В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 616.36-003.826-07

НЕИНВАЗИВНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ: ПРОСТЫЕ «ИНСТРУМЕНТЫ» УЖЕ В РУКАХ ПРАКТИЧЕСКОГО ВРАЧА

М.Е. Стаценко, С.В. Туркина, М.А. Косивцова, Н.Н. Шилина

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов*

В статье обсуждается необходимость скрининговой диагностики неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) у пациентов терапевтического приема как одного из самых распространенных заболеваний печени. Приведены методы неинвазивной диагностики, позволяющие оценить наличие стеатоза и фиброза печени при НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, фиброз печени, неинвазивная диагностика.

DOI 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-134-139

NON-INVASIVE DIAGNOSIS OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: SIMPLE «TOOLS» ARE ALREADY IN THE HANDS OF A PRACTICAL DOCTOR

M.E. Statsenko, S.V. Turkina, M.A. Kosivtsova, N.N. Shilina

*FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,
Department of Internal Diseases, Pediatric and Dental Faculties*

The article discusses the need for screening of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients of therapeutic treatment, as one of the most common liver diseases. The methods of non-invasive diagnosis are given, allowing to assess the presence of steatosis and liver fibrosis in NAFLD.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, liver steatosis, liver fibrosis, non-invasive diagnosis.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) становится наиболее распространенным заболеванием печени во всем мире. Изменение образа жизни и питания (снижение физических нагрузок, увлечение «западной» диетой), рост числа пациентов с ожирением привели к тому, что распространенность НАЖБП увеличилась не только у взрослых, но и детей, подростков, пожилых людей [9, 24]. Исследование DIREG 2 (2015 г.) показало, что в России 37, 3 % пациентов страдает НАЖБП, при этом число больных с циррозом печени в исходе НАЖБП достигает 5 % [1].

Неалкогольная жировая болезнь печени находится в центре внимания не только врачей терапевтов и гастроэнтерологов, но и кардиологов, эндокринологов, нефрологов, что связано с существованием тесной взаимосвязи между наличием НАЖБП и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий, сахарного диабета 2-го типа, хронической болезни почек [11, 20, 28].

Биопсия печени остается основным «золотым стандартом» диагностики НАЖБП, поскольку она обеспечивает наиболее точную оценку степени и стадии заболевания [9]. Однако проведение биопсии печени является дорогостоящей, инвазивной и потенциально рискованной и болезненной манипуляцией. НАЖБП часто протекает бессимптомно и выявляется по результатам визуализации в ходе обследования здоровья или во время наблюдения за другими заболеваниями. Поэтому методы и диагностическая ценность методов неинвазивной диагностики этого заболевания обсуждаются практически во всех рекомендациях по диагностике и лечению этого заболевания [2, 3, 13]. Неинвазивные маркеры способствуют тому, чтобы на уровне первичной медицинской помощи определить риск развития НАЖБП у лиц с высоким метаболическим риском; на вторичном и третичном уровне медицинской помощи идентифицировать пациентов с более плохим прогнозом (например,

тяжелый неалкогольный стеатогепатит, НАСГ); оценить прогрессирование заболевания; спрогнозировать ответ на терапевтические вмешательства. Достижение этих целей позволит снизить потребность в биопсии печени [13].

Какие вопросы стоят перед практическим врачом при выявлении и мониторинге пациента с НАЖБП? Во-первых, какой категории пациентов нужно проводить активный скрининг этого заболевания? Во-вторых, какие методы, доступные практикующему врачу, можно использовать при постановке диагноза и мониторинге течения заболевания?

В «Клинических рекомендации EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени» (2016) [13] определено, что все пациенты с инсулинорезистентностью (ИР) и/или метаболическими факторами риска (ожирением или метаболическим синдромом, МС) необходимо обследовать на НАЖБП. В стандартный план обследования пациентов с ожирением или МС необходимо включать анализ ферментов печени и/или УЗИ для выявления НАЖБП.

В то же время среди пациентов с НАЖБП до 22 % не имеют избыточного веса и не страдают сахарным диабетом (СД), 64 % – не соответствуют минимальным критериям метаболического синдрома (МС), а в 12 % случаев не было выявлено ни одного критерия МС [6, 16, 18]. В настоящее время взаимно отягощающее влияние НАЖБП на возникновение и течение сердечно-сосудистых заболеваний не вызывает сомнений [29, 30]. Поэтому в «Клинических рекомендации EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени» (2016) [13] подчеркивается, что у лиц, подверженных высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний, должен проводиться скрининг на НАЖБП.

Диагностика НАЖБП включает оценку количества употребляемого алкоголя (безопасная доза алкоголя (в персчете на этанол) для мужчин составляет менее 30 г/день, для женщин – менее 20 г/день. Должны быть исключены другие причины формирования неалкогольного стеатоза печени: прием лекарственных препаратов, нарушения обмена меди (болезнь Вильсона–Коновалова), железа (гемохроматоз), хронические вирусные гепатиты и т. д. Клиническая оценка пациента включает антропометрические данные, включая индекс массы тела (ИМТ), наличие артериальной гипертензии, нарушений глюкозы натощак и толерантности, СД 2-го типа.

Перечень методов, предлагаемых для диагностики НАЖБП при скрининге, в европейских и российских рекомендациях (РГА и Российского общества по изучению печени, РОПИП, РНМОТ и НОГР [2, 3]) сопоставим и включает ультрасонографическое исследование, определение активности аминотрансфераз, показателей липидного спектра и углеводного обмена с оценкой инсулинорезистентности и ряд тестов исключения и представлен на рис. 1.

При подозрении на НАЖБП (в качестве первичного или сопутствующего заболевания) необходимо подтверждать, прежде всего, *наличие стеатоза*. Согласно рекомендациям EASL-EASD-EASO (2016) простым и доступным методом идентификации стеатоза является метод лучевой диагностики методом ультразвукового исследования (УЗИ). Ограничениями чувствительности метода является наличие стеатоза <20 %, а также ИМТ обследуемого >40 кг/м². УЗИ позволяет достоверно диагностировать стеатоз средней и тяжелой степени тяжести и предоставляет дополнительную информацию о гепатобилиарной системе и, следовательно, рекомендуется в качестве метода первой линии диагностики. УЗИ обладает достаточной степенью точности при диагностике стеатоза печени у пациентов с НАЖБП, его чувствительность составляет 60–94 %, а специфичность – 66–97 %. Ультразвуковыми критериями, позволяющими заподозрить НАЖБП, являются умеренное увеличение размеров печени, снижение эхогенности паренхимы (так называемый эффект «яркой» печени), обеднение или отсутствие визуализации сосудистого рисунка, признак «затухания» ультразвукового луча (рис. 2).

Помимо УЗИ в рамках диагностики НАЖБП, среди визуализационных методов исследования, используются компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, протонная МР-спектроскопия, являющаяся единственным методом, позволяющим неинвазивно оценить количественное содержание триглицеридов в печени [4]. Однако она малодоступна в клинической практике.

В настоящее время для скрининговой диагностики наличия и выраженности стеатоза печени, инсулинорезистентности предлагаются расчетные формулы, он-лайн калькуляторы, которые широко представлены в свободном доступе.

В первую очередь при предположении о наличии НАЖБП, особенно при метаболическом синдроме по рекомендациям EASL-EASD-EASO для изучения и подтверждения этиологии и патогенеза структурных изменений печени у пациента следует рассчитать HOMA-IR индекс, что позволит отметить наличие инсулинорезистентности.

Расчет показателя HOMA-IR производится по следующей формуле:

$$\text{HOMA-IR} = \text{инсулин плазмы натощак (мкЕД/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} / 22,5$$

Значение HOMA-IR > 2,7 указывает на наличие инсулинорезистентности у пациента [21].

Одним из неинвазивных тестов оценки стеатоза печени является тест NLFS (NAFLD liver fat score) [27], который рассчитывается по формуле:

$$\text{NLFS} = -2,89 + 1,18 \times \text{метаболический синдром (да = 1, нет = 0)} + 0,45 \times \text{СД 2 (да = 2, нет = 0)} + 0,15 \times \text{инсулин (мЕд/л)} + 0,04 \times \text{АСТ (Ед/л)} - 0,94 \times \text{АСТ/АЛТ}$$

¹SteatoTest; ²функциональные пробы: аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гамма-глутамилтрансфераза; ³любое повышение уровней аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы; ⁴оценка фиброза НАЖБП, FIB-4, коммерческие тесты (FibroTest, FibroMeter, ELF); ⁵низкий риск свидетельствует об отсутствии фиброза/слабовыраженном фиброзе, умеренный/высокий – о значительном фиброзе или циррозе.

Рис. 1. Диагностическая схема для оценки и мониторинга тяжести заболевания при наличии предполагаемой неалкогольной жировой болезни печени и метаболических факторов риска [13]

Рис. 2. УЗИ органов брюшной полости пациента с неалкогольной жировой болезнью печени. А, В – мягкий стеатоз печени. Начальные изменения эхогенности паренхимы печени лучше всего выявляются при сравнении яркости печени с соседней почечной корой. С – умеренный стеатоз. Повышенная эхогенность печеночной паренхимы с ухудшением визуализации портальных триад. Эхогенная диафрагма по-прежнему визуализируется; D – тяжелый стеатоз. Полное обеднение портальных триад и диафрагмы [12]

По результатам теста: NLFS > -0,640 свидетельствует в пользу НАЖБП с чувствительностью 86 % и специфичностью 71 % с точностью AUROC 0,86.

Другим способом оценки стеатоза является индекс HSI (Hepatic steatosis index) [19], рассчитываемый по формуле:

$$\text{HSI} = 8 \times (\text{АЛТ/АСТ отношение}) + \text{ИМТ} + 2 \text{ (если женщина)} + 2 \text{ (если имеется СД)}$$

Пороговое значение HSI > 36,0 показывает наличие стеатоза печени у пациента с чувствительностью 93,1 % и специфичностью 92,4 % с точностью AUROC 0,812.

В рекомендациях европейского общества по изучению печени (EASL-EASD-EASO) присутствует индекс стеатоза печени FLI (FLI – fatty liver index), который был разработан G. Bedogni и соавт. [8]. FLI рассчитывается по формуле:

$$\text{FLI} = (e^{0,953} \times \log_e (\text{триглицериды}) + 0,139 \times (\text{ИМТ}) + 0,718 \times \log_e (\text{ГГТП}) + 0,053 \times (\text{окружность талии}) - 15,745) / (1 + e^{0,953} \times \log_e (\text{триглицериды}) + 0,139 \times (\text{ИМТ}) + 0,718 \times \log_e (\text{ГГТП}) + 0,053 \times (\text{окружность талии}) - 15,745) \times 100,$$

где ИМТ – индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза (Ед/л).

Результат <30 свидетельствует об отсутствии стеатоза печени; от 30 до 59 – «серая зона»; ≥60 – предиктор стеатоза (при значении FLI ≥ 60 вероятность стеатоза >78 %).

Согласно литературным данным сравнения расчетных методов оценки стеатоза печени, все три перечисленных метода коррелируют с показателями гликемии, инсулинорезистентностью, функцией β-клеток поджелудочной железы. Индексы стеатоза печени не позволяют количественно исследовать жировые изменения печени, однако могут быть использованы для диагностики НАЖБП, а также выявления нарушений инсулиночувствительности и секреции инсулина [15].

Индексы HIS и FLI при сравнении с результатами ультразвукового исследования печени показали высокую эффективность выявления при умеренной и выраженной степени стеатоза печени [23].

Индекс NLFS, по имеющимся данным изучения прогнозируемого и имеющегося стеатоза печени, предполагает более высокую диагностическую ценность у пациентов с СД 2-го типа [17].

У пациентов высокого риска с НАЖБП (возраст >50 лет, СД 2-го типа, МС) целесообразно интенсивное выявление тяжелой формы заболевания – НАСГ, отягощенного фиброзом [13], что связано с тем, что именно появление и нарастание фиброзных изменений у пациентов с НАЖБП ассоциируется с неблагоприятным внепеченочным прогнозом НАЖБП.

Существует несколько индексов для выявления фиброза печени. В группе пациентов с НАЖБП валидными являются APRI, BARD, NFS и FIB-4 [14]. Данные расчетные методы позволяют выявить при скрининге пациентов с выраженным фиброзом и циррозом печени (F3–F4). Большей диагностически значимой точностью обладают BARD, NFS FIB-4.

Шкала оценки фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score) [8]:

$$\text{NFS} = -1,675 + 0,037 \times \text{возраст (годы)} + 0,094 \times \text{ИМТ (кг}/\text{м}^2) + 1,13 \times \text{гипергликемия натощак (или СД)} \times 7 + 0,99 \times \text{АСТ/АЛТ} - 0,013 \times \text{количество тромбоцитов (}\times 10^9/\text{л)} - 0,66 \times \text{альбумин (г/дл)},$$

где ИМТ – индекс массы тела, АСТ – аспартат-аминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза (ед/л).

При результате расчета NFS, если значение индекса фиброза < -1,455, то предполагается отсутствие значительного фиброза (F0–F1 fibrosis); от 1,455 до 0,675 – «Серая зона»; значение >0,675 – предиктор фиброза (F3–F4 fibrosis)

Тест FIB-4 рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{FIB-4} = \text{Возраст (лет)} \times \text{АСТ} / (\text{тромбоциты (10}^9/\text{л)} \times \sqrt{\text{АЛТ}})$$

При интерпретации известно, что если рассчитанное значение меньше 1,45, то с достоверностью порядка 90 % можно утверждать об отсутствии значимого фиброза печени. Если значение больше 3,25, то с большой вероятностью можно говорить о наличии фиброза стадии 4–6 по шкале Ishak.

Для исключения тяжелого фиброза у больных НАЖБП, по литературным данным S. McPherson и соавт., значение индекса FIB-4 с вероятностью 90–95 % составляет менее 1,3 [22].

Для подсчета индекса BARD используется балльная оценка, которая включает сумму баллов за следующие показатели: ИМТ, СД 2-го типа и соотношение АСТ/АЛТ: ИМТ ≥ 28 $\text{кг}/\text{м}^2$ – 1 балл, наличие СД 2-го типа – 1 балл, АСТ/АЛТ ≥ 0,8 – 2 балла. После подсчета суммы баллов можно предполагать о минимальной возможности фиброза (значение 0–1), при сумме баллов ≥2 вероятность фиброза F3 и F4 составляет 0,81 (AUROC) [5].

Индекс BAAT score [14] использует клинико-демографические показатели и лабораторные анализы: ИМТ, уровни АЛТ и триглицеридов, возраст. ИМТ ≥ 28 $\text{кг}/\text{м}^2$, возраст ≥50 лет; АЛТ ≥2 норм и повышение триглицеридов ≥1,77 ммоль/л ≤1 имеет 100 % негативное предиктивное значение для выявления септального фиброза.

BARD и BAAT тесты более специфичны для выявления и оценки НАЖБП, поскольку учитывают факторы риска развития этого заболевания и ассоциированные с ним состояния, а именно СД 2-го типа и ожирение.

Кроме перечисленных расчетных индексов существуют специальные запатентованные лабораторные тест-системы для оценки выраженности фиброзных изменений в печени.

Для дифференциальной диагностики фиброза от цирротических изменений в печени возможно использование теста ФиброТест [25]. Для данного теста необходимы пять биохимических показателей: а-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, γ-глутамилтранспептидаза и общий билирубин.

Диагностические возможности теста ФиброМетр позволяют дифференцировать умеренный фиброз (F1-F2) от выраженного фиброза (F3) и от цирроза печени (F4). ФиброМетр включает в себя 5 показателей биохимического и клинического анализов крови – альфа-2-макроглобулин, гаммаглутамилтранспептидазу, мочевины, протромбиновый индекс (%), тромбоциты [26].

В работе практического врача для неинвазивной оценки структурных изменений в виде стеатоза и последующих стадий НАЖБП рекомендуется использовать комбинацию нескольких методов. Данная тактика позволит более эффективно проводить диагностический поиск для выявления стеатоза и фиброза печени при НАЖБП.

Таким образом, сегодня в арсенале практического врача есть все необходимые инструменты неинвазивного скрининга, диагностики, оценки степени тяжести поражения при НАЖБП.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. / Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V. i dr. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 / Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoy bolezni pecheni u pacientov ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki v Rossiiskoi Federacii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2 [The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with outpatient clinics in the Russian Federation: the results of a study that was carried out by a study using a study by a study using a study that has been discontinued by a study that has been discontinued gastroenterology, hepatology, coloproctology] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии / Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. – 2015. – № 6. – С. 31–41.

2. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. / Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov CH.S. i dr. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noj zhirovoy bolezni pecheni Rossijskogo obshchestva po izucheniyu pecheni i Rossijskoj gastroenterologicheskoi associacii [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association] // РЖГГК / RZHGGK [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. – 2016. – № 2. – С. 1–42.

3. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (Рекомендации для терапевтов, 2-я версия). Утверждены XVI съездом Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР) и XI Национальным конгрессом терапевтов 25 ноября 2016 г. / Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: klinika, diagnostika, lechenie (Rekomendacii dlya terapevtov, 2-ya versiya). Utverzhdeny XVI sezdом Nauchnogo obshchestva gastroenterologov Rossii (NOGR) i XI Nacional'nym kongressom terapevtov 25 noyabrya 2016 g. [Non-alcoholic fatty liver disease: clinical presentation, diagnosis, treatment (Recommendations for therapists, 2nd version). Approved by the XVI Congress of the Scientific Society of Gastroenterology of Russia (NOGR) and the XI National Congress of Therapists on November 25, 2016] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология / Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and clinical gastroenterology]. – 2017. – № 138 (2). – С. 22–37.

4. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцова М.А. / Stacenko M.E., Turkina S.V., Kosivcova M.A. Неалкогольная жировая болезнь печени как парадигма коморбидности / Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni kak paradigma komorbidnosti [Non-alcoholic fatty liver disease as a paradigm of comorbidity]. – М.: Изд-во ООО «СИНАПС», 2018. – 128 с.

5. Adams L.A., George J., Bugianesi E., et al. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2011. – № 26. – P. 536–543.

6. Alam S., Gupta U.D., Alam M., et al. Clinical, anthropometric, biochemical, and histological characteristics of nonobese nonalcoholic fatty liver disease patients of Bangladesh // Indian J. Gastroenterol. – 2014. – № 33. – P. 452–457.

7. Angulo P., Hui J.M., Marchesini G., et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD // Hepatology. – 2007. – № 45 (4). – P. 846–854.

8. Bedogni G., Bellentani S., Miglioli L., et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population // BMC Gastroenterol. – 2006. – Vol. 6. – P. 33–38.

9. Byrne C.D., Targher G. NAFLD: A multisystem disease // Journal of Hepatology. – 2015. – Vol. 62. – P. 47–64.

10. Byrne C.D., Targher G. Time to replace assessment of liver histology with MR-based imaging tests to assess efficacy of interventions for nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150. – P. 7–10.

11. Chinnadurai R., Ritchie J., Green D., A. Kalra P. Non-alcoholic fatty liver disease and clinical outcomes in chronic kidney disease // Nephrol. Dial. Transplant. – 2018. – P. 9. doi: 10.1093/ndt/gfx38.

12. Esterson Y.B., Grimaldi G.M. Radiologic Imaging in Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis // Clin. Liver. Dis. – 2018. – Vol. 22 (1). – P. 93–108.

13. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. – 2016. – Vol. 64. – № 6. – P. 1388–1402.

14. Harrison S.A., Oliver D., Arnold H.L., Gogia S., Neuschwander-Tetri B.A. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease // Gut. – 2008. – Vol. 57. – P. 1441–1447.

15. Kahl S., Straßburger K., Nowotny B., et al. Comparison of Liver Fat Indices for the Diagnosis of Hepatic Steatosis and Insulin Resistance // PLoS ONE. – 2014. – Vol. 9 (4). – e94059.
16. Kim D., Kim W.R. Nonobese Fatty Liver Disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2017. – Vol. 15. – P. 474–485.
17. Kotronen A., Peltonen M., Hakkarainen A., et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 137. – P. 865–872.
18. Kwon Y.M., Oh S.W., Hwang S.S., et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults // Am. J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 107. – P. 1852–1858.
19. Lee J.H., Kim D., Kim H.J., et al. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease // Dig. Liver. Dis. – 2010. – Vol. 42 (7). – P. 503–508.
20. Loomba R. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis // Hepatology. – 2012. – Vol. 56. – P. 943–951.
21. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28 (7). – P. 412–419.
22. McPherson S., Stewart S.F., Henderson E., Burt A.D., Day C.P. Simple noninvasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease // Gut. – 2010. – № 59. – P. 1265–1269.
23. Palmentieri B., de Sio I., La Mura V., Masarone M., Vecchione R., et al. The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mode examination in the diagnosis of liver steatosis // Dig Liver Dis. – 2006. – Vol. 38. – P. 485–489.
24. Perumpail B.J., Khan M.A., Yoo E.R., et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease // World J. Gastroenterol. – 2017. – Vol. 23. – P. 8263–8276.
25. Ratziu V., Giral P., Charlotte F. Liver fibrosis in overweight patients // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 118. – P. 1117–1123.
26. Ratziu V., Massard J., Charlotte F., et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease // BMC Gastroenterol. – 2006. – Vol. 6. – P. 6.
27. Shimada M., Hashimoto E., Kaneda H., Noguchi S., Hayashi N. Nonalcoholic steatohepatitis: risk factors for liver fibrosis // Hepatol Res. – 2002. – Vol. 24 (4). – P. 429–438.
28. Stahl E.P., Dhindsa D.S., Lee S.K., et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review // J. Am. Coll. Cardiol. – 2019. – № 73. – P. 948–963.
29. Targher G., Day C.P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 363, № 14. – P. 1341–1350.
30. Zichuan Zhang, Peize Wang, Fei Guo, Xinmin Liu, et al. Chronic heart failure in patients with nonalcoholic fatty liver disease: prevalence, clinical features, and relevance // J. Int. Med. Res. – 2018. – Vol. 46 (9). – P. 3959–3969.

Контактная информация

Стаценко Михаил Евгеньевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: mestatsenko@rambler.ru