

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ НА РАННИХ ЭТАПАХ ЕГО РАЗВИТИЯ

DOI: 10.17691/stm2022.14.4.03

УДК 616.36–003.826–037–07

Поступила 23.01.2022 г.

© **Г.И. Ахмадуллина**, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии¹;
И.А. Курникова, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики²; зав. курсом эндокринологии²

¹Ижевская государственная медицинская академия, ул. Коммунаров, 281, Ижевск, 426034;

²Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва, 117198

Цель исследования — обосновать эффективность новых прогностических критериев в диагностике неалкогольного стеатоза печени на ранних этапах его развития.

Материалы и методы. Проведено углубленное обследование пациентов с избыточной массой тела (n=26) и ожирением (n=28) с различной сопутствующей патологией органов пищеварения, включающее в себя оценку биохимических показателей крови, УЗИ органов брюшной полости, динамическую гепатобилисцинтиграфию, оценку уровня коморбидности в целом (расчет индекса коморбидности CIRS) и по имеющейся патологии органов пищеварения.

Результаты. Ультразвуковые признаки стеатоза печени были обнаружены у всех пациентов с ожирением II и III степени, у 69,2% обследованных (95% CI: 42,37–87,32) с ожирением I степени, у 30,8% (95% CI: 16,50–49,99) — с избыточной массой тела и у 13,9% обследованных (95% CI: 6,08–28,66) с нормальной массой тела. По результатам ROC-анализа у пациентов с избыточной массой тела и ожирением предикторами развития стеатоза печени являются ИМТ (>31, p<0,0001) и количество заболеваний со стороны органов пищеварения (более 4 заболеваний, p<0,0001). На основании полученных данных разработана логистическая модель в виде регрессионного уравнения, позволяющая прогнозировать принадлежность обследуемых больных к группам с низкой либо высокой степенью риска возникновения стеатоза печени. Анализ данных динамической гепатобилисцинтиграфии выявил замедление поглотительной функции гепатоцитов у пациентов с нормальной ультразвуковой картиной печени уже при наличии избыточной массы тела. Полученные результаты позволили разработать способ диагностики жирового гепатоза с последующим расчетом индекса функциональной активности гепатоцитов — ИФАГ, с помощью которого можно не только установить наличие функциональных нарушений, но и выделить группу пациентов, имеющих риск развития этих нарушений. Нормальная ультразвуковая картина печени и отсутствие биохимических изменений крови не являются показателями сохранности ее функциональной активности, так как при расчете ИФАГ у пациентов с нормальной массой тела в 32,3% случаев (95% CI: 18,57–49,86) выявлен риск развития функциональных нарушений и в 19,3% (95% CI: 9,19–36,28) — обратимые нарушения. С увеличением массы тела у 80–100% пациентов наблюдаются необратимые функциональные нарушения гепатоцитов.

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты подтвердили возможность использования новых прогностических маркеров развития стеатоза печени в ранней диагностике неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: стеатоз печени; динамическая гепатобилисцинтиграфия; прогностические маркеры.

Как цитировать: Akhmadullina G.I., Kurnikova I.A. Prognostic capabilities of diagnosing non-alcoholic hepatic steatosis at early stages of its development. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2022; 14(4): 27, <https://doi.org/10.17691/stm2022.14.4.03>

Для контактов: Ахмадуллина Гузьяль Илгисовна, e-mail: guzal-work@mail.ru

Prognostic Capabilities of Diagnosing Non-Alcoholic Hepatic Steatosis at Early Stages of Its Development

G.I. Akhmadullina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Intermediate Level Therapy with the Course of Endocrinology and Hematology¹;

I.A. Kurnikova, MD, DSc, Professor, Department of Hospital Therapy with the Courses of Endocrinology, Hematology, and Clinical Laboratory Diagnosis²; Head of the Endocrinology Course²

¹Izhevsk State Medical Academy, 281 Kommunarov St., Izhevsk, 426034, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

The aim of the study is to substantiate the efficacy of new prognostic criteria in diagnosing non-alcoholic hepatic steatosis at early stages of its development.

Materials and Methods. Patients with excessive body mass (n=26) and obesity (n=28) having different concomitant pathologies of the digestive organs have undergone a comprehensive examination including assessment of biochemical blood indices, ultrasound examination of the abdominal organs, dynamic hepatobiscintigraphy, assessment of the comorbidity level as a whole (calculation of CIRS) and by the available pathology of the digestive organs.

Results. The ultrasound signs of hepatic steatosis have been found in all patients with obesity stage II and III, in 69.2% of the examined patients (95% CI: 42.37–87.32) with obesity stage I, in 30.8% (95% CI: 16.50–49.99) with excessive body mass, and in 13.9% of patients (95% CI: 6.08–28.66) with normal body mass. According to the ROC analysis, the predictors of hepatic steatosis development in patients with excessive body mass and obesity are BMI (>31, p<0.0001) and the number of digestive organ illnesses (more than 4 diseases, p<0.0001). On the basis of the data obtained, a logistic model has been developed in the form of the regression equation permitting us to predict the groups of patients with a low or high degree of risk of hepatic steatosis. The analysis of dynamic hepatobiscintigraphy has revealed deceleration of the absorbing function of hepatocytes in patients with normal ultrasound images of the liver even in case of excessive body mass. The obtained results made it possible to develop a method of diagnosing fatty hepatosis with subsequent calculation of the functional hepatocyte activity index (FHAI) which helps not only establish functional disorders but identify the group of patients having the risk of developing these disorders. Normal ultrasound imaging of the liver and absence of the biochemical changes in the blood are not indicators of preservation of its functional activity, since the risk of functional disorders was found in 32.3% of cases (95% CI: 18.57–49.86) and reversible disorders in 19.3% (95% CI: 9.19–36.28) when FHAI was calculated for patients with normal body mass. With the increase of body mass, irreversible functional disorders of hepatocytes are observed in 80–100% of patients.

Thus, the results obtained in the course of the investigation have confirmed the possibility of using new prognostic markers of hepatic steatosis for early diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease.

Key words: hepatic steatosis; dynamic hepatobiscintigraphy; prognostic markers.

Введение

Ранняя диагностика неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) до сих пор затруднена, поскольку на стадии стеатоза чаще всего отсутствуют клинические проявления и изменения биохимических показателей крови, а характерные для жировой инфильтрации печени изменения эхоструктуры и эхогенности при проведении УЗИ можно обнаружить только при накоплении в печени жира свыше 30% [1, 2]. Однако у пациентов с ожирением УЗИ печени менее информативно, так как чувствительность и специфичность метода снижаются по мере увеличения индекса массы тела (ИМТ) и степени стеатоза [3]. На сегодняшний день современными методами диагностики считаются магнитно-резонансная томография, которая позволяет установить стеатоз печени при содержании в ней жира более 5,56%, и пункционная биопсия [4]. Считается, что на стеатоз печени указывает уровень накопления липидов в виде триглицеридов в объеме

более 5% от массы гепатоцитов [3]. Неинвазивные методы (аппарат «Фиброскан», магнито-резонансная эластография) позволяют определить фиброз печени, но неинформативны при ИМТ ≥28 [2–4]. В связи с этим обстоятельством и с увеличением количества лиц с избыточной массой тела назрела необходимость поиска новых диагностических подходов к ранней диагностике НАЖБП и совершенствования методов ее профилактики.

Цель исследования — обосновать эффективность новых прогностических критериев в диагностике неалкогольного стеатоза печени на ранних этапах его развития.

Материалы и методы

Проведено одномоментное одноцентровое исследование 26 пациентов с избыточной массой тела и 28 человек с разной степенью ожирения (I степень ожирения — 13 пациентов, II степень — 11 пациентов

и III степень — 4 человека) с сопутствующей патологией органов пищеварения (хронический панкреатит, желчнокаменная болезнь, хронический гастрит, хронический дуоденит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический колит). Группу сравнения составили лица с нормальной массой тела (n=36), также имеющие заболевания органов пищеварения (табл. 1).

Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике Ижевской государственной медицинской академии и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013). От каждого пациента получено информированное согласие.

Критериями исключения были почечная недостаточность (хроническая болезнь почек С4 и С5), вирусный гепатит, маркеры аутоиммунных заболеваний печени и болезней накопления, употребление гепатотоксичных доз алкоголя. Всем пациентам проведено общеклиническое обследование согласно стандарту диагностики. Из биохимических показателей определяли глюкозу плазмы крови натощак, общий холестерин, аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспаратаминотрансферазу (АСТ). УЗИ печени проводили на аппарате MyLab Seven (Esaote, Италия). Степени стеатоза печени определяли по классификации жировой дистрофии печени С.С. Бацкова (1996). Поглотительно-экскреторную функцию печени исследовали методом динамической гепатобилисцинтиграфии с использованием радиофармпрепарата Бромезида, ^{99m}Tc (со стандартным желчегонным завтраком — два сырых яичных желтка) с помощью сцинтилляционной гамма-камеры Symbia T16 (Siemens, Германия). Последующую аналитическую обработку результатов выполняли на компьютерной системе «Супер-Сегамс» (Венгрия). Уровень коморбидности оценивали по шкале CIRS (Cumulative Illness Rating Scale). Дополнительно для каждого па-

циента вычисляли коэффициент коморбидности по имеющейся патологии органов пищеварения.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10.0 и программы MedCalc 12.5.0.0. Проверку на нормальность распределения фактических данных выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Величины, не подчиняющиеся нормальному типу распределения, представляли в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей — Me [Q1; Q3]; относительные — в виде частоты встречаемости признака и 95% доверительного интервала (confidence interval, CI), рассчитанного методом Уилсона. Для вычисления статистически значимых различий количественных переменных независимых групп применяли метод множественных сравнений. Критический уровень значимости согласно поправке Бонферрони составил $p \leq 0,017$. Статистическую значимость различий качественных переменных независимых групп рассчитывали с использованием метода χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Для определения величины связи между явлениями использовали математическое моделирование путем построения 3D-графиков.

Прогностическую значимость показателей устанавливали с помощью ROC-анализа (receiver operator characteristic). Количественную интерпретацию результатов проводили по ROC-кривым с оценкой показателя AUC (area under ROC curve — площадь под ROC-кривой). Для прогнозирования риска развития стеатоза печени использовали метод бинарного логистического регрессионного анализа. В качестве отклика рассматривали бинарную переменную, где 0 — отсутствие прогнозируемого состояния (стеатоза печени), 1 — его наличие. Для определения справедливости линейной регрессионной модели применяли

Т а б л и ц а 1

Характеристика пациентов с различной массой тела, Me [Q1; Q3]

Показатели	Нормальная масса тела (n=36)	Избыточная масса тела (n=26)	Ожирение (n=28)	p ₁	p ₂	p ₃
Возраст, лет	40,0 [36,97; 45,0]	49,50 [43,55; 52,45]	43,50 [40,0; 46,64]	0,031	0,329	0,085
Пол, женский/мужской	34/2	26/0	28/0	—	—	—
Индекс массы тела	22,85 [22,26; 23,40]	27,20 [26,31; 28,09]	35,40 [33,40; 36,0]	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Коэффициент коморбидности	4,0 [4,0; 5,0]	4,0 [4,0; 5,0]	5,0 [5,0; 6,0]	0,889	0,032	0,0154
CIRS, баллы	10,0 [8,0; 12,0]	12,0 [10,0; 13,0]	11,0 [8,0; 12,64]	0,0972	0,5193	0,4445
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	4,85 [4,50; 5,10]	4,80 [4,15; 5,80]	5,50 [4,80; 6,19]	0,913	0,056	0,170
Общий холестерин, ммоль/л	4,30 [3,86; 4,74]	4,60 [4,04; 4,88]	5,10 [4,49; 5,52]	0,525	0,039	0,119
АЛТ, Ед/л	21,0 [18,0; 24,76]	21,0 [18,0; 28,71]	29,50 [20,0; 34,45]	0,787	0,117	0,262
АСТ, Ед/л	24,50 [21,0; 29,0]	23,0 [17,0; 26,65]	25,0 [19,29; 33,12]	0,253	0,828	0,176

Примечание: p₁ — статистическая значимость различий значений между группами с нормальной массой тела и избыточной массой тела; p₂ — между группами с нормальной массой тела и ожирением; p₃ — между группами с избыточной массой тела и ожирением.

тест Вальда. Общую оценку согласия модели и реальных данных проводили с использованием теста согласия Хосмера–Лемешоу. При $p > 0,05$ принимали гипотезу о согласованности модели.

Результаты

Сравнительный анализ биохимических показателей выявил отсутствие статистически значимых различий у пациентов с ожирением по сравнению с обследуемыми с нормальной массой тела (см. табл. 1).

По данным УЗИ, распространенность стеатоза печени ожидаемо прогрессивно увеличивалась с нарастанием массы тела и наблюдалась у всех пациентов со II и III степенью ожирения. При ожирении I степени ($n=13$) ультразвуковые признаки стеатоза печени выявлялись в 69,2% случаев (95% CI: 42,37–87,32), при избыточной массе тела ($n=26$) — в 30,8% случаев (95% CI: 16,50–49,99), при нормальной массе тела ($n=36$) — в 13,9% случаев (95% CI: 6,08–28,66).

Полученные результаты, обработанные с помощью наиболее информативного в силу своей чувствительности и специфичности ROC-анализа, показали, что предикторами развития стеатоза печени у пациентов с избыточной массой тела и ожирением являются ИМТ ($p < 0,0001$) и количество заболеваний со стороны органов пищеварения ($p < 0,0001$) (табл. 2).

Полученные в ходе исследования данные позволили разработать логистическую модель с наибольшим коэффициентом конкордации и уравнение логистической регрессии:

$$P = \frac{\exp(-16,557 + 0,345 \cdot X1 + 1,313 \cdot X2)}{1 + \exp(-16,557 + 0,345 \cdot X1 + 1,313 \cdot X2)}$$

где P — вероятность развития стеатоза печени у пациентов с избыточной массой тела и ожирением; \exp — основание натуральных логарифмов 2,71...; 0,345 и 1,313 — коэффициенты регрессии; -16,557 — свобод-

ный член (константа); $X1, X2$ — члены бинарной логистической регрессии (табл. 3).

Анализ данных табл. 3 позволил установить, что повышение ИМТ на одну единицу увеличивает вероятность развития стеатоза печени в 1,41 раза, повышение коэффициента коморбидности на одно заболевание — в 3,72 раза.

Проведенный для оценки чувствительности и специфичности ROC-анализ показал, что чувствительность предложенной модели составляет 95,7%, специфичность — 84,2% (рис. 1). При построении графика ROC-кривой вычисленная площадь под кривой (AUC) составила 0,919 (95% CI: 0,793–0,981; $p < 0,0001$), что соответствует «отличному» качеству модели согласно экспертной модели AUC.

В ходе построения ROC-кривой была получена точка отсечения, равная 0,4426. Это означает, что если P равна или превышает 0,4426, то вероятность возникновения стеатоза печени высокая, если менее 0,4426, то низкая (см. рис. 1). Сравнение результатов, предсказанных логистической регрессией, с фактическими данными выявило высокий процент их соответствия (85,2%). Проверка гипотезы адекватности фактических и предсказанных значений с помощью критерия Хосмера–Лемешоу показала уровень значимости, равный 0,385, что позволило сделать заключение о согласованности модели.

Анализ результатов динамической гепатобилисцинтиграфии показал статистически значимое замедление времени достижения максимума накопления радиофармпрепарата в печени (T_{max}) и скорости его выведения из паренхимы печени ($T_{1/2}$) у пациентов с избыточной массой тела (T_{max} — 16,0 (14,0–18,0) мин, $p=0,003$ и $T_{1/2}$ — 31,2 (21,7–66,0) мин, $p=0,013$) и I степенью ожирения (T_{max} — 16,0 (14,5–19,5) мин, $p=0,003$ и $T_{1/2}$ — 29,9 (26,8–37,2) мин, $p=0,011$) по сравнению с обследуемыми с нормальной массой тела (T_{max} — 12,5 (10,7–15,0) мин и $T_{1/2}$ — 23,8 (19,4–29,4) мин).

Таблица 2

Характеристика предикторов развития стеатоза печени

Показатели	Порог отсечения	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой (AUC)	p
Индекс массы тела	>31	69,6	89,5	0,852	<0,0001
Коэффициент коморбидности	>4	82,6	73,7	0,829	<0,0001

Таблица 3

Показатели для оценки переменных в уравнении бинарной логистической регрессии

Переменные	Обозначение переменной	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Статистика Вальда	p	Отношение шансов, $\exp(B)$	95% CI
Индекс массы тела	$X1$	0,345	0,125	7,569	0,006	1,412	1,095–1,819
Коэффициент коморбидности	$X2$	1,313	0,572	5,271	0,021	3,718	1,169–11,827
Константа	—	-16,556	5,078	10,630	0,001	—	—

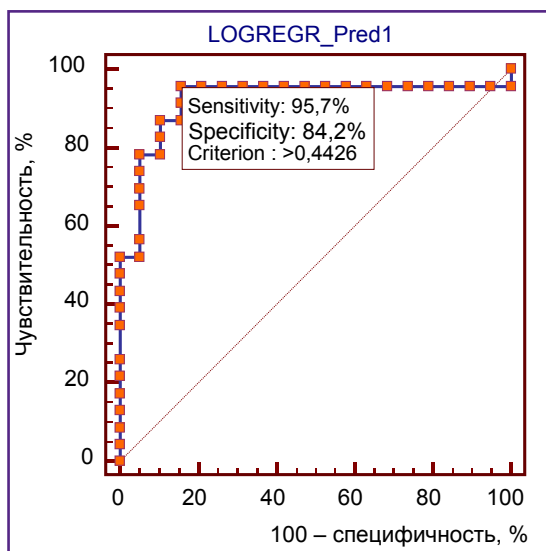


Рис. 1. График ROC-кривой для оценки эффективности модели

У пациентов со II степенью ожирения наблюдалась тенденция к улучшению этих показателей, а у пациентов с III степенью — к замедлению поглотительно-экскреторной функции печени.

При углубленном анализе результатов радиоизотопного исследования установлено, что у пациентов с неизменной ультразвуковой картиной печени отмечалась тенденция к замедлению поглотительной и экскреторной функций данного органа уже при наличии избыточной массы тела (табл. 4). Таким образом, данное обстоятельство подтверждало поражение печени у пациентов с избыточной массой тела и ожирением до появления характерных для стеатоза ультразвуковых признаков.

Математическое моделирование с построением 3D-графика выявило связь между степенью жировой инфильтрации печени (по С.С. Бацкову, 1996) с ИМТ и поглотительной функцией печени. При увеличении массы тела пациента и замедлении поглотительной функции неуклонно нарастает степень жировой инфильтрации (рис. 2).

Полученные результаты исследования позволили предложить формулу для раннего выявления стеатоза печени:

$$\text{ИФАГ} = (-1,1564 + 0,0653 \cdot \text{ИМТ} - 0,0144 \cdot T_{\max}) \cdot 100,$$

где ИФАГ — индекс функциональной активности гепатоцитов; ИМТ — индекс массы тела; T_{\max} — показатель поглотительной функции печени, мин.

По полученному значению индекса обосновывали

Таблица 4

Показатели динамической гепатобилисцинтиграфии у обследуемых в зависимости от массы тела при нормальной ультразвуковой картине печени, Ме [Q1; Q3]

Показатели	Нормальная масса тела (n=31)	Избыточная масса тела (n=15)	I степень ожирения (n=3)	II степень ожирения (n=1)	III степень ожирения (n=0)
T_{\max} , мин	12,5 [11,1; 15,2]	16,0 [13,2; 17,9] (p=0,024)	15,0 [15,0; 16,1] (p=0,153)	10,0	—
$T_{1/2}$, мин	24,1 [19,6; 32,5]	32,8 [22,2; 62,3] (p=0,043)	37,2 [31,3; 37,2] (p=0,064)	16,8	—

Примечание: p — статистическая значимость различий значений по сравнению с данными пациентов с нормальной массой тела.

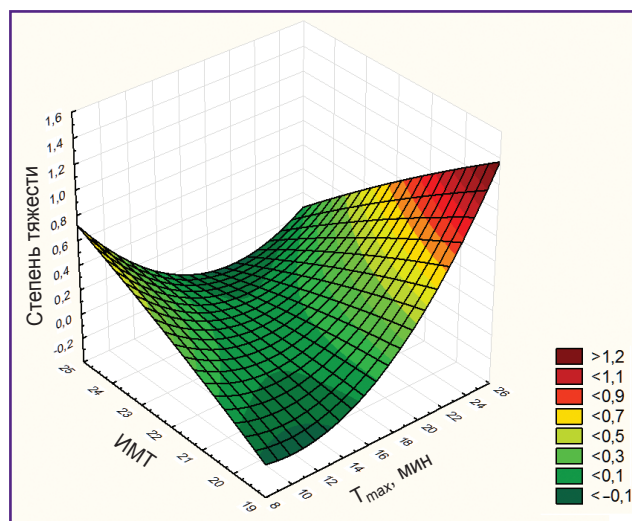


Рис. 2. Корреляционные связи между степенью тяжести поражения печени, ИМТ и T_{\max}

заключение о функциональной активности гепатоцитов: от 0 до 9,9 — нормальная функциональная активность гепатоцитов; от 10 до 19,9 — риск развития функциональных нарушений; от 20 до 29,9 — обратимые нарушения функции гепатоцитов (стеатоз); более 30 — необратимые (органические) нарушения функции печени [5].

Расчет ИФАГ при нормальной ультразвуковой картине печени и при отсутствии биохимических изменений крови показал, что пациенты с нормальной массой тела ($n=31$) в 35,5% случаев (95% CI: 21,12–53,05) имели нормальную функциональную активность гепатоцитов, в 32,3% (95% CI: 18,57–49,86) — риск развития нарушений и в 19,3% (95% CI: 9,19–36,28) — обратимые функциональные нарушения. У 12,9% обследуемых (95% CI: 5,13–28,85) получены значения ИФАГ < 0, что связано с нарушением процедуры проведения динамической гепатобилисцинтиграфии (прием лекарственных препаратов или пищи перед исследованием). С увеличением массы тела у 80–100% пациентов выявлялись необратимые функциональные нарушения печени. Среди пациентов с избыточной массой тела у 20% (95% CI: 7,05–45,19) по уровню ИФАГ выявлялись обратимые функциональные нарушения печени, у 80% (95% CI: 54,81–92,95) — необратимые. Все пациенты с ожирением имели необратимые функциональные нарушения по данным расчета ИФАГ. При этом у всех пациентов с ожирением III степени наблюдались измененные ультразвуковая картина печени и биохимические показатели крови.

Обсуждение

Неалкогольная жировая болезнь печени на стадии стеатоза протекает в основном бессимптомно, обнаруживается чаще всего случайно и имеет доброкачественный характер, поэтому методам диагностики этого заболевания (особенно неинвазивным) посвящено много исследований [3, 4, 6–9]. Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению НАЖБП, всех пациентов с инсулинорезистентностью и/или метаболическими факторами риска, а также лиц, подверженных высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний, необходимо обследовать на НАЖБП. В то же время известно, что среди пациентов с НАЖБП до 22% не имеют даже избыточного веса [2, 3]. По результатам нашего исследования ультразвуковые признаки стеатоза были выявлены у 13,9% лиц с нормальной массой тела.

В патогенезе НАЖБП играют роль большое количество факторов, в том числе хронические заболевания органов желудочно-кишечного тракта с секреторной недостаточностью пищеварительных ферментов и нарушением процессов пищеварения и всасывания, синдром избыточного бактериального роста и/или дисбиоз кишечника [7, 9–11]. В нашей работе установлено, что маркером развития стеато-

за печени является количество заболеваний органов пищеварительной системы.

Существующие неинвазивные тесты оценки стеатоза печени, такие как тест NLFS, индекс HSI и индекс стеатоза печени FLI, позволяют выявить наличие стеатоза печени только в настоящее время, в отличие от расчета ИФАГ, по значению которого можно диагностировать стеатоз печени до появления на УЗИ характерных для жировой инфильтрации печени изменений, выявлять пациентов с риском развития функциональных нарушений и устанавливать обратимость этих нарушений. Для расчета ИФАГ требуется вычисление только одного показателя в ходе проведения динамической гепатобилисцинтиграфии — T_{max} , после этого исследование можно прекратить и тем самым уменьшить лучевую нагрузку и время исследования.

Заключение

Результаты нашей работы показали, что разработанная логистическая модель является эффективным инструментом для определения вероятности формирования неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с избыточной массой тела или ожирением с коморбидной патологией пищеварительной системы. При выявлении высокой вероятности формирования неалкогольного стеатоза следует провести динамическую гепатобилисцинтиграфию с последующим расчетом индекса функциональной активности гепатоцитов для уточнения обратимости функциональных нарушений гепатоцитов и разработки патогенетических методов профилактики и лечения.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

1. Тишковский С.В., Давыдчик Э.В., Никонова Л.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2 типа — звенья одного процесса. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета* 2016; 1: 92–98.
2. Tishkovskiy S.V., Davydchik E.V., Nikonova L.V. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus type 2 — the links of one process. *Zurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* 2016; 1: 92–98.
3. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцова М.А., Шилина Н.Н. Неинвазивная диагностика неалкогольной жировой болезни печени: простые «инструменты» уже в руках практического врача. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета* 2019; 2: 134–139.
4. Statsenko M.E., Turkina S.V., Kosivtsova M.A., Shilina N.N. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease: simple “tools” are already in the hands of a practical doctor. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* 2019; 2: 134–139.

3. 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., Алексеев С.А., Ардатская М.Д., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Буевров А.О., Виницкая Е.В., Вольнец Г.В., Еремина Е.Ю., Гриневиц В.Б., Долгушина А.И., 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; 1: 4–52, <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.

Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhelson K.L., Okovityy S.V., Drapkina O.M., Maev I.V., Martynov A.I., Roitberg G.E., Khlynova O.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Ardatskaya M.D., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Bueverov A.O., Vinit'skaya E.V., Volynets G.V., Eremina E.Yu., Grinevich V.B., Dolgushina A.I., Kazyulin A.N., Kashkina E.I., Kozlova I.V., Konev Yu.V., Korochanskaya N.V., Kravchuk Yu.A., Li E.D., Loranskaya I.D., Makhov V.M., Mekhtiev S.N., Novikova V.P., Ostroumova O.D., Pavlov C.S., Radchenko V.G., Samsonov A.A., Sarsenbaeva A.S., Sayfutdinov R.G., Seliverstov P.V., Sitkin S.I., Stefanyuk O.V., Tarasova L.V., Tkachenko E.I., Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Khavkin A.I., Tsyganova Yu.V., Sharhun O.O. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Ekspierimental'naa i kliniceskaa gastroenterologia* 2021; 1: 4–52, <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>.

4. Аллахвердиева Я.С., Воробьев С.В., Минеев Н.И. Современные возможности магнитно-резонансных технологий в диагностике ожирения печени. *Медицинский вестник Северного Кавказа* 2018; 13(4): 695–700, <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13140>.

Allakhverdieva Ya.S., Vorob'ev S.V., Mineev N.I. Modern opportunities of magnetic-resonance technologies in diagnostics of the fatty liver. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza* 2018; 13(4): 695–700, <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13140>.

5. Ахмадуллина Г.И., Курникова И.А., Бабин С.Н., Евстягина К.А. Способ диагностики жирового гепатоза. Патент РФ 2578080. 2016.

Akhmadullina G.I., Kurnikova I.A., Babin S.N., Evstyagina K.A. *Diagnostic technique for fatty hepatosis*. Patent RU 2578080. 2016.

6. Цыганкова О.В., Бадин А.Р., Старичков А.А., Ложкина Н.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени — болезнь цивилизации или синдром современности? *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение* 2018; 2(3): 23–28.

Tsygankova O.V., Badin A.R., Starichkov A.A., Lozhkina N.G. Non-alcoholic fatty liver disease: a disease of civilization or a syndrome of modern age? *Russkij medicinskij zurnal. Medicinskoe obozrenie* 2018; 2(3): 23–28.

7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Кучерявый Ю.А., Дичева Д.Т., Кузнецова Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени с позиций современной медицины. М: Прима Принт; 2020; 68 с.

Maev I.V., Andreev D.N., Kucheryavyu Yu.A., Dicheva D.T., Kuznetsova E.I. *Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni s pozitsiy sovremennoy meditsiny* [Non-alcoholic fatty liver disease from the standpoint of modern medicine]. Moscow: Prima Print; 2020; 68 p.

8. Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные принципы ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Доктор.Ру* 2019; 3: 11–14, <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-158-3-11-14>.

Tsukanov V.V., Vasiutin A.V., Tonkikh Yu.L. Modern management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Doktor.Ru* 2019; 3: 11–14, <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-158-3-11-14>.

9. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: актуальные аспекты диагностики в реальной клинической практике. *Клинический разбор в общей медицине* 2021; 2(4): 40–50, <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.4.00059>.

Trukhan D.I. Non-alcoholic fatty liver disease: current aspects of diagnosis in real clinical practice. *Kliniceskij razbor v obsej medicine* 2021; 2(4): 40–50, <https://doi.org/10.47407/kr2021.2.4.00059>.

10. Селиверстов П.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: от теории к практике. *Архив внутренней медицины* 2015; 1: 19–26.

Seliverstov P.V. Non-alcoholic fatty liver disease: from theory to practice. *Arhiv vnutrennej mediciny* 2015; 1: 19–26.

11. Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Мозговой С.И. Роль микробиоты и интестинального мукозального барьера в формировании и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2020; 30(5): 42–48, <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-42-48>.

Krolevets T.S., Livzan M.A., Mozgovoy S.I. The role of the microbiome and intestinal mucosal barrier in the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Rossijskij zurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* 2020; 30(5): 42–48, <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-5-42-48>.