DOI: 10.56871/4338.2022.10.13.002
УДК 616.36-003.826-002.43-08-037-092+343.851

# НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ ПЕЧЕНИ У ЛЮДЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

*© Яна Вячеславовна Савченко, Зоя Алексеевна Сергиевская, Светлана Олеговна Лопатиева*

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

**Контактная информация:** Яна Вячеславовна Савченко — клинический ординатор кафедры факультетской терапии им. В.А. Вальдмана. E-mail: savchnco55@yandex.ru

***Поступила: 20.07.2021*** ***Одобрена: 22.08.2021*** ***Принята к печати: 13.02.2022***

**РЕЗЮМЕ.** Жировая дегенерация печени, или неалкогольная жировая болезнь печени, является актуальной темой в гастроэнтерологической практике, поскольку может формироваться у пациентов всех возрастных групп и быстро прогрессировать. Неалкогольная жировая дегенерация печени возникает, когда в клетках печени отмечается 5% жировых отложений и более. Развитие и прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени обусловлены такими патофизиологическими механизмами, как воспаление, оксидативный стресс и инсулинорезистентность (ИР). Клиническими формами неалкогольной жировой дегенерации печени является стеатоз, стеатогепатит, фиброз, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК). По данным многих авторов, жировая болезнь печени чаще возникает у людей старших возрастных групп, но встречается у детей и подростков. Термин «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) был введен в 1980 году для характеристики заболевания, аналогичного алкогольной жировой болезни печени. При этом НАЖБП развивалась у пациентов без чрезмерного употребления алкоголя в анамнезе. В 2021 году было опубликовано экспертное консенсус-заявление, предлагающее новое понятие — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП, MAFLD), для персонализации лечебно-диагностических мероприятий у пациентов с различными метаболическими факторами риска, а также в тех случаях, когда необходимо установить иную, не «метаболическую» этиологию стеатоза и стеатогепатита. Сегодня MAFLD признана широко распространенным заболеванием, поражающим каждого четвертого человека в мире, и служит ведущей причиной хронических заболеваний печени в США и Европе.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** неалкогольная жировая дегенерация печени; неалкогольное жировое перерождение печени; метаболически ассоциированная жировая болезнь печени; неалкогольная жировая болезнь печени; жировой гепатоз; стеатоз печени; жировая дистрофия печени; жировая инфильтрация.

# NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DEGENERATION IN PEOPLE OF DIFFERENT AGE GROUPS: A MODERN VIEW OF THE PROBLEM

*© Yana V. Savchenko, Zoya A. Sergievskaya, Svetlana O. Lopatieva*

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

**Contact information:** Yana V. Savchenko — Clinical Resident of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman. E-mail: savchnco55@yandex.ru

***Received: 20.07.2021*** ***Revised: 22.08.2021*** ***Accepted: 13.02.2022***

**SUMMARY.** Fatty liver degeneration or non-alcoholic fatty liver disease is a hot topic in gastroenterological practice, since it can form in patients of all age groups and progress rapidly. Non-alcoholic fatty liver degeneration occurs when 5% or more body fat is present in the liver cells.

The development and progression of non-alcoholic fatty liver disease is due to such pathophysiological mechanisms as inflammation, oxidative stress, and insulin resistance. Clinical forms of non-alcoholic fatty liver degeneration are steatosis, steatohepatitis, fibrosis, liver cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. According to many authors, fatty liver disease occurs more often in people of older age groups, but occurs in children and adolescents. The term "non-alcoholic fatty liver disease" (NAFLD) was coined in 1980 to characterize a disease similar to alcoholic fatty liver disease that developed in patients without a history of excessive alcohol use. In 2021, an expert consensus statement was published, proposing a new concept — metabolically associated fatty liver disease (MAFLD), for personalizing treatment and diagnostic measures in patients with various metabolic risk factors, as well as in cases where it is necessary to establish a different, not a "metabolic" etiology of steatosis and steatohepatitis. Today, MAFLD is recognized as a widespread disease, affecting one in four people in the world, and is the leading cause of chronic liver disease in the United States and Europe.

**KEY WORDS:** non-alcoholic fatty liver disease metabolically associated fatty liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, fatty hepatosis, hepatic steatosis, fatty liver disease, fatty infiltration.

В настоящее время жировая дегенерация печени является одним из самых распространенных заболеваний печени. Инсулинорезистентность, вызванная внутриклеточной аккумуляцией триглицеридов, сопряжена с развитием таких ассоциированных с возрастом заболеваний, как атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, рак, остеопороз, а также с системным воспалением, липо- и глюкозотоксичностью. Основная функция адипоцитов состоит не только в аккумуляции глюкозы и жирных кислот в виде триглицеридов, но и в регуляции энергетического гомеостаза, поэтому нарушение гомеостаза, вызванное неправильным образом жизни или старением, приводит к перераспределению транспортных путей жирных кислот, которые начинают аккумулироваться в мышечной и соединительной тканях, индуцируя их жировое перерождение [1–8]. Жировое перерождение печени может развиться не только из-за нарушений метаболизма, но и при токсическом воздействии различных факторов на печень, в том числе гепатотоксических лекарственных препаратов.

## СОВРЕМЕННАЯ ТРАКТОВКА ТЕРМИНА «НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ». КЛАССИФИКАЦИЯ

В Международной классификации болезней десятого пересмотра не существует таких заболеваний, как неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), жировое перерождение печени, но в научной литературе широко используются эти термины. В указанной классификации в рубрике болезни печени (К70–К77) имеется указание на такое заболевание, как жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках (К76.0).

Жировая дегенерация печени — это клинико-патологическое состояние, которое возникает из-за жировой инфильтрации гепатоцитов, является следствием накопления триглицеридов и других жиров в гепатоцитах. В клинических рекомендациях, освещающих вопросы НАЖБП от 2021 года [2], было опубликовано экспертное консенсус-заявление, предлагающее новое адаптивное понятие — метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) (Metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease). По мнению авторов консенсуса, предложенное определение заболевания позволяет не только подчеркнуть системность и многофакторность патогенеза поражения печеночной паренхимы, но и индивидуализировать объем и направление лечебно-диагностической помощи при различных клинических вариантах МАЖБП-ассоциированной коморбидности [2, 17].

Группа экспертов выдвинула следующие положения:

- обновить номенклатуру с заменой НАЖБП на МАЖБП;
- диагноз МАЖБП должен основываться на наличии метаболической дисфункции, а не на отсутствии других состояний;
- МАЖБП может сосуществовать с другими заболеваниями печени;
- ссылка на алкоголь не должна быть включена в акроним МАЖБП;
- пациенты как с МАЖБП, так и с «вкладом» алкоголя в заболевания печени представляют собой большую и важную

группу, которая требует дальнейшего исследования и характеристики;
- МАЖБП представляет собой гетерогенное заболевание;
- соответствующая стратификация пациентов должна учитываться при балльной оценке фиброза неинвазивными методами, а также при составлении дизайна клинических исследований.

Жировая дегенерация печени объединяет спектр поражений печени, включающий стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), стеатофиброз и стеатоцирроз. Фиброз печени развивается у 15–20% больных НАЖБП стеатозом и может трансформироваться в цирроз, а при более длительном течении или воздействии повреждающих факторов — в гепатоцеллюлярную карциному [11].

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Признаки жирового перерождения печени обнаруживают у 10–15% людей без клинических проявлений метаболического синдрома [11, 20, 21]. Среди населения различных стран мира частота НАЖБП варьирует от 15 до 40%. У пожилых и старых людей с ишемической болезнью сердца (ИБС) частота жирового перерождения печени достигает 86%. У больных с ожирением распространенность различных клинических форм НАЖБП значительно выше, чем в общей популяции, и составляет, по данным различных исследований, 75–93%. При морбидном ожирении частота НАЖБП возрастает до 95–100%. Среди больных сахарным диабетом 2-го типа (СД-2) НАЖБП выявляется у 50–75% пациентов, а при наличии ожирения — у 93–100% обследованных [4]. В настоящее время установлено, что жировое перерождение печени повышает риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний более чем в 2 раза. По опубликованным результатам исследований [22–24, 26, 27], у 25,9 ± 7,3% умерших пожилых больных с атеросклеротическим поражением аорты и коронарных артерий отмечалась жировая дегенерация печени, одинаково частая как у мужчин, так и у женщин, вне зависимости от возраста умерших больных. У детей и подростков частота жирового гепатоза при ожирении составляет от 10 до 50%, по данным разных авторов [10, 12, 13], описывается также цирроз печени у детей с ожирением как проявление жирового гепатоза [13]. НАЖБП в детском и подростковом возрасте представляет собой агрессивный фенотип заболевания по сравнению с НАЖБП, развившейся у людей старших возрастных групп. Ряд наблюдений [8, 20, 21] свидетельствуют о том, если НАЖБП развилась в детстве, то во взрослом периоде жизни таких людей возрастает риск преждевременной смерти, при этом отмечено, что 15% детей и подростков с НАЖБП на момент постановки диагноза уже имели 3-ю или 4-ю стадию фиброза печени. Опубликованные данные ретроспективного изучения аутопсийного материала у детей и подростков [8] свидетельствуют о приобретенном характере НАЖБП: частота выявления стеатоза печени в возрасте 2–4 лет составила 0,7%, в возрасте 15–19 лет — 17,3%, однако истинная частота развития НАЖБП у детей до сих пор неизвестна, клиническая картина неспецифична.

Признанными факторами риска развития жирового перерождения печени являются: метаболический синдром (МС), СД-2 или нарушение толерантности к глюкозе, возраст старше 50 лет, ожирение с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/см$^2$, дислипидемия, ИБС, высокое артериальное давление, синдром поликистозных яичников, чрезмерный прием алкоголя, голодание или быстрое снижение массы тела, парентеральное питание, хронические вирусные гепатиты, вирус иммунодефицита человека, болезнь Вильсона–Коновалова, гликогенозы, наследственный гемохроматоз, абеталипопротеинемия и гипобеталипопротеинемия (наследственные заболевания, при которых нарушается нормальное усвоение жиров и жирорастворимых витаминов из рациона питания), галактоземия, наследственная непереносимость фруктозы, гипергомоцистеинемия, болезнь Рефсума, дефицит системного карнитина, тирозинемия, панникулит, наличие илеоцекального анастомоза, избыточный бактериальный рост в кишечнике, прием таких лекарственных средств, как амиодарон, тамоксифен, глюкокортикостероиды, тетрациклин, эстрогены, метотрексат, таллия хлорид и другие. Большинство авторов предполагают, что НАЖБП является гастроэнтерологическим компонентом метаболического синдрома, причем наиболее ранним [1, 16, 19–22, 24, 26].

Многочисленные исследования демонстрируют, что увеличение распространенности НАЖБП происходит параллельно с эпидемией ожирения и МС. Более того, распространенность НАЖБП повышается по мере увеличения числа компонентов МС и тяжести ожирения.

К эндогенным факторам риска развития НАЖБП относят несбалансированное питание, низкую физическую активность, синдром избыточного бактериального роста с гиперэндотоксинемией, фруктоголизм и фруктозная болезнь печени (зависимость от продуктов, содержащих быстроусваиваемую фруктозу) [11].

## ЭТИОПАТОГЕНЕЗ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Этиопатогенетическим механизмом, определяющим содержание в гепатоцитах жирных кислот, является баланс между поступлением и выведением свободных жирных кислот (СЖК). При жировом перерождении печени указанный баланс нарушается из-за повышенного поступления СЖК в печень, снижения скорости β-окисления свободных жирных кислот в митохондриях печени, избыточного синтеза СЖК, сниженного синтеза или секреции липопротеидов очень низкой плотности [11]. Жировая инфильтрация вызывает гибель гепатоцитов и прогрессирующее воспаление печени (стеатогепатит) с фиброзом, переходящим в цирроз. При жировой дегенерации печени наблюдается снижение активности митохондриального β-окисления СЖК; повышение синтеза эндогенных жирных кислот или увеличение доставки жирных кислот в печень; недостаточная инкорпорация или экспорт триглицеридов в липопротеины очень низкой плотности; снижение активности митохондриального β-окисления жирных кислот [15]. Инсулинорезистентность (ИР), вызванная внутриклеточной аккумуляцией триглицеридов (ТГ), сопряжена с развитием таких ассоциированных с возрастом заболеваний, как атеросклероз, СД-2, рак, остеопороз, а также с системным воспалением, липо- и глюкозотоксичностью.

Высокая частота развития НАЖБП при МС обусловлена единым патогенезом, краеугольным камнем которого является ИР. Как первопричину все же следует обозначить избыточное потребление богатой животными жирами и легкоусваиваемыми углеводами пищи, что ведет к избыточному поступлению СЖК из желудочно-кишечного тракта в кровоток и затем в ткани.

Возникающая вследствие ИР адаптивная гиперинсулинемия индуцирует апрегуляцию транскрипционных факторов, регулирующих в печени липогенез *de novo* и ингибирование β-оксидации жирных кислот (ЖК), усиливая накопление триглицеридов в печени.

ИР и повышение содержания жира в печени являются главными детерминантами прогрессии НАЖБП в стеатогепатит, фиброз, цирроз и ГЦК благодаря феномену липотоксичности и развитию липоапоптоза гепатоцитов. Избыток ЖК в условиях ИР и измененной активности фосфатидилинозитол-3-киназы является субстратом для гиперпродукции таких липотоксичных метаболитов, как диацилглицерол, ацетил-коэнзим А и керамиды. Провоспалительные цитокины (TNFα, IL-6), в избытке продуцируемые гипертрофированными висцеральными адипоцитами, усиливают воспаление и фиброз.

Таким образом, НАЖБП и МАЖБП следует рассматривать эквивалентными понятиями как единый результат жировой дегенерации печени.

В настоящее время разработан принципиально новый подход к диагностике, лечению многих заболеваний, обусловленных нарушениями липидного метаболизма. Сформирована концепция липидного дистресс-синдрома как системной патологической реакции организма, связанной с нарушениями липидного обмена и способствующей возникновению новых или прогрессированию имеющихся заболеваний [16, 22]. Установленные при липидном дистресс-синдроме закономерности развития нарушений не зависят от нозологии и касаются общих для всех заболеваний патологических процессов, основу которых составляют дислипопротеинемия, эндотоксинемия и эндотелиальная дисфункция. Основная функция адипоцитов состоит не только в аккумуляции глюкозы и жирных кислот в виде триглицеридов, но и в регуляции энергетического гомеостаза. Нарушение гомеостаза, вызванное неправильным образом жизни, наследственностью или старением [9], приводит к перераспределению транспортных путей жирных кислот, которые начинают аккумулироваться в мышечной и соединительной тканях, индуцируя их жировое перерождение. Жировое перерождение печени может развиться не только из-за нарушений метаболизма, но и при токсическом воздействии различных факторов на печень, в том числе гепатотоксических лекарственных препаратов. У пациентов пожилого и старческого возраста НАЖБП следует рассматривать как печеночное проявление метаболического синдрома [22, 24, 27]. Жировая дегенерация печени у больных НАЖБП может возникать задолго до развития метаболического синдрома и способствовать развитию возможных мета-

болических нарушений, особенно у женщин. Так, например, у пожилых женщин с ИБС и жировым перерождением печени выявлены [26] более высокие показатели общего холестерина по сравнению с аналогичным показателем в подгруппе мужчин с ИБС и жировой дегенерацией печени, а также более высокий уровень липопротеидов высокой плотности по сравнению с аналогичным показателем у мужчин.

Многие годы переход из клинической формы стеатоза жировой дегенерации печени в стеатогепатит объяснялся концепцией «двойного удара» [28]: первоначальное воздействие на клетки печени — «первый удар» — формируется при накоплении липидов в гепатоцитах и развитии резистентности к инсулину, «второй удар» — следствие повреждения гепатоцитов, воспаления, после чего развивается фиброз и цирроз печени. Инициирующими факторами являются: оксидативный стресс с последующим перекисным окислением липидов, провоспалительные цитокины, адипокины и митохондриальная дисфункция, способствующие накоплению жирных кислот в цитоплазме гепатоцитов с дальнейшей жировой дистрофией на фоне воспалительной реакции. Таким образом осуществляется переход стеатоза в стеатогепатит, а затем и в цирроз печени. В настоящее время определены механизмы трансформации стеатоза в стеатогепатит:

- повышение продукции жировой тканью фактора некроза опухоли альфа (TNFα);
- увеличение концентрации свободных жирных кислот, оказывающих прямое повреждающее действие на мембраны гепатоцитов;
- активация цитохрома Р450;
- повышение перекисного окисления липидов;
- накопление реактивных форм кислорода.

Следствием перечисленных патологических реакций является хронический воспалительный процесс в ткани печени (неалкогольный стеатогепатит, НАСГ). Предполагается, что одну из ключевых ролей в переходе стеатоза в стеатогепатит играют изменения кишечного микробиома и хроническое воспаление в жировой ткани. Постоянная перегрузка защитного барьера печени стимулирует коллагенообразование и прогрессирование фиброза в печени, делая процесс необратимым.

По данным исследования, проводимого с целью изучения состояния печени у больных пожилого и старческого возраста с жировым перерождением печени и атеросклеротическим поражением аорты, коронарных сосудов [24], выявлены генетические особенности, которые свидетельствуют о наличии благоприятных генов, определяющих состояние липидного и углеводного обмена у таких больных: у женщин пожилого возраста с антиатерогенным генотипом n\n гена липопротеинлипазы реже развивалось жировое перерождение печени, чем при других генотипах данного гена.

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Для жировой дегенерации печени характерны общие морфологические признаки [14, 24, 27, 29]: жировая дистрофия гепатоцитов, некроз гепатоцитов, воспалительная реакция, перестройка дольковой структуры печени. Данные изменения отражают стадии развития НАЖБП, на основании которых выделяются клинические формы заболевания: стеатоз печени, НАСГ, фиброз и цирроз. Печень при стеатозе увеличена в размерах, поверхность ее гладкая, желтая или красно-коричневая. В гепатоцитах выявляются капли липидов, имеющие на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, вид оптически пустых вакуолей. Различают пылевидную, мелкокапельную и крупнокапельную жировую дистрофию (стеатоз) гепатоцитов. При крупнокапельном ожирении гепатоциты увеличиваются в размере, могут принимать перстневидную форму, ядро сдвигается к периферии клетки. Жировые изменения могут проявляться в единичных гепатоцитах (при диссеминированном ожирении), в группах гепатоцитов (при зональном ожирении) или по всей паренхиме печени (при диффузном ожирении). Для суждения о стеатозе печени необходимо, чтобы отложение триглицеридов в гепатоциты составляло не менее 5–10%. При неалкогольной форме поражения стеатоз печени обычно характеризуется крупнокапельной инфильтрацией, но может быть смешанной с мелкими каплями жира при дисфункции митохондрий. Накопление жира в гепатоцитах возникает чаще центролобулярно, чем перипортально. При резко выраженном накоплении жира (баллонной дистрофии) гепатоциты погибают, жировые капли сливаются, образуя внеклеточные жировые кисты. В этих участках возникает воспалительная реакция, разрастается соединительная ткань. Подобные изменения характерны для развития неалкогольного стеатогепатита. Определяющие морфологические критерии НАСГ следующие:

- крупнокапельный стеатоз в комбинации с баллонизацией гепатоцитов в центре долек;
- наличие воспалительной инфильтрации;
- возможное развитие перисинусоидального и перицеллюлярного фиброза.

В гепатоцитах характерно появление аморфных эозинофильных скоплений — телец Мэллори, но их значительно меньше, чем выявляется при алкогольном ожирении печени.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Больные с жировым перерождением печени предъявляют жалобы на повышение артериального давления, головные боли, повышенное потоотделение, одышку при физической нагрузке и в покое, храп во сне, нарушение менструального цикла у женщин, снижение потенции у мужчин. В случае развития цирроза печени пациенты отмечают выраженную слабость, сонливость днем и бессонницу ночью, снижение массы тела и аппетита, желтуху, асцит; родственники отмечают когнитивные проблемы. При объективном осмотре пациентов с жировым перерождением печени выявляют наличие коморбидных заболеваний, неблагоприятное течение которых определяется увеличенной массой тела, признаками ожирения, отложением жира в атипичном месте на уровне VII шейного позвонка — горб Венеры у женщин и горб буйвола у мужчин. У больных стеатозом и НАСГ обнаруживают умеренное увеличение размеров печени, при выраженном фиброзе печень становится плотной, на стадии цирроза могут отмечаться «печеночные знаки», спленомегалия, асцит [11, 24].

Дифференциальная диагностика жировой инфильтрации печени на стадии стеатоза или стеатогепатита проводится со следующими заболеваниями: алкогольный гепатит, дефицит альфа-1-антитрипсина, аутоиммунный гепатит, целиакия, цирроз печени, индуцированная лекарственными препаратами гепатотоксичность, гемохроматоз, гепатиты A, B, C, D, E, гипер- и гипотиреоз, мальабсорбция, первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит, энтеропатия с большой потерей белка, токсичность витамина A, болезнь Вильсона–Коновалова [15].

Окончательный диагноз выставляется после проведения биопсии печени, если она возможна, и, соответственно, гистологического подтверждения.

Критерии установления диагноза НАЖБП:

- наличие избыточного количества жировых отложений в печени (определенное гистологическим исследованием или визуализирующими методами);
- отрицание в анамнезе хронического употребления алкоголя в токсичных дозах;
- исключение других причин жировой инфильтрации печени (гепатотропные вирусы, генетически детерминированные заболевания, лекарственное поражение печени).

В отличие от НАЖБП диагностика МАЖБП должна основываться на выявлении стеатоза печени (диагностируемого с помощью визуализации, биомаркеров или гистологии) и, по крайней мере, одного из признаков: избыточная масса тела/ожирение ИМТ $\geq$ 25 кг/м$^2$ у европеоидов, $\geq$ 23 кг/м$^2$ у азиатов, СД-2 или метаболической дисрегуляции.

Последний критерий включает:

- объем талии — европеоиды $\geq$ 102 см у мужчин и 88 см у женщин; азиаты $\geq$ 90 см у мужчин и 80 см у женщин;
- АД $\geq$ 130/85 мм рт.ст. или прием антигипертензивной терапии;
- триглицериды $\geq$ 1,7 ммоль/л или прием статинов;
- ЛПВП $<$ 1,0 ммоль/л для мужчин и $<$ 1,3 ммоль/л у женщин или прием статинов;
- предиабет (глюкоза натощак 5,6–6,9 ммоль/л или глюкоза через 2 часа после нагрузки 7,8–11,0 ммоль/л или HbA1c 5,7–6,4%);
- индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR) $>$ 2,5;
- СРБ $>$ 2 мг/л.

Эти критерии позволяют выявить более однородное состояние, чем НАЖБП, преодолев трудности и противоречия в определении употребления алкоголя в группе риска, тем самым способствуя новым патофизиологическим разработкам и облегчая клинические исследования. Однако влияние новой классификации на клиническую практику пока неизвестно [11].

## ЛАБОРАТОРНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

В биохимическом анализе крови у больных с жировым перерождением печени и стеатогепатитом выявляют незначительное повышение активности сывороточных трансаминаз (АлАТ и АсАТ), гаммаглютамилтранспепти-

дазы (ГГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и уровня билирубина. При стеатогепатите уровень аминотрансфераз колеблется от нормальных до превышающих верхние границы нормы в 1,5–5 раз. Для стеатоза печени характерно соотношение АлАТ/АсАТ в пределах меньше единицы. В случае преобладания активности АсАТ соотношение АлАТ/АсАТ не превышает 1,3, но возрастает при выраженном фиброзе или карциноме печени. Учет этого соотношения может быть полезным при проведении дифференциальной диагностики с алкогольной болезнью печени (соотношение АсАТ/АлАТ часто выше 2) и болезнью Вильсона (соотношение АлАТ/АсАТ может превышать 4,5). Было показано [23], что не всегда прослеживается связь между повышением активности АлАТ и выраженностью воспалительной реакции и фиброза печени. Так, у 37,5% пациентов с нормальным уровнем АлАТ [7, 27], с повышенной активностью АлАТ не были выявлены признаки НАСГ или выраженного фиброза при морфологическом исследовании ткани печени [7]. Не выявлена корреляция между повышением уровней печеночных ферментов и степенью стеатоза, выраженностью воспаления, сроков перехода в стеатогепатит [27]. Степень повышения активности АсАТ и АлАТ не является точным критерием оценки не только тяжести процесса, выраженностью стеатоза, но и фиброза печени. У пожилых и старых больных, страдающих жировой дегенерацией печени и имеющих сопутствующую патологию, активность аминотрансфераз не является абсолютным критерием воспаления [23]. Диагностически значимыми отклонениями, характерными для жирового перерождения печени у больных с метаболическим синдромом, является увеличение содержания ТГ 1,7 ммоль/л и более, а также снижение уровня ХС ЛПВП ниже 0,9 ммоль/л у мужчин и ниже 1,0 ммоль/л у женщин [20, 21]. Отсутствие изменений лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени (АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП) не исключает наличия воспалительно-деструктивного процесса и фиброза печени [20, 21].

Тест ФиброМакс включает пять не коррелирующих между собой биохимических показателей: $\alpha_2$-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТ и общий билирубин, которые позволяют оценить выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. На основании результатов этого теста можно дифференцировать фиброз (F1–F3) от цирроза печени (F4, 1B).

Тест ФиброМетр включает пять показателей биохимического и клинического анализов крови: $\alpha_2$-макроглобулин, ГГТП, мочевину, протромбиновый индекс (%), тромбоциты, по которым можно оценить выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции. ФиброМетр позволяет дифференцировать умеренный фиброз (F1–F2) от выраженного фиброза (F3) и цирроза печени (F4, 2A) [6].

## ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

В качестве инструментальной диагностики жировой инфильтрации печени используют: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эластометрию, компьютерную томографию (КТ) печени и биопсию печени. УЗИ имеет преимущества при диагностике жирового перерождения печени на стадии цирроза печени, особенно у пациентов, у которых отсутствуют клинические симптомы поражения печени. Ультразвуковыми признаками НАЖБП являются: диффузная гиперэхогенность паренхимы печени и неоднородность ее структуры, нечеткость и/или подчеркнутость сосудистого рисунка, дистальное затухание эхосигнала [3, 24].

Эластометрию проводят на аппарате FibroScan. Полученные результаты обследования позволяют судить об изменении эластических свойств печени на основании свойств отраженных вибрационных импульсов и их последующего компьютерного анализа. Применение эластометрии возможно у больных с жировой дегенерацией печени на всех стадиях фиброза (F0–F4). К достоинствам метода относят неинвазивность, воспроизводимость, больший, чем при биопсии (в 100–200 раз), оцениваемый объем ткани печени, быстрота и удобство применения (средняя продолжительность исследования — 5 минут), немедленный ответ, оценка эффективности терапии, возможность обследования детей. Однако интерпретация результатов эластометрии затруднена в случае избыточной массы тела (ИМТ > 35 кг/м$^2$), выраженного стеатоза печени, значительной активности АлАТ и АсАТ, то есть выше верхней границы нормальных значений в 3 раза и более.

«Золотым стандартом» диагностики и определения стадии развития НАЖБП остается пункционная биопсия печени, поскольку

основные печеночные тесты, используемые в клинической практике, неспецифичны и не всегда коррелируют с гистологическими изменениями (повреждение, воспаление, фиброз). Биопсия печени не проводится пожилым и старым людям [24, 25] и не показана в случаях, когда определяется нормальный уровень сывороточных аминотрансфераз. Морфологическое исследование позволяет определить степень активности НАСГ и стадию фиброза печени.

## ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И НАПРАВЛЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ

Исходя из современных представлений, специальная фармакотерапия показана только больным с прогрессирующим течением заболевания или высоким риском его развития. Медикаментозная терапия назначается при наличии у пациента гистологически подтвержденного НАСГ. Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению НАЖБП [11], терапию подбирают с учетом воздействия факторов риска развития заболевания. Для медикаментозной терапии НАЖБП предлагается использовать препараты для снижения массы тела, например, орлистат; препараты, повышающие чувствительность к инсулину (метформин); эссенциальные фосфолипиды; урсодезоксихолевую кислоту; адеметионин; витамин Е. Как следует из анализа клинических рекомендаций [11], антиоксиданты, антифибротические агенты (витамин Е) и пентоксифиллин не одобрены для лечения НАСГ из-за недостаточной доказательной базы. Для лечения состояний, сопутствующих НАЖБП, применяются гиполипидемические лекарственные средства, например, статины и гипотензивные препараты, такие как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента [18, 24]. Дети с жировым гепатозом лечатся и наблюдаются амбулаторно педиатром, гастроэнтерологом, эндокринологом, при этом опыт лечения жирового гепатоза у детей небольшой, терапия детально не разработана, отсутствуют единые рекомендации по лечению и диспансерному наблюдению [13], но учитывая взаимосвязь между жировым гепатозом и ожирением, детям с жировой дегенерацией печени рекомендуется нормализация массы тела, однако эффективность этого подхода оценить трудно, так как сложно добиться долгосрочной и значительной потери массы тела при ожирении.

Назначение взрослым людям лекарственных средств, повышающих чувствительность тканей к инсулину, обосновано с патогенетической точки зрения, однако не всегда оказывает выраженное и стойкое действие. Лечение и/или профилактика жирового перерождения печени [11, 20, 21, 25–27] направлено на:

- предотвращение прогрессирования болезни;
- уменьшение выраженности инсулинорезистентности;
- снижение активности сывороточных трансаминаз, мочевой кислоты, нормализации липидного спектра;
- уменьшение выраженности стеатоза печени;
- снижение массы тела;
- повышение качества жизни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная аббревиатура МАЖБП/MAFLD вместо НАЖБП наиболее точно отражает текущие представления о жировой болезни печени, ассоциированной с дисфункцией обмена веществ. Новый подход к проблеме — это шаг на пути к персонализированной медицине. Применение новой номенклатуры, объединение пациентов в группы на основании общего генотипа со сходными клиническими фенотипами может быть использовано в ближайшем будущем для клинических испытаний лекарственной терапии с таргетной направленностью и с вероятностью хорошего ответа на лечение путем выбора соответствующего препарата.

Неалкогольное жировое перерождение печени представляет проблему для современного здравоохранения из-за широкого распространения среди людей разных возрастных групп, что ассоциируется с повышенным риском развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. Ранняя диагностика жировой инфильтрации печени и определение факторов риска неблагоприятного течения этого заболевания важны при выборе адекватного метода лечения, препятствующего дальнейшему прогрессированию.

Диагноз жирового перерождения печени, являясь диагнозом исключения, предполагает наличие таких клинико-лабораторных и инструментальных показателей, как избыточная масса тела или ожирение, сахарный диабет или нарушенная толерантность к глюкозе, увеличение размеров печени, изменение сывороточных биомаркеров (АлАТ, АсАТ,

ГГТП, неблагоприятный спектр липопротеинов, повышенный уровень глюкозы и инсулина), результатов УЗИ брюшной полости и эластографии печени, соответствующих жировому перерождению.

Своевременная диагностика и лечение жировой дегенерации печени у людей разных возрастных групп способны предотвратить неблагоприятные исходы и осложнения этого заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА


1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии: Руководство по клинической лабораторной диагностике в 2-х томах. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Балукова Е.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. Поражения печени различного генеза (токсического, лекарственного, дисметаболического): от этиологической гетерогенности к единой унифицированной терапии пациентов. Медицинское обозрение: 2018; 2 (1–1): 35–40.
3. Бакулин И.Г., Сандлер Ю.Г., Винницкая Е.В. и др. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015; 12(113): 57–64.
4. Бенц Т.М., Шупик П.Л. Неалкогольная жировая болезнь печени у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением: диагностика и лечение. РМЖ. 2017; 22: 1607–12.
5. Брус Т.В., Васильев А.Г. Современное представление о неалкогольной жировой болезни печени. Russian Biomedical Research. 2020; 5(1): 18–25.
6. Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю. Ожирение как причина поражения печени и сердечно-сосудистой системы. Механизмы и управление. Русский медицинский журнал. 2018: 44–8.
7. Дуданова О.П., Белавина И.А. Повреждение паренхимы и нарушение перфузии печени в прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2014; 108(8): 41.
8. Завгородняя Н.Ю., Лукьяненко О.Ю., Ягмур В.Б. и др. Особенности течения неалкогольной болезни печени у детей в зависимости от степени стеатоза. Вопросы детской диетологии. 2016; 4: 11–6.
9. Иванен С.И., Терешина Е.В. Возрастное ожирение — наследие эволюционного прошлого. В кн.: Биохимия. 2014; 79(7): 739–52.
10. Корниенко Е.А., Власов Н.Н., Чистякова А.В. Неалкогольная жировая болезнь печени в детском возрасте. Педиатр. 2013; 4(4): 33–43. DOI: 10.17816/PED4433-43.
11. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение, рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 1(185): 4–52.
12. Новикова В.П. Жировой гепатоз в структуре метаболического синдрома у детей. Профилактическая и клиническая медицина. 2010; 3–4: 33–41.
13. Новикова В.П., Усыченко Е.А., Гурьева В.А. Состояние гепатобилиарной системы у детей с ожирением и хроническим гастродуоденитом. В кн.: Материалы IV региональной научно-практической конференции «Воронцовские чтения», СПб.; 2011: 59–60.
14. Павлов Ч.С., Золотаревский В.Б., Ивашкин В.Т. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологические исследования ее ткани. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007; 1: 90–5.
15. Полунина Т.Е. Жировая инфильтрация печени. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2014; 3: 32–40.
16. Савельев В.С., Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром. Руководство для врачей. 3-е изд.; доп. и перераб. М.: МАКС Пресс; 2010: 660.
17. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Бельгов А.Ю., Чернова Л.А. Ожирение у подростков. СПб.: ЭЛБИ; 2003.
18. Тихомирова А.С., Байкова И.Е., Гогова Л.М. и др. Подходы к терапии неалкогольной жировой болезни печени. РМЖ. 2017; 10: 738–44.
19. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Горбачева И.А. и др. Двигательная функция кишечника у пациентов с метаболическим синдромом. University Therapeutic Journal. 2020; 2(2): 25–31.
20. Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Горбачева И.А. и др. Гастроэнтерологические проявления метаболического синдрома. В кн.: Бабенко А.Ю., Балукова Е.В., Барышникова Н.В. и др. Метаболический синдром. СПб.; 2020: 281–19.
21. Фоминых Ю.А., Успенский Ю.П., Соусова Я.В., Гулунов З.Х. Коморбидность при метаболическом синдроме: решенные и нерешенные вопросы. University Therapeutic Journal. 2019; 1(1): 84–101.
22. Хорошинина Л.П. Жировое перерождение печени и ишемическая болезнь сердца. Гериатрические аспекты. М.: Концепт Дизайн; 2014: 346.
23. Хорошинина Л.П., Турьева Л.В. Жировое перерождение печени и развитие атеросклероза у людей пожилого и старческого возраста. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015: 82–6.
24. Хорошинина Л.П., Турьева Л.В. Некоторые особенности жировой дегенерации печени у пожилых и старых людей с ишемической болезнью сердца. Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга. СПб.: 2012.
25. Хорошинина Л.П., Турьева Л.В., Радченко В.Г. и др. Стеатоз печени, липидный спектр и уровень

мочевой кислоты у людей старших возрастных групп с ишемической болезнью сердца. Клиническая геронтология. 2010; 16(11–12): 28–32.
26. Хорошинина Л.П., Турьева Л.В., Радченко В.Г., Буйнов Л.Г. Особенности липидного спектра у больных пожилого и старческого возраста с ИБС и жировым перерождением печени. Клиническая геронтология. 2014; 20(5–6): 9–14.
27. Хорошинина Л.П. Жировое перерождение печени и ишемическая болезнь сердца. Гериатрические аспекты. М.: Концепт Дизайн; 2014: 10–29.
28. Day C., James O. Steatohepatitis: a tale of two 'hits' Gastroenterology. 1998; 114(4): 764.
29. Kleiner D., Brunt E., Van Natta M. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005; 41(6): 13–21.

## REFERENCES

1. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii: Rukovodstvo po klinicheskoj laboratornoj diagnostike v 2-h tomah [Medical Laboratory Technologies: A Guide to Clinical laboratory diagnostics in 2 volumes]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian).
2. Balukova E.V., Uspenskij Yu.P., Fominyh Yu.A. Porazhenia pecheni razlichnogo geneza (toksicheskogo, lekarstvennogo, dismetabolicheskogo): ot etiologicheskoi geterogennosti k edinoi unificirovannoi terapii pacientov. [Liver diseases of various genesis (toxic, drug-induced, dysmetabolic]: from etiological heterogenicity to a single unified therapy of patients.). Russkii Medicinskii Zhurnal «Medicinskoe obozrenie». 2018; 2(1–1): 35–40. (in Russian).
3. Bakulin I.G., Sandler Yu.G., Vinnickaya E.V. et al. Ocenka steatoza pecheni s pomoshch'yu neinvazivnogo metoda: mif ili real'nost'? [Non-invasive assessment of liver steatosis: mith or realty**?**] Doktor.Ru. Gastroenterologiya. 2015; 12(113): 57–64. (in Russian).
4. Benc T.M., Shupik P.L. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni u bol'nyh saharnym diabetom 2 tipa i ozhireniem: diagnostika i lechenie. [Nonalcoholic fatty liver disease in groups of patients with type 2 diabetes and adiposity: diagnosticity and therapy]. RMZH; 2017; 22: 1607–12. (in Russian).
5. Brus T.V., Vasil'ev A.G. Sovremennoe predstavlenie o nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni [Modern understanding of non-alcoholic fatty liver disease]. Russian Biomedical Research. 2020; 5(1): 18–25 (in Russian).
6. Demidova T.Yu., Grickevich E.Yu. Ozhirenie kak prichina porazheniya pecheni i serdechno-sosudistoj sistemy. Mekhanizmy i upravlenie. [Adiposity as a cause of liver injure and cardiovascular system. Mechanisms and control]. Russkij medicinskij zhurnal. 2018: 44–8. (in Russian).
7. Dudanova O.P., Belavina I.A. Povrezhdenie parenhimy i narushenie perfuzii pecheni v progressirovanii nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni. [Parenhyma injury and liver perfusion defect in advance of nonalcoholic fatty liver disease]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2014; 108(8): 41. (in Russian).
8. Zavgorodnyaya N.Yu., Luk'yanenko O.Yu., Yagmur V.B. et al. Osobennosti techeniya nealkogol'noj bolezni pecheni u detej v zavisimosti ot stepeni steatoza. [Particularities of course of the nonalcoholic fatty liver disease]. Voprosy detskoj dietologii. 2016; 4: 11–16. (in Russian).
9. Ivanen S.I., Tereshina E.V. Vozrastnoe ozhirenie — nasledie evolyucionnogo proshlogo. [Age-dependent adiposity — the heritage of evolutionary past]. Biohimiya. 2014; 79(7): 739–52. (in Russian).
10. Kornienko E.A., Vlasov N.N., Chistyakova A.V. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni v detskom vozraste [Non-alcoholic fatty liver disease in childhood]. Pediatr. 2013; 4(4): 33–43. DOI: 10.17816/PED4433-43. (in Russian).
11. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V. i dr. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni u vzroslyh: klinika, diagnostika, lechenie. [Adult nonalcoholic fatty liver disease: clinical picture, diagnosticity, therapy]. Rekomendacii dlya terapevtov; tret'ya versiya; Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2021; 1(185): 4–52. (in Russian).
12. Novikova V.P. Zhirovoj gepatoz v strukture metabolicheskogo sindroma u detej. [Fatty hepatosis in the structure of metabolic syndrome in children]. Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina. 2010; 3–4: 33–41. (in Russian).
13. Novikova V.P., Usychenko E.A., Gur'eva V.A. Sostojanie gepatobiliarnoj sistemy u detej s ozhireniem i hronicheskim gastroduodenitom (HGD). [The state of the hepatobiliary system in children with obesity and chronic gastroduodenitis]. In: Materialy IV regional'noj nauchno-prakticheskoj konferencii «Voroncovskie chtenija». Sankt-Peterburg; 2011: 59–60. (in Russian).
14. Pavlov Ch.S., Zolotarevskii V.B., Ivashkin V.T. Struktura khronicheskikh zabolevanii pecheni po dannym biopsii i morfologicheskie issledovaniia ee tkani. [Structure of chronic liver diseases according to biopsy and morphology tissue research results]. Rossiiskii zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii. 2007; 1: 90–5. (in Russian).
15. Polunina T.E. Zhirovaya infil'traciya pecheni. [Fatty liver infiltration]. Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya. 2014; 3: 32–40. (in Russian).
16. Savelev V.S., Petukhov V.A. Lipidnyi distress-sindrom: rukovodstvo dlia vrachei. [Lipid distress syn-

drome: clinical recommendarions]. 3-e izd. Moskva: MAKS Press Publ.; 2010: 660. (in Russian).
17. Stroev Yu.I., Churilov L.P., Bel'gov A.Yu., Chernova L.A. Ozhirenie u podrostkov. [Obesity in adolescents]. Sankt-Peterburg: Medkniga"ELBI" Publ.; 2003. (in Russian).
18. Tihomirova A.S., Bajkova I.E., Gogova L.M. i dr. Podhody k terapii nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni. [Nonalcoholic liver disease therapy methods]. RMZH Publ.; 2017; 10: 738–44. (in Russian).
19. Uspenskij Yu.P., Fominyh Yu.A., Gorbacheva I. i dr. Dvigatelnaia funkcia kishechnika u pacientov s metabolicheskim sindromom. [Bowel motility function in patients with metabolic syndrome)]. University Therapeutic Journal. 2020; 2(2): 25–31. (in Russian).
20. Uspenskij Yu.P., Fominyh Yu.A., Gorbacheva I. i dr. Gastroenterologicheskie proyavleniya metabolicheskogo sindroma. [Gastroenterological manifestations of metabolic syndrome]. Metabolicheskij sindrom. Sankt-Peterburgskij gosudarstvennyj pediatricheskij medicinskij universitet Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Sankt-Peterburg; 2020: 281–319. (in Russian).
21. Fominyh Yu.A., Uspenskij Yu.P., Sousova Ya.V., Gulunov Z.H. Komorbidnost' pri metabolicheskom sindrome: reshennie i nereshennie voprosi. University Therapeutic Journal. 2019; 1(1): 84–101. (in Russian).
22. Horoshinina L.P. Zhirovoe pererozhdenie pecheni i ishemicheskaya bolezn' serdca. Geriatricheskie aspekty. [Fatty liver disease and coronary heart disease. Geriatric aspects]. Moskva: Koncept Dizajn; 2014: 346. (in Russian).
23. Horoshinina L.P., Tur'eva L.V. Zhirovoe pererozhdenie pecheni i razvitie ateroskleroza u lyudej pozhilogo i starcheskogo vozrasta. [Fatty liver disease and progression of atherosclerosis in elderly and old groups of people]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2015. (in Russian).
24. Horoshinina L.P. Nekotorye osobennosti zhirovoj degeneracii pecheni u pozhilyh i staryh lyudej s ishemicheskoj bolezn'yu serdca. [Some particularities of fatty liver disease in the elderly and groups of elderly people with coronary heart disease]. Komitet po zdravoohraneniyu Pravitel'stva Sankt-Peterburga. Sankt-Peterburg; 2012: 42. (in Russian).
25. Horoshinina L.P., Tur'eva L.V., Radchenko V.G. i dr. Steatoz pecheni, lipidnyj spektr i uroven' mochevoj kisloty u lyudej starshih vozrastnyh grupp s ishemicheskoj bolezn'yu serdca [Liver steatosis, lipid spectrum and uric acid level in elderly groups of people with coronary heart disease]. Klinicheskaya gerontologiya. 2010; 16(11–12): 28–32. (in Russian).
26. Horoshinina L.P., Tur'eva L.V., Radchenko V.G., Bujnov L.G. Osobennosti lipidnogo spektra u bol'nyh pozhilogo i starcheskogo vozrasta s IBS i zhirovym pererozhdeniem pecheni. [Particularities of lipid spectrum in elderly and groups of old patients with coronary heart disease and fatty liver disease]. Klinicheskaya gerontologiya. 2020: 496. (in Russian).
27. Horoshinina L.P. Zhirovoe pererozhdenie pecheni i ishemicheskaya bolezn' serdca. [Fatty liver disease and coronary heart disease]. Geriatricheskie aspekty. Moskva: Koncept Dizajn; 2014: 10–29. (in Russian).
28. Day C., James O. Steatohepatitis: a tale of two 'hits' Gastroenterology. 1998; 114(4): 764.
29. Kleiner D., Brunt E., Van Natta M. et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2005; 41(6): 13–21.