444

АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспаратаминотрансфераза
ГГТ – γ -глутамилтрансфераза
ИМТ – индекс массы тела
КА – коэффициент атерогенности
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
ПТИ – протромбиновый индекс

ТГ – триглицериды
ХС – холестерин
ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
ХС ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности
ЩФ – щелочная фосфатаза

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – длительное прогрессирующее заболевание печени, представляющее собой стеатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз печени. В Российской Федерации с 2007 по 2014 г. увеличилась частота выявления НАЖБП с 27,0 до 37,1%. Среди заболеваний печени неалкогольный стеатоз занимает первое место, с 2007 по 2015 г. имела тенденция к росту частоты неалкогольного стеатогепатита с 16,8 до 24,4% и цирроза печени с 2,9 до 4,9% соответственно [1–4]. У 40% пациентов наблюдается прогрессирование заболевания, чаще у тучных женщин [5].

Клинические симптомы у больных НАЖБП на начальных стадиях стеатоза и стеатогепатита минимальны или отсутствуют. Отдельные лабораторные показатели функционального состояния печени в диагностике НАЖБП малоинформативны. Использование биопсии печени имеет ряд противопоказаний, и недоступно ее выполнение в широкой лечебно-профилактической системе [2, 6–8].

В последние годы используются прогностические методы в выявлении и определении течения заболеваний. Однако при НАЖБП не разработаны критерии прогноза оценки возможности формирования неалкогольного стеатоза и его перехода в фиброз печени.

Цель исследования – комплексное изучение метаболических показателей и на их основе разработка прогностических моделей возможности формирования неалкогольного стеатоза и фиброза печени.

Материалы и методы

Обследованы 288 пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза печени. В данном исследовании применяли руководство ICH по доброкачественной клинической практике. В соответствии с Приказом №390н Минздравсоцразвития России от 23 апреля 2012 г. (зарегистрирован Минюстом России 5 мая 2012 г., №24082) обследование и лечение осуществляли на основе информированного добровольного согласия больного.

Включали в исследование женщин и мужчин в возрасте от 20 до 70 лет со стеатозом печени. В исследование не вошли беременные и кормящие женщины, пациенты с опухолями любой локализации, психиатрическими диагнозами, с фиброзом и циррозом печени, острыми гепатитами, вирусными заболеваниями печени, употребляющие алкоголь и имеющие положительный результат CAGE опросника [9].

Верификация диагноза «стеатоз» осуществлялась на основании ультразвукового исследования гепатобилиарной системы на оборудовании «SONIX OP» (Канада). Наличие фиброза в ткани печени исключали с помощью теста FibroMax (FM) и эластометрии на ультразвуковой системе с эластографией сдвиговой волны AIXPLORER (Франция).

При оценке белковосинтетической способности печени определяли концентрацию общего белка в сыворотке крови, используя стандартный набор реагентов на аппарате FP-901(M) компании LabSystems (Финляндия) и белковые фракции с использованием прибора Densitometer DS 2 Cotman (Польша). Содержание специфических белков в крови оценивали: α 2-макроглобулин – методом нефелометрии, гап-

Таблица 1. Частота диспепсических симптомов у пациентов с НАЖБП

Симптомы билиарной диспепсии	Абс.	%
Отрыжка	114	37,89
Изжога	111	36,84
Тошнота	102	33,68
Снижение аппетита	101	48,09
Горечь во рту	63	21,05
Запоры	64	22,22
Метеоризм	56	26,66
Кашицеобразный стул	48	16,60
Чередование поносов и запоров	44	15,28

тоглобин и аполипопротеин А1 – на аппарате «Cobas-111». Показатели свертывающей системы крови – протромбиновый индекс (ПТИ) и фибриноген изучали с помощью прибора-коагулометра «Cotman KG-4» (Польша). Жировой обмен оценивали по содержанию общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови. ХС, ТГ, ХС ЛПВП определяли с помощью аппарата FP-901(M) компании LabSystems (Финляндия). ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП рассчитывали по формулам: ХС ЛПОНП=ТГ/2, ХС ЛПНП=ХС-(ХС ЛПОНП+ХС ЛПВП). На основании полученных результатов рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) по формуле: КА=(ХС-ХС ЛПВП)/ХС ЛПВП. Определялись щелочная фосфатаза (ЩФ) и γ -глутамилтрансфераза (ГГТ) – показатели холестаза, аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) – показатели цитолиза, пигментный обмен (билирубин), используя анализатор «Huma Star 600» (Германия). Концентрация глюкозы сыворотки крови изучалась с использованием того же анализатора.

При изучении содержания инсулина сыворотки крови применяли моноклональные антитела стандартного набора реактивов «DRG Insulin ELISA». Оценивался показатель инсулинорезистентности НОМА-IR, который определяли по формуле: [инсулин натощак (мЕД/мл) \times глюкоза натощак (ммоль/л)] / 22,5. При значении <2 данный показатель принимается за нормальный [10].

Определение степени ожирения осуществляли по формуле: индекс массы тела (ИМТ) = масса тела (кг) / рост (м²).

Полученные результаты сравнивали с данными группы контроля, которая включала 50 человек в возрасте от 20 до 50 лет, не имеющих патологии гепатобилиарной системы.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения StatSoft Statistica версии 10.0.1011, проверка нормальности распределения – благодаря критериям Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, распределение приближенно нормальное. Данные исследования представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. В связи с наличием нормального распределения для подсчетов выбраны параметрические методы. Статистическую значимость различий (p) количественных величин между группами оценивали с

Сведения об авторах:

Вахрушев Яков Максимович – д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела. ORCID: 0000-0003-4634-2658

Сучкова Елена Владимировна – д.м.н., доц. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела. ORCID: 0000-0001-7968-4916

Контактная информация:

Лукашевич Анна Павловна – к.м.н., ассистент каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела. Тел.: +7(909)060-17-18; e-mail: anna.lukashevich.89@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9424-6316

Таблица 2. Частота выявления различных физикальных симптомов при исследовании пищеварительной системы у пациентов с НАЖБП

Симптомы	Абс.	%
Пальпаторная болезненность:		
Положительные желчно-пузырные симптомы	100	34,74
Эпигастральная область	89	29,47
Правое подреберье	73	24,21
Околопупочная область	31	10,76
Левое подреберье	25	8,42
Обложенность языка	55	57,89

Таблица 3. Частота сопутствующих заболеваний других органов пищеварения у пациентов с НАЖБП

Сопутствующие заболевания	Абс.	%
Хронический панкреатит	197	65,26
Хронический бескаменный холецистит	172	56,84
Рефлюкс-гастрит	82	27,37
Хронический гастрит	60	20,0
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	70	23,16
Хронический дуоденит	28	9,47
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	47	15,79

применением t-теста Стьюдента. Статистическая значимость различий между группами считалась при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами (p)<0,05. В исследовании использованы методы статистического прогнозирования: логистическая регрессия, в частности, модель бинарного выбора – модель регрессии, в которой результирующая переменная может принимать только два заранее заданных значения [11]. При построении модели использовался пакет SPSS 15.0.0.

Результаты и обсуждение

Среди обследуемых пациентов мужчин – 125, женщин – 163. При сборе анамнеза выявлены симптомы билиарной диспепсии, причем у многих пациентов наблюдалось несколько симптомов (табл. 1).

При объективном обследовании отмечались обложенность языка белым или желтым налетом и отпечатки зубов, пальпаторная болезненность в правом подреберье при наличии в числе сопутствующих заболеваний хронического хо-

лецистита, в эпигастральной области и области двенадцатиперстной кишки – при сопутствующих гастрите и дуодените, в зоне проекции поджелудочной железы, в точках Мейо-Робсона и Губергрица, в зоне Шоффара – при сопутствующем хроническом панкреатите (табл. 2).

У пациентов с НАЖБП, как правило, несколько сопутствующих заболеваний со стороны пищеварительной системы. Заболевания желчного пузыря и поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь встречались чаще (табл. 3). Данные патологии вне обострения.

Среди сопутствующих заболеваний других органов и систем преобладали сердечно-сосудистые заболевания: ишемическая болезнь сердца – у 24,21% (73 пациента), артериальная гипертензия – у 43,16% (130). В 22,57% случаев (65 пациентов) отмечено нарушение толерантности к глюкозе. Повышенная масса тела определена у 26,5% пациентов (ИМТ до 30). У 37,5% пациентов диагностировали ожирение 1-й степени (ИМТ 30–34,9), у 29,7% – ожирение 2-й степени (ИМТ 35–39,9), у 6,3% пациентов – ожирение 3-й степени (ИМТ≥40). В целом ожирение констатировали у 73,5% больных.

Исходя из приведенных данных, у больных стеатозом печени проявления билиарной диспепсии и клиническая картина неспецифичны и обусловлены сопутствующими заболеваниями. Ранее другие исследователи отмечали, что стеатоз печени чаще протекает бессимптомно у большинства (48,0–100%) больных [12, 13]. В свою очередь, отсутствие выраженных клинических симптомов на ранних стадиях НАЖБП приводит к поздней диагностике, несвоевременному лечению и прогрессированию заболевания [14].

Как показано в табл. 4, у пациентов наблюдается достоверное увеличение общего ХС, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП, ТГ, КА и уменьшение ХС ЛПВП. Данные показатели обуславливают наличие атерогенной дислипидемии у больных стеатозом печени. Согласно данным литературы, при НАЖБП нарушение жирового обмена может привести к поражению печени. В свою очередь, ожирение гепатоцитов может быть условием для формирования атерогенной дислипидемии [15–17].

В сравнении с результатами группы контроля у больных выявлено значимое увеличение общего белка (табл. 5). В отношении показателей свертывающей системы и белковых фракций существенных сдвигов не выявили.

По литературным данным, гипоальбуминемия и снижение ПТИ выявляются у пациентов лишь при далеко зашедших стадиях НАЖБП [6]. По данным С. Подымовой, у 1/3 больных НАЖБП при обследовании в сыворотке крови наблюдается рост уровней α_2 -, β -, γ -глобулинов [18]. Установленные нами тенденции изменений показателей специфических белков (α_2 -макроглобулина, гаптоглобина, аполипопротеина А1) при НАЖБП, согласующиеся с данными других авторов [19], подтверждают отсутствие фиброза печени.

Таблица 4. Показатели липидного обмена у пациентов с НАЖБП

Показатели	Контрольная группа (n=50), М±SD	Пациенты с НАЖБП на стадии стеатоза (n=288), М±SD	p
ХС, ммоль/л	5,22±0,07	5,54±0,06	0,005
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,40±0,02	0,76±0,02	0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,34±0,07	3,94±0,12	0,001
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,38±0,04	0,92±0,01	0,001
ТГ, г/л	0,83±0,02	1,91±0,08	0,001
КА, ед	2,62±0,04	5,50±1,19	0,02

Здесь и далее в табл. 5, 6: n – число наблюдений; p – достоверность по отношению к уровню контрольной группы.

Таблица 5. Показатели белкового обмена у пациентов с НАЖБП

Показатели	Контрольная группа (n=50), M±SD	Пациенты с НАЖБП на стадии стеатоза (n=288), M±SD	p
Общий белок, г/л	65,43±0,27	73,19±1,01	0,001
Альбумины, %	54,0±0,98	52,36±0,74	0,2
α1-Глобулины, %	4,94±0,27	4,06±0,35	0,1
α2-Глобулины, %	9,94±0,74	8,54±0,33	0,1
β-Глобулины, %	14,29±0,67	13,22±0,22	0,2
γ-Глобулины, %	18,56±0,42	17,7±0,57	0,3
ПТИ, %	94,3±1,83	98,25±1,17	0,1
Фибриноген, г/л	2,96±0,14	3,69±0,44	0,2
α2-Макроглобулин	1,63±0,08	1,71±0,26	>0,05
Гаптоглобин	1,77±0,24	1,61±0,12	>0,05
Аполипопротеин А1	2,9±0,65	1,93±0,21	>0,05

Таблица 6. Результаты биохимических исследований крови у пациентов с НАЖБП

Показатели	Контрольная группа (n=50), M±SD	Пациенты с НАЖБП на стадии стеатоза (n=288), M±SD	p
Билирубин, мкмоль/л	10,4±0,42	14,6±1,2	0,005
АЛТ, ед/л	17,50±0,99	45,00±3,80	0,001
АСТ, ед/л	21,08±0,99	34,20±3,36	0,001
ГГТ, ед	23,58±0,83	49,00±8,60	0,01
ЩФ, ед/л	156±5,83	123,54±7,69	0,01
Глюкоза, ммоль/л	4,3±0,60	6,40±0,65	0,02

Судя по показателям в табл. 6, у пациентов наблюдалось увеличение концентрации билирубина, АСТ, АЛТ, ГГТ и снижение ЩФ по отношению к контролю.

У больных НАЖБП отметили значимое повышение концентрации глюкозы сыворотки крови ($p=0,02$). Это связано с наличием нарушения толерантности к глюкозе у 22,57% пациентов (65 человек). По данным других исследователей наблюдается частое сочетание НАЖБП и нарушений углеводного обмена – сахарного диабета 2-го типа, нарушения толерантности к глюкозе [10, 20]. У пациентов отмечено значимое увеличение базального уровня инсулина $19,26\pm 0,99$ мкЕД/мл ($p=0,001$). Показатель инсулинорезистентности НОМА-IR оказался значимо выше по отношению к группе контроля $5,48\pm 0,75$ ($p=0,01$).

Учитывая субклиническое течение и неспецифичность нарушений функционального состояния печени при НАЖБП, разработаны прогностические критерии определения возможности формирования неалкогольного стеатоза и фиброза печени. Разработка прогностической модели для расчета вероятности развития НАЖБП включала использование следующих показателей: возраст, пол, ИМТ, уровень гликемии, ХС, КА. Диагноз НАЖБП являлся целевой переменной.

Модель логистической регрессии создана последовательным включением параметров с целью определения точки отсечения вероятности (p) формирования НАЖБП с использованием вышеприведенных данных. При построении модели использовался пакет SPSS 15.0.0:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где $z = -37,814 + 7,922 \text{ КА} + 0,481 \text{ ИМТ}$;
 p – вероятность заболевания НАЖБП;
 $e = 2,718$ – константа.

Другие показатели не вошли в модель, поскольку не повышали ее прогностические возможности.

О достаточно высоком уровне определенности модели свидетельствует 95,1% дисперсии результатов. Модель является надежной, так как каждый фактор приводит к значимому увеличению χ^2 . Вероятность $p=0,001$, псевдокоэффициент детерминации Кокса и Снелла – 0,694, коэффициент Найджелкера – 0,951, что говорит о значимости уравнения регрессии.

При тестировании модели определена точка отсечения вероятности и составила 0,36. При вероятности, равной 0,36, рассчитанной по вышеприведенной формуле, мы считаем, что нужно назначать дополнительные обследования с целью подтверждения диагноза НАЖБП. На большой выборке представлена специфичность 97,8%, чувствительность – 96,2% и прогностическая сила модели – 98,6%.

Также большое значение у пациентов с диагнозом НАЖБП имеет определение риска прогрессирования заболевания. Для расчета вероятности развития фиброза печени учитывали показатели ИМТ, ТГ, ХС, инсулина и гликемии. Выявленный фиброз печени по результатам эластографии – зависимая переменная. Модель логистической регрессии создана последовательным включением параметров с целью определения вероятности (p) формирования фиброза с использованием приведенных данных. При построении модели использовался пакет SPSS 15.0.0:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

где $z = -58,276 + 9,697 \text{ Trig} + 2,531 \text{ Insul}$;
 Trig – уровень ТГ (г/л);
 Insul – уровень инсулина (мкЕД/мл);
 p – вероятность развития фиброза;
 $e = 2,718$ – константа.

Другие показатели не вошли в модель, поскольку не повышают ее прогностические возможности. О достаточно высоком уровне определенности модели свидетельствует 91,8% дисперсии результатов. Модель является надежной, так как каждый фактор приводит к значимому увеличению χ^2 . Вероятность $p=0,001$, псевдокоэффициент детерминации Кокса и Снелла – 0,687, коэффициент Найджелкерка – 0,918, что говорит о значимости уравнения регрессии.

По соотношению чувствительность/специфичность определена точка отсечения вероятности – 0,65. При вероятности, равной 0,65, рассчитанной по вышеприведенной формуле, рекомендуется назначать дополнительные обследования с целью подтверждения диагноза фиброза печени. На большой (тренировочной) выборке получена специфичность 93,8%, чувствительность – 85,7% и прогностическая сила модели – 93,3%. На отложенной (тестовой) выборке в 30 пациентов получена специфичность 94,7%, чувствительность – 81,8%, прогностическая сила модели – 90,0%, что в целом совпадает с результатами на тренировочной выборке.

Определение риска развития НАЖБП с помощью предложенной модели вероятности необходимо у пациентов с из-

быточной массой тела, нарушениями углеводного и липидного обмена врачам амбулаторно-поликлинического и стационарного звена. Определение риска развития НАЖБП является необходимым на первоначальном этапе проведения у пациентов ультразвукового исследования печени. При наличии НАЖБП на стадии стеатоза на следующем этапе рассчитывается риск развития фиброза печени и рекомендуется проведение эластографии печени и теста FibroMax.

Заключение

НАЖБП на стадии стеатоза характеризуется субклиническим течением и неспецифическими нарушениями функционального состояния печени.

Применение разработанной прогностической модели вероятности формирования неалкогольного стеатоза по ИМТ и КА позволяет диагностировать на ранней стадии НАЖБП.

Использование рассчитанной прогностической модели по уровню инсулина и ТГ позволяет определить риск развития фиброза при НАЖБП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREG 01903). *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(4):32-8 [Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (results of an open multicenter prospective observation study DIREG 01903). *Ros. zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014;24(4):32-8 (In Russ.)]
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(6):31-41 [Ivashkin VT, Drapkina OM, Maev IV, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Ros. zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2015;25(6):31-41 (In Russ.)].
3. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача «первого контакта». *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2012;1:3-9 [Truhan DI. Nonalcoholic fatty liver disease in the practice of "first contact" physician. *Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2012;1:3-9 (In Russ.)].
4. Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П., Сучкова Е.В. Ассоциация избыточного интестинального бактериального роста и заболеваний гепатобилиарного тракта. *Архив внутренней медицины*. 2019;9(1):64-9 [Vakhrushev YaM, Lukashevich AP, Suchkova EV. Association of intestinal bacterial overgrowth and diseases of hepatobiliary tract. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2019;9(1):64-9 [In Russ.]]. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-64-69
5. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*. 1994;107:1103-9. doi: 10.1016/0016-5085(94)90235-6
6. Полунина Т.Е. Жировая инфильтрация печени. Эффективная фармакотерапия. *Гастроэнтерология*. 2014;3:32-40 [Polunina TE. Fatty Liver. Effektivnaya farmakoterapiya. *Gastroenterologiya*. 2014;3:32-40 (In Russ.)].
7. Blachier M, Leleu H, Peck-Radozavljevic M, et al. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *Hepatology*. 2013;58:593-608. doi: 10.1016/j.jhep.2012.12.005
8. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015;313:2263-73. doi: 10.1001/jama.2015.5370
9. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2011;54:344-53. doi: 10.1002/hep.24376
10. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009 [Lazebnik LB, Zvenigorodskaya LA. Metabolic syndrome and digestive organs. Moscow: Anaharsis, 2009 (In Russ.)]
11. Liew PL, Lee YC, Lin YC, et al. Comparison of artificial neural networks with logistic regression in prediction of gallbladder disease among obese patient. *Digestive and Liver Disease*. 2007;23:356-62. doi: 10.1016/j.dld.2007.01.003
12. McCullough AJ. The epidemiology and risk factors of NASH. *Hepatology*. 2013;58(5):1644-54. doi: 10.1002/9780470987438.ch3
13. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *Hepatology*. 2010;53:372-84. doi: 10.1016/j.jhep.2010.04.008
14. Волкова Н.И., Поркшеян М.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: что мы знаем и что предстоит узнать. *Терапевтический архив*. 2017;2(89):91-8 [Volkova NI, Porksheyen MI. Nonalcoholic fatty liver disease: What do we know and what will we have to learn? *Therapeutic Archive*. 2017;2(89):91-8 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789291-98
15. Драпкина О.М., Костюкевич М.В. Статины и риск развития сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2012;2:77-82 [Drapkina OM, Kostyukevich MV. Statin use and risk of diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet*. 2012;2:77-82 (In Russ.)]. doi: 10.14341/2072-0351-5523
16. Мельниченко Г.А., Елисеева А.Ю., Маевская М.В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2012;2:45-52 [Melnichenko GA, Yeliseyeva AYU, Mayevskaya MV. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in obesity and its relationship with risk factors for cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Ros. zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2012;2:45-52 (In Russ.)]
17. Савельев В.С., Петухов В.А., Яблоков Е.Г. Липидный дистресс-синдром в хирургии. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 1999;127(6):604-11 [Savelyev VS, Petukhov VA, Yablokov YeG. Lipid distress syndrome in surgery. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 1999;127(6):604-11 (In Russ.)]
18. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2005 [Podymova SD. Liver diseases. Moscow: Meditsina, 2005 (In Russ.)]
19. Филиппович Ю.Б. Основы биохимии. 4-е изд., перераб. и доп. М.: Агар, 1999 [Filippovich Yu.B. Fundamentals of Biochemistry. 4th ed., rev. and add. Moscow: Agar, 1999 (In Russ.)]
20. Tsochatzis EA. Is there any progress in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease? *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2011;2(1):1-5. doi: 10.4292/wjgpt.v2.i1.1

Поступила 27.10.2019