



Риск возникновения гепатоцеллюлярной карциномы печени у пациентов при неалкогольной жировой болезни печени: особенности профилактики и лечения

Хакуашева И. А., Уметов М. А., Желетежева Л. А., Тхамоков А. М.

ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова». 360004, Российская Федерация, Кабардино-Балкарская республика, г. Нальчик, ул. Чернышевского, 173

Для цитирования: Хакуашева И. А., Уметов М. А., Желетежева Л. А., Тхамоков А. М. Риск возникновения гепатоцеллюлярной карциномы печени у пациентов при неалкогольной жировой болезни печени: особенности профилактики и лечения. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 284–289. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-284-289

✉ Для переписки:

Хакуашева

Инара Аслановна

inara2333@yandex.ru

Хакуашева Инара Аслановна, ассистент кафедры факультетской терапии медицинского факультета

Уметов Мурат Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии медицинского факультета

Желетежева Лиана Аниуаровна, студентка 5 курса института стоматологии и челюстно-лицевой хирургии

Тхамоков Азамат Мусаевич, студент 6 курса медицинского факультета

Резюме

Актуальность. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является мультидисциплинарной проблемой и занимает значительное место в числе хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Основными причинами смерти от данной нозологии являются сердечно-сосудистая патология и новообразования.

В данной статье рассматриваются основные проблемы недооценки диагностики у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска НАЖБП. В том числе уделено внимание рискам развития гепатоцеллюлярной карциномы без предшествующего цирроза.

Целью исследования было описать типичный портрет пациента с очень высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) с НАЖБП и особенностям профилактики гепатоцеллюлярной карциномы (ГК) у данной категории пациентов.

Материалы исследования. Представлена история болезни пациента с артериальной гипертензией 3 стадии, стенокардией II функционального класса (ФК), постинфарктным кардиосклерозом в сочетании с НАЖБП в стадии стеатоза печени, ожирением 1 степени и нарушением толерантности к углеводам.

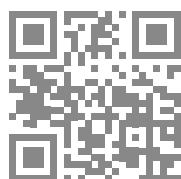
Результаты. На фоне скорректированной гипотензивной терапии нормализовалось АД, ЧСС. Уровень трансаминаз приблизился к референсным значениям, наблюдалась тенденция к снижению общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов. По данным объемной сфигмографии сосудистый возраст стал приближаться к паспортному, индекс аугментации стал в пределах отрицательных значений, лодыжечно-плечевой индекс без изменений, наблюдалось увеличение показателя функции эндотелия.

Заключение. Клинический случай демонстрирует пример успешного лечения НАЖБП и дислипидемии у пациента очень высокого ССР. С учетом этого необходимо своевременно применять препараты, воздействующие непосредственно на этапы формирования и прогрессирования НАЖБП, которые должны активно назначаться для профилактики ГК.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, стеатоз, гепатоцеллюлярная карцинома

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: CUCVGA





The risk of hepatocellular carcinoma of the liver in non-alcoholic fatty liver disease: features of prevention and treatment

I. A. Khakuasheva, M. A. Umetov, L. A. Zheletezheva, A. M. Tkhamokov

Kabardino-Balkarian State University. HM. Berbekov, 360004, Russian Federation, Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, Chernyshevsky st., 173.

For citation: I. A. Khakuasheva, M. A. Umetov, L. A. Zheletezheva, A. M. Tkhamokov The risk of hepatocellular carcinoma of the liver in non-alcoholic fatty liver disease: features of prevention and treatment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9): 284–289. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-284-289

✉ *Corresponding author:*

Inara A.

Khakuasheva

inara2333@yandex.ru

Inara A. Khakuasheva, assistant of the department of faculty therapy of the medical faculty; *ORCID: 0000–0003–2621–0068*
Murat A. Umetov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department; *ORCID: 0000–0001–6575–3159*
Azamat M. Tkhamokov, 6th year student of the Medical Faculty

Summary

Relevance. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a multidisciplinary problem and occupies a significant place among chronic non-communicable diseases (CNCDs). The main causes of death from this nosology are cardiovascular pathology and neoplasms.

This article discusses the main problems of underestimation of diagnosis in patients with high cardiovascular risk of NAFLD. In particular, attention is paid to the risks of developing hepatocellular carcinoma without previous cirrhosis.

The aim of the study was to describe a typical portrait of a patient with a very high cardiovascular risk (CVR) with NAFLD and the features of the prevention of hepatocellular carcinoma (HC) in this category of patients.

Research materials. The case history of a patient with stage 3 arterial hypertension, functional class II (FC) angina pectoris, postinfarction cardiosclerosis in combination with NAFLD in the stage of liver steatosis, stage 1 obesity, and impaired carbohydrate tolerance is presented.

Results. Against the background of corrected antihypertensive therapy, blood pressure and heart rate returned to normal. The level of transaminases approached the reference values, there was a tendency to reduce total cholesterol, low density lipoproteins, triglycerides. According to volumetric sphygmography, vascular age began to approach the passport age, the augmentation index became within negative values, the ankle-brachial index remained unchanged, and an increase in endothelial function was observed.

Conclusion. This clinical case provides an example of successful treatment of NAFLD and dyslipidaemia in a patient with very high CV risk. With this in mind, it is necessary to timely use drugs that directly affect the stages of the formation and progression of NAFLD, which should be actively prescribed for the prevention of GC.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, arterial hypertension, coronary heart disease, steatosis, hepatocellular carcinoma

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает значительное место в числе хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и является самой распространенной болезнью печени, на долю которой приходится 25,24%. Существует предположение, что частота встречаемости неалкогольного стеатогепатита в течение следующих 10 лет возрастет до 56% [1]. Согласно крупному популяционному исследованию DIREG 1 и DIREG 2 НАЖБП в российской популяции встречается у 37,3% человек [2]. Рост заболеваемости тесно

связан с ростом ожирения у взрослых в развивающихся странах. Принято выделять метаболические нарушения и заболевания, которые тесно связаны с НАЖБП. Среди них дислипидемия (2-го типа по Фредриксону) 69,16%, ожирение 51,34%, метаболический синдром 42,54%, артериальная гипертензия (АГ) 39,34% и сахарный диабет (СД) 22,51% [3]. На сегодняшний день хорошо изучена тесная связь между НАЖБП и риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа [4]. При этом важно помнить, что НАЖБП может

стать пусковым механизмом в развитии цирроза и рака печени. Это связано с течением основного заболевания преодолевающего путь от стеатоза, стеатогепатита, цирроза до гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [5].

НАЖБП является независимым прогностическим фактором высокого сердечно-сосудистого риска и ГЦК [6]. В одном из эпидемиологических исследований, проводившихся в США было продемонстрировано, что причиной ГЦК был хронический гепатит С – в 54,9%, хронический гепатит – в 9,5%, алкогольная болезнь печени – в 6,4%, с НАЖБП – в 14,1% [7]. Особую обеспокоенность вызывает тот факт, что ГЦК выявляется на поздних стадиях. В первую очередь это связано с тем, что скрининг на ГЦК практически не проводится, если отсутствуют признаки цирроза печени (ЦП) [8].

На сегодняшний день не установлен точный патогенез развития ГЦК на фоне НАЖБП. В основном имеет значение, развивающееся хроническое системное воспаление при метаболическом синдроме (МС) и гиперинсулинемии, а также клеточный механизм и генетический полиморфизм. [9]. В проспективном исследовании, где сравнивали клинко-рентгенологическую картину

нецирротического и цирротического ГЦК и сопоставляли с гистопатологической степенью опухолю. Было отмечено, что причиной большинства ГЦК без ЦП являлся МС. Эти данные согласуются с тем, что около 20% случаев ГЦК печени развиваются без предшествующего ЦП. На фоне МС развивается гиперинсулинемия, которая приводит к эктопическому отложению жира в паренхиме печени. Также наблюдается увеличение выработки фактора роста инсулина-1 (IGF-1), что в дальнейшем активирует пролиферативные и антиапоптотические эффекты. IGF-1 приводит к пролиферации раковых клеток за счет повышенной продукции фактора роста эндотелия сосудов [10,11]. При этом, в исследовании акцент был сделан на необходимости разработки рекомендаций по раннему выявлению ГЦК.

При НАЖБП наблюдается повышенная выработка желчных кислот (ЖК) по сравнению со здоровыми людьми. Первичные ЖК увеличивают проницаемость стенки кишки и проникновению бактериального липополисахарида в печень, что приводит к прогрессированию стадии НАЖБП [12]. У пациентов с избыточной массой тела риск развития ГЦК увеличивается в 1,5–4 раза. При этом риск зависит от степени ожирения [13].

Клинический случай

Пациент С., 54 лет обратился с жалобами на одышку и сжимающие боли в области сердца при выходе на холодный воздух и ходьбе на расстояние до 500 м, повышение АД максимально до 200/100 мм рт. ст., тяжесть в затылочной области, а также ноющие боли и тяжесть в правом подреберье после приема жареной, жирной пищи.

Из анамнеза заболевания известно, что в 2014 году во время интенсивной физической нагрузки отметил появление сжимающих болей в области сердца. Бригадой скорой медицинской помощи пациент госпитализирован в Кардиологический диспансер, где состояние было расценено как инфаркт миокарда. Проведена коронароангиография (КАГ), по результатам которой выявили окклюзию коронарной артерии (со слов больного, медицинская документация не представлена). В стационаре подобрана терапия (название препаратов не помнит), которую больной принимал нерегулярно. На этом фоне сохранялись приступы сжимающих болей при выходе на холод, сопровождающиеся одышкой и страхом смерти. По этому поводу не обследовался, коррекция терапии не производилась. В дальнейшем на

фоне улучшения самочувствия самостоятельно прекратил прием препаратов. В июле 2020 года, во время стационарного лечения в гастроэнтерологическом отделении по поводу хронического панкреатита регистрировались стабильно высокие значения АД максимально до 200/100 мм рт. ст. Ранее пациент артериальное давление АД не контролировал, антигипертензивные препараты не принимал. В связи с чем был направлен на прием к кардиологу.

При объективном осмотре состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски. Периферических отеков нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. ИМТ= 34 кг/м². В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. ЧДД 18 в мин. Тоны сердца ритмичны, ясные. ЧСС 78 в мин, АД 170/90 мм рт. ст. Язык влажный. Живот увеличен в объеме за счет подкожно-жировой клетчатки, мягкий, безболезненный. Печень на 1,0 см ниже края реберной дуги, селезенка не увеличена. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Щитовидная железа при пальпации не увеличена.

Результаты лабораторных исследований

Общий анализ крови и мочи без отклонения от нормы. В биохимическом анализе крови обращало внимание повышение уровня глюкозы до 6,2 ммоль/л (при норме 4,1–5,9 ммоль/л), АЛТ до 45 ед/л, АСТ до 56 ед/л, общего холестерина до 6,5 ммоль/л, ЛППН до 4,0 ммоль/л, триглицериды до 3,2 ммоль/л.

HBs Ag, HCV, реакция Вассермана отрицательны, антитела к ВИЧ не выявлены.

Результаты инструментальных исследований

На электрокардиограмме (ЭКГ) ритм синусовый, ЧСС 78/мин, нормальное расположение ЭОС.

При эхокардиографии (ЭхоКГ) гипертрофия стенок левого желудочка (толщина межжелудочковой

перегородки и задней стенки ЛЖ 1,2–1,3) с нарушением его диастолической функции уплотнение стенок аорты и створок аортального клапана; сохранная фракция выброса 59%,

При суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру зарегистрировано 672 желудочковых полиморфных экстрасистол, а также 12 эпизодов бигеминии. При физической активности с ЧСС более 100 уд/мин наблюдалась горизонтальная депрессия сегмента ST до -0.2 мВ с желудочковой бигеминией.

С учетом характера болей в области сердца, имеющих факторов риска и перенесенного инфаркта миокарда пациенту проведена нагрузочная проба. При выполнении тредмил-теста зарегистрирована депрессия сегмента ST- до 2 мм в отведениях с V3 по V6.

В связи с этим пациенту проведена коронароангиография (КАГ), где выявлен 70% стеноз терминального отдела ствола левой коронарной артерии, окклюзия проксимального отдела огибающей артерии, 50% стеноз в среднем и дистальном сегментах передней межжелудочковой коронарной артерии (ПМЖА), 50% стеноз устья интермедиарной артерии, 30% стеноз проксимального сегмента правой коронарной артерии (ПКА), 20% стеноз проксимального отдела задней межжелудочковой артерии (ЗМЖА), 20% стеноз проксимального отдела заднебоковой артерии. Пациент был консультирован кардиохирургом, где было рекомендовано проведение коронарного шунтирования (КШ) в плановом порядке.

При суточном мониторинге АД отмечается повышение показателей среднего систолического артериального давления (САД) в дневное время. Повышение скорости утреннего подъема САД и диастолического (ДАД), повышение величины утреннего подъема САД.

По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) печень увеличена за счет обеих долей (левая доля толщиной 12,3 см, правая – 13,0 см), жировая инфильтрация печени, паренхима гиперэхогенная, дисформия желчного пузыря, диффузные изменения поджелудочной железы. Несмотря на то, что обнаруженный на УЗИ стеатоз является случайной находкой, он может способствовать развитию и более тяжелому течению атеросклероза [14].

При ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) артерий нижних конечностей наблюдалась картина стенозирующего атеросклероза магистральных артерий нижних конечностей без признаков гемодинамически значимых препятствий кровотоку.

При УЗДГ сосудов головного мозга стенозирующего атеросклероза экстракраниальных отделов

брахиоцефальных артерий (БЦА) без признаков гемодинамически значимых препятствий кровотоку.

Пациенту была выполнена объемная сфигмография, где сосудистый возраст составил 68 лет (паспортный 54 лет). Определялись признаки повышения сосудистой жесткости (увеличение индекса аугментации до 24%, скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) до 12 м/с). Также было обнаружено снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) до 0,83, что свидетельствует о наличии поражения артерий нижних конечностей. Проводилась оценка показателя функции эндотелия (ПФЭ), которая составила -23% , что указывает на наличие выраженной эндотелиальной дисфункции. Полученные данные согласуются с данными, полученными группой итальянских ученых, где была показана связь эндотелиальной дисфункции (ЭД) и НАЖБП, где пациенты с НАЖБП имели значительное снижение эндотелий-зависимой вазодилатации по сравнению с контрольной группой. ЭД тесно связана с гистологической тяжестью НАЖБП [14].

В связи с увеличением уровня глюкозы, пациент был консультирован эндокринологом. Был проведен глюкозотолерантный тест без отклонений от нормы, гликированный гемоглобин составил 5,0%. При этом уровень инсулина превышал 1 норму. Состояние было расценено, как нарушение толерантности к углеводам.

В результате проведения дополнительных методов обследования был выставлен диагноз: ИБС: стенокардия ИФК. Постинфарктный кардиосклероз. Атеросклероз аорты, коронарных артерий (окклюзия проксимального отдела огибающей артерии, 70% стеноз терминального отдела ствола левой коронарной артерии, 50% стеноз в среднем и дистальном сегментах ПМЖА, 60% стеноз устья интермедиарной артерии, 20% стеноз проксимального сегмента ПКА, 30% стеноз проксимального отдела ЗМЖА, 20% стеноз проксимального отдела заднебоковой артерии), церебральных артерий и артерий нижних конечностей. Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени повышения АД, риск 4. Нарушение ритма и проводимости сердца: желудочковая экстрасистолия. Хронический паренхиматозный панкреатит вне обострения. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз печени. Ожирение I ст. Нарушение толерантности к углеводам.

Пациенту проводилась следующая терапия:

Фосфоглиг УРСО 35 мг + 250 мг по 1 капсуле 3 раза в сутки, Конкор 2,5 мг/сутки, Индапамид 1,5 мг/сутки, Диротон 40 мг/сутки, Кардиомагнил 75 мг/сутки, Амлодипин 5 мг/сутки, Липримар 20 мг на ночь, Метформин 1000 мг/сутки.

Обсуждение

Поводом для обращения пациента послужили приступы сжимающих болей при выходе на холод, сопровождающиеся одышкой, высокие значения АД максимумом до 200/100 мм рт. ст., чувство тяжести в затылочной области. На фоне скорректированной гипотензивной терапии состояние пациента

улучшилось, нормализовалось АД, ЧСС в пределах нормальных значений. Учитывая, типичные боли в области сердца, факторы риска и перенесенный инфаркт миокарда пациенту проведена нагрузочная проба, где была зарегистрирована депрессия сегмента ST- до 2 мм в отведениях с V3

по V6. Пациенту была выполнена КАГ, где было выявлено многососудистое поражение коронарных артерий, которое требует проведение КШ в плановом порядке.

В ходе обследования было выявлено повышение уровня трансаминаз, при этом маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, анти-HCV) отрицательные. Повышение индекса массы тела до 34 кг/м² (ожирение I степени), инсулинорезистентность, дислипидемия, УЗИ-признаки жировой инфильтрации печени. Полученные данные свидетельствовали в пользу стеатоза в рамках НАЖБП. В связи с этим пациенту был назначен комбинированный препарат Фосфоглив УРСО по 1 капсуле 3 раза в день. Была назначена гипохолестериновая низкокалорийная диета и умеренная физическая нагрузка.

При контрольном биохимическом анализе через 3 месяца от начала приема уровень трансаминаз приблизился к референсным значениям, наблюдалась тенденция к снижению ЛПНП до 2,0 ммоль/л, общего холестерина до 4,5 ммоль/л, триглицеридов до 2,0 ммоль/л. По данным объемной сфигмографии сосудистый возраст стал приближаться к паспортному и составил 57 лет. СРПВ 9,0 м/с, индекс аугментации стал в пределах отрицательных значений –18%, ЛПИ без изменений, ПФЭ составил 9%.

Согласно современным российским клиническим рекомендациям для предотвращения развития ГЦК и сердечно-сосудистых событий необходимо придерживаться следующих направлений, включающих ранний скрининг на НАЖБП из группы риска, своевременную постановку диагноза и назначение препаратов, воздействующих не только на состояние гепатоцитов, но и на патогенез осложнений. Основной целью терапии является воздействие на уменьшение стеатоза. Это в первую очередь необходимо для предотвращения прогрессирования заболевания до последующих стадий НАЖБП. Особая роль принадлежит изменению образа жизни, которая на 40% способна снизить риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений. Основные принципы лечения построены

на снижении массы тела (диета и физические нагрузки), отмене гепатотоксичных препаратов, коррекции метаболических нарушений (коррекция нарушений обмена липидного и углеводного обмена, прием гипотензивных препаратов), а также лечении окислительного стресса [15].

В качестве коррекции инсулинорезистентности был назначен препарат, повышающий чувствительность клеточных рецепторов к инсулину (метформин 1000 мг/сут). Согласно литературным данным метформин способен снизить активность трансаминаз, инсулинорезистентности, а также привести к снижению веса у 19% пациентов с НАЖБП [16].

Гиполипидемическая терапия проводилась аторвастатином в дозе 20 мг/сут. Применение статинов при НАЖБП необходимо проводить в сочетании с гепатопротекторами. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – гепатопротекторное средство, которое может использоваться при всех формах НАЖБП у коморбидных пациентов, начиная со стадии стеатоза. В международном мультицентровом исследовании «УСПЕХ» было продемонстрировано, что УДХК в дозе 15 мг/кг массы тела/сутки в течение 24-х недель у пациентов с НАЖБП уменьшало активность воспаления в печени, выраженность стеатоза, улучшала липидный обмен и обладала антиатерогенным действием. У женщин достоверно снизился показатель толщины интимы-медиа каротидных артерий толщина комплекса интимы-медиа (ТКИМ) и тем самым десятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений по калькулятору ASCVD 2013 [17].

Глицирризиновая кислота (ГК) также обладает гепатопротекторными свойствами. В немногочисленных исследованиях было продемонстрировано достоверное уменьшение показателей синдрома цитолиза. Важно отметить, что достоверную разницу в уровнях повышения липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и снижения коэффициента атерогенности в группе больных, получавших комбинацию УДХК и ГК. Именно с этой целью был назначен комбинированный препарат Фосфоглив УРСО [18].

Заключение

Таким образом, представленный клинический случай демонстрирует пример успешного лечения НАЖБП на стадии стеатоза и дислипидемии у пациента очень высокого сердечно-сосудистого риска. С учетом этого необходимо применять препараты, воздействующие непосредственно как на этапы формирования НАЖБП, так и благотворно влияющие на другие патогенетические составляющие НАЖБП и ССЗ.

Литература | References

- Huang D. Q., El-Serag H. B., Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021; 18: 223–238.
- Ivashkin V. T., Drapkina O. M., Maev I. V., et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in outpatients in the Russian Federation: results of the DIREG 2 study. *RJGK*. 2015; 6:31–41. (in Russ.)
Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *РЖГК*. 2015;6:31–41.
- Younossi Z. M., Koenig A. B., Abdelatif D., et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Metalytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73–84. doi: 10.1002/hep.28431. Epub 2016 Feb 22. PMID: 26707365.
- Lonardo A., Nascimbeni F., Mantovani A., et al. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH:

- Cause or consequence? *J Hepatol.* 2018;68(2):335–52. doi: 10.1016/j.jhep.2017.09.021
5. Lee D. H., Lee J. M. Primary malignant tumours in the non-cirrhotic liver. *Eur J Radiol.* 2017;95:349–361.
6. Kapil S., Duseja A., Sharma B. K., et al. Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(1):213–221. doi:10.1111/jgh.13058
7. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics. 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30. doi:10.3322/caac.21442
8. Younossi Z. M., Henry L. Economic and Quality-of-Life Implications of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Pharmacoeconomics.* 2015;33(12):1245–1253. doi:10.1007/s40273-015-0316-5
9. Rahman R., Hammoud G. M., Almashhrawi A. A., et al. Primary hepatocellular carcinoma and metabolic syndrome: An update. *World J Gastrointest Oncol.* 2013;5(9):186–194. doi:10.4251/wjgo.v5.i9.186
10. Tomimaru Y., Koga H., Yano H., et al. Upregulation of T-cell factor-4 isoform-responsive target genes in hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2013;33(7):1100–1112. doi:10.1111/liv.12188
11. Schütte K., Schulz C., Poranzke J., et al. Characterization and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in the non-cirrhotic liver. *BMC Gastroenterol.* 2014;14:117.
12. Hofmann A. F. Biliary secretion and excretion in health and disease: current concepts. *Ann Hepatol.* 2007;6(1):15–27.
13. Omata M., Cheng A. L., Kokudo N., et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int.* 2017;11(4):317–370. doi:10.1007/s12072-017-9799-9
14. Drapkina O. M., Bueverova E. L., Ivashkin V. T. Atherogenic dyslipidemia and the liver. *Atherosclerosis and Dyslipidemia.* 2010;1:25–31. (in Russ.)
Драпкина О. М., Буеверова Е. Л., Ивашкин В. Т. Атерогенная дислипидемия и печень. *Атеросклероз и Дислипидемия.* 2010; 1: 25–31
15. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists, third version. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2021;185(1): 4–52. (in Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021;185(1): 4–52. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
16. Vos M. B., Abrams S. H., Barlow S. E., et al. NASPGHAN Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children: Recommendations from the Expert Committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(2):319–334. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482
17. Mayevskaya M. V., Nadinskaia M. Yu., Lunkov V. D., et al. An Effect of Ursodeoxycholic Acid on Inflammation, Steatosis and Liver Fibrosis and Atherogenesis Factors in Patients with Non Alcoholic Fatty Liver Disease: Results of the USPEH Study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019; 29(6):22–29. (In Russ.) doi:10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29
Маевская М. В., Надинская М. Ю., Лунков В. Д., и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(6):22–9
18. Nikitin I. G., Volnukhin A. V. Cholelithiasis: epidemiological data, key aspects of the pathogenesis and comorbidity, relevant therapeutic targets. *Russian Medical Inquiry.* 2020;4(5):290–296. (in Russ.) doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-5-290-296
Никитин И. Г., Волнухин А. В. Желчнокаменная болезнь: эпидемиологические данные, ключевые аспекты патогенеза и коморбидности, актуальные терапевтические мишени. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2020;4(5):290–296. doi:10.32364/2587-6821-2020-4-5-290-296.