



Фиброз печени у коморбидного больного с метаболически-ассоциированной (неалкогольной) жировой болезнью печени (МАЗБП- НАЖБП) и сердечно-сосудистыми заболеваниями

Сыровенко М. И., Кролевец Т. С., Ливзан М. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Россия, 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.)

Для цитирования: Сыровенко М. И., Кролевец Т. С., Ливзан М. А. Фиброз печени у коморбидного больного с метаболически-ассоциированной (неалкогольной) жировой болезнью печени (МАЗБП- НАЖБП) и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;212(4): 133–139. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-133-139

✉ Для переписки:

Сыровенко

Мария Ильинична

mariapli@yandex.ru

Сыровенко Мария Ильинична, врач-гастроэнтеролог, аспирант кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии
Кролевец Татьяна Сергеевна, врач-гастроэнтеролог, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии
Ливзан Мария Анатольевна, врач-гастроэнтеролог, член-корреспондент РАН, главный внештатный терапевт по СФО, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор

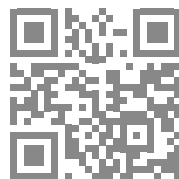
Резюме

Цель настоящего обзора — систематизировать имеющиеся данные о коморбидном течении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и сердечно-сосудистых заболеваний с оценкой роли фиброза печени в прогнозе для пациента.

Обсуждение: представлены критерии диагностики метаболически-ассоциированной болезни печени (МАЗБП) в сравнении с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Приведены результаты исследований, демонстрирующих тесную связь НАЖБП и МАЗБП с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Определен основополагающий фактор, увеличивающий сердечно-сосудистый риск пациентов с НАЖБП и МАЗБП — фиброз печени. Обсуждены инвазивные и неинвазивные методы диагностики фиброза печени при НАЖБП. Представлены доказательства целесообразности и безопасности применения статинов при данной патологии.

Заключение: учитывая пандемический рост НАЖБП и его связь с кардиоваскулярным риском, вопрос о том, как правильно курировать пациентов с коморбидным течением сердечно-сосудистых заболеваниями и НАЖБП, чтобы уменьшить риски, является своевременным и весьма актуальным. Одним из главных прогностических факторов риска неблагоприятного исхода у этой категории пациентов является фиброз печени. Липидснижающая терапия представляется наиболее оптимальной и безопасной стратегией лечения данных пациентов.

EDN: YIUCJ



Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, сердечно-сосудистые заболевания, фиброз, статины

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования: Работа подготовлена в рамках гранта Российского научного фонда № 22–75–00014 (соглашение № 22–75–00014 от 27 июля 2022 года), <https://rscf.ru/project/22-75-00014/>.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-212-4-133-139>

Liver fibrosis in a comorbid patient with metabolic-associated (non-alcoholic) fatty liver disease (MAFLD-NAFLD) and cardiovascular disease

M. A. Livzan, T. S. Krolevets, M. I. Syrovenko

Omsk State Medical University, (12, Lenina str., Omsk, 644099, Russia)

For citation: Livzan M. A., Krolevets T. S., Syrovenko M. I. Liver fibrosis in a comorbid patient with metabolic-associated (non-alcoholic) fatty liver disease (MAFLD-NAFLD) and cardiovascular disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;212(4): 133–139. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-212-4-133-139

✉ **Corresponding author:**

Maria I. Syrovenko
mariapli@yandex.ru

Maria I. Syrovenko, gastroenterologist, postgraduate student of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; ORCID: 0000–0001–6300–367X

Tatyana S. Krolevets, gastroenterologist, candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; ORCID: 0000–0002–7452–7230, Scopus Author ID: 56848263100, Researcher ID: AAP-7073–2021

Maria A. Livzan, gastroenterologist, chief freelance therapist in the Siberian Federal District, MD, professor, head of the department of faculty therapy and gastroenterology, rector; ORCID: 0000–0002–6581–7017, Researcher ID: AAA-1409–2019

Summary

The aim of this review is to systematise the available evidence on the comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease, assessing the role of liver fibrosis in patient prognosis.

Discussion: the criteria for the diagnosis of metabolic-associated liver disease (MAFLD) in comparison with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) were presented. The results of studies demonstrating the close relationship of NAFLD and NAFLD with the development of cardiovascular diseases were occurred. The underlying factor tending the cardiovascular risk of patients with NAFLD and MAFLD is liver fibrosis. Invasive and non-invasive methods for the diagnosis of liver fibrosis in NAFLD were discussed. The evidence of the expediency and safety of the use of statins in this pathology was presented.

Conclusion: according to the pandemic growth of NAFLD and its association with cardiovascular risk, the question of how to properly monitor patients with comorbid cardiovascular diseases and NAFLD in order to reduce the risks is timely and very relevant. One of the main prognostic risk factors for an unfavorable outcome in this category of patients is liver fibrosis. Lipid-lowering therapy seems to be the most optimal and safe treatment strategy for these patients.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, metabolically associated fatty liver disease, non-alcoholic steatohepatitis, cardiovascular diseases, fibrosis, statins

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Source of funding: The work was prepared under the grant of the Russian Science Foundation No. 22–75–00014 (agreement No. 22–75–00014 dated July 27, 2022), <https://rscf.ru/project/22-75-00014/>.

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) твердо занимает лидирующие позиции среди хронических болезней печени. Согласно эпидемиологическим данным, прогнозируется двукратный рост НАЖБП и ее прогрессирующих форм к 2030 году, при этом смертность увеличится на 178%, что оценено как 78 300 смертей. [1]. Не вызывает сомнения участие НАЖБП в метаболическом континууме и ее многофакторный патогенез, что позволило в 2021 году сформулировать новую концепцию понимания НАЖБП как ожирение печени, ассоциированное с метаболической дисфункцией,

или метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП, англ. Metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease) [2, 3]. Экспертная оценка применения новой нозологической формы свидетельствует о целесообразности названия на МАЗБП, что позволяет сосредоточиться на базовом «метаболическом» факторе развития и прогрессирования заболевания, так как именно пациенты с МАЗБП в сравнении с НАЖБП имели худший прогноз продолжительности жизни, ассоциированный со стадией фиброза печени [4].

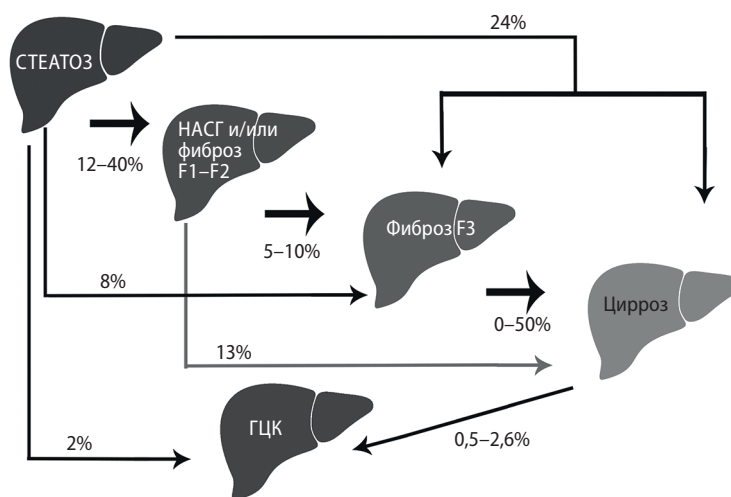
Основная часть

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП) – это широко распространенное хроническое заболевание печени, характеризующееся патологическим накоплением триглицеридов и других липидов в гепатоцитах, в основе которого лежит дисфункция обмена веществ. Согласно последнему опубликованному мета-анализу, частота встречаемости в зависимости от региона мира – 20–49%, и имеет тенденцию росту [5]. Критериями постановки диагноза МАЗБП является наличие доказанного стеатоза печени в сочетании с одним из следующих критериев: избыточная масса тела/ожирение, наличие СД 2-го типа, а при нормальной массе тела 2 или более признаков метаболических нарушений [2, 6]. Учитывая тот факт, что за последние 35 лет количество больных, страдающих избыточной массой тела и ожирением, как основополагающих критериев постановки диагноза, возросло в 2 раза, а за последние 10 лет – на 75%, мы можем полагать, что МАЗБП – заболевание печени с постоянно увеличивающейся распространенностью [7, 8]. (рисунки 1) МАЗБП представляет собой спектр проявлений печени, который варьируется от стеатоза до стеатогепатита [9, 10]. У 41% пациентов эти состояния со временем прогрессируют, переходя в фиброз печени, что влечет за собой риск развития цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы [11]. Нужно отметить, что развитие фиброза при жировой болезни печени не обязательно происходит последовательно. По данным Brandon J Perumpail et al. стеатоз переходит в фиброз и цирроз, минуя другие стадии, у 24% пациентов, а у 2% стеатоз переходит в гепатоцеллюлярную карциному. При этом риск развития цирроза у пациентов со стеатозом и повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛАТ) составил 4.93 против 2.16

у пациентов с нормальным уровнем АЛАТ, а риск формирования гепатоцеллюлярной карциномы – 0.33 против 0,1 соответственно [12]. В европейских согласительных документах по ведению пациентов с ожирением и заболеваниями желудочно-кишечного тракта в отношении трансаминаз однозначно указано, что печеночные трансаминазы не следует использовать ни для исключения НАЖБП и МАЗБП, ни для установления тяжести заболевания.

Основные причины заболеваемости и смертности у пациентов с МАЗБП обусловлены сердечно-сосудистыми осложнениями, причем пациенты со стеатогепатитом или прогрессирующим фиброзом имеют больший риск, чем пациенты со стеатозом [13]. Недавний мета-анализ показал, что НАЖБП ассоциируется с 1,5-кратным увеличением риска развития впервые возникшей сердечной недостаточности, независимо от наличия диабета и артериальной гипертензии [14]. Стеатогепатит не увеличивает общую смертность, в то время как наличие самого заболевания (НАЖБП и МАЗБП) увеличивает риск смертности, но не от прогрессирования в фиброз и цирроз печени, а от неблагоприятных крупных кардиоваскулярных событий (таблица 1) [13]. По данным мета-анализа вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов со стеатозом – 8,6%, а у пациентов с НАСГ – 12,6–36% по сравнению с общей популяцией. Суммарный риск прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов со стеатогепатитом – 1,6–6,8% [15]. Таким образом, пациенты с НАЖБП, и МАЗБП, и с диабетом 2 типа/резистентностью к инсулину или ожирением, или фиброзом печени ($F \geq 2$) в сравнении с общей популяцией подвергаются повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от всех причин.

Рисунок 1 Спектр проявлений печени при НАЖБП
Figure 1. Spectrum of liver manifestations in NAFLD



НАЖБП представляет собой спектр проявлений печени, который варьируется от стеатоза до стеатогепатита. Около 3–15% пациентов с ожирением с НАСГ прогрессируют до цирроза и около 4–27% пациентов с НАСГ с циррозом печени трансформируются в ГЦК. Нужно отметить, что развитие фиброза при жировой болезни печени не обязательно происходит последовательно. По данным Brandon J Perumpail et al. стеатоз переходит в фиброз и цирроз, минуя другие стадии, у 24% пациентов, а у 2% стеатоз переходит в гепатоцеллюлярную карциному.

NAFLD is a spectrum of liver manifestations that range from steatosis to steatohepatitis. About 3–15% of obese patients with NAFLD progress to cirrhosis, and about 4–27% of NAFLD patients with cirrhosis progress to HCC. It should be noted that the development of fibrosis in fatty liver disease is not necessarily sequential. According to Brandon J Perumpail et al, steatosis progresses to fibrosis and cirrhosis, bypassing other stages, in 24% of patients, and in 2% steatosis progresses to hepatocellular carcinoma.

Таблица 1 Риск прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и их развития у пациентов с коморбидным течением НАЖБП.

Table 1. The risk of progression to and development of cardiovascular disease in patients with comorbid NAFLD.

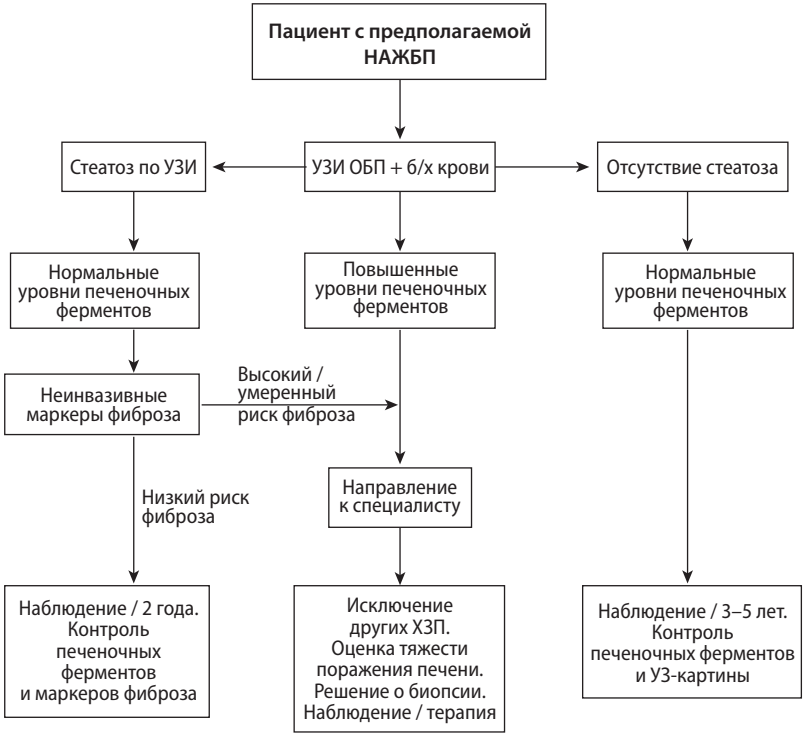
	Прогрессия заболевания	Сердечно-сосудистые заболевания
Общая популяция	0,2%	7,5%
Стеатоз	0%	8,6%
НАСГ	1,6–6,8%	12,6–36%

Рисунок 2 Алгоритм диагностики НАЖБП в группах риска

Согласно российским согласительным документам критериями установления диагноза НАЖБП являются наличие избыточного количества жировых отложений в печени, отрицание в анамнезе хронического употребления алкоголя в токсичных дозах и исключение других причин жировой инфильтрации печени.

According to Russian consensus documents the criteria for the diagnosis of NAFLD are the presence of excessive fatty deposits in the liver, the absence of a history of chronic alcohol consumption in toxic doses, and the exclusion of other causes of fatty liver infiltration.

Figure 2. Diagnostic algorithm for NAFLD in at-risk groups



Согласно европейским рекомендациям и российским согласительным документам (рисунок 2) они должны быть скринированы на неинфекционные заболевания, такие как диабет, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, синдром поликистозных яичников, обструктивное апноэ во сне, остеопороз и саркопения по данным анамнеза и в случае соответствующего подозрения с помощью соответствующих диагностических инструментов [2, 3 16]. Определение же стадии фиброза печени важно для стратификации сердечно-сосудистого риска и риска прогрессирования заболевания.

Данные исследований, использовавших биопсию печени в качестве способа оценки структуры, показали, что гистологическая стадия фиброза является одним из важнейших прогностических признаков НАЖБП. Несмотря на то, что проведение биопсии печени с дальнейшим гистологическим исследованием является «золотым стандартом» диагностики НАЖБП, выполнение этого инвазивного исследования не всегда бывает возможно и целесообразно в условиях реальной клинической практики в связи с развитием осложнений после процедуры, таких как кровотечение, и требует высокой особой квалификации врача-исследователя. В этих условиях возможно применение неинвазивных маркеров фиброза печени и некоторых инструментальных исследований [17, 18, 19].

К сывороточным маркерам можно отнести билирубин, альфа-фетопротейин, альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин и алипопротеин A1. Эти маркеры не являются специфичными для печени и поэтому используются только в комбинациях, таких как APRI, FIB-4, Fibrotest, Forns Index, HepaScore, Fibrometer. Наибольшую диагностическую точность из них имеет FIB-4 [20]. Недавно проведенный мета-анализ 37-ми исследований показал, что применение сывороточных маркеров эффективно в диагностике фиброза, но обладает большей чувствительностью при значительном и прогрессирующем фиброзе [21]. К экспериментальным сывороточным маркерам можно отнести показатели нарушения функции эндотелия и маркеры системного воспаления. Мета-анализ 51-го исследования, в котором изучалась связь между 19 различными воспалительными цитокинами и НАЖБП подтвердил связь между С-реактивным белком (СРБ), интерлейкином-1β (ИЛ-1β), интерлейкином-6 (ИЛ-6), фактором некроза опухоли-α (ФНО-α) и межклеточным молекула адгезии-1 (ICAM-1) с НАЖБП [22]. Однозначный вывод можно сделать и в отношении тканевых ингибиторов металлопротеиназы (ТИМП-1, ТИМП-2), и матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9). В частности, исследование, проведенное в Омском государственном медицинском университете, показало, что увеличение в крови этих маркеров соотносится с прогресси-

рованием фиброза печени [23]. Другое исследование показало, что ТИМП-1 и ТИМП-2 являлись предикторами прогрессирования фиброза стадии F2 в стадию F3, а ММП9 F1 в стадию F2 [24, 25]. Мета-анализ, в который были включены 2612 человек, показал, что более высокие уровни циркулирующего лептина наблюдались у пациентов с НАЖБП и НАСГ по сравнению с контролем [26]. Исследование, проведенное на базе Омского государственного медицинского университета, показало, что различные варианты лептинорезистентности (по изменению уровня лептина и/или его растворимых рецепторов в сыворотке крови) в сравнении с инсулинорезистентностью являются маркерами, позволяющими выделить группу высокого риска прогрессирования фиброзных изменений при НАЖБП [27]. В настоящее время изучается влияние на фиброз таких маркеров, как цитокератин 18, белок Гольджи 73, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза, интерферон-L3, протеом, гликом [28].

К инструментальным исследованиям, позволяющим оценить стадию фиброза, относят эластографию печени и магнитно-резонансную спектроскопию (МРТ-спектроскопия). МРТ-спектроскопия – один из наиболее точных методов оценки фиброза печени [29]. Это единственный метод, позволяющий количественно неинвазивно точно оценить количество триглицеридов в печени. Ограничения применения данного метода обусловлены малой его доступностью и дороговизной. В условиях реальной клинической практики в настоящий момент используется транзистентная эластография печени и эластография сдвиговой волны. Мета-анализ, включающий 82 исследования (14 609 пациентов) показал, что проведение точечной эластографии сдвиговой волны обладает приемлемой (более 80%) диагностической точностью для оценки прогрессирующего фиброза и цирроза [30].

Вопрос об эффективности назначения статинов при коморбидном течении сердечно-сосудистых заболеваний и НАЖБП активно изучается мировым научным сообществом. В Европейских рекомендациях по ведению пациентов с циррозом печени включены статины для профилактики прогресси-

рования цирротических изменений [31]. Статины, благодаря ингибированию 3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент-редуктазы А, снижают уровень холестерина и ЛПНП, что приводит к снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний [32]. Мета-анализ, опубликованный Daniele Pastori и соавторами в 2021 году, показал, что в большинстве исследований АЛТ, АСТ и ГГТ значительно снижались при адекватной гиполипидемической терапии, что позволило исследователям сделать вывод о безопасности назначения статинов при НАЖБП [33]. В работе Lin JS комплексный подход с аторвастатином и витаминами Е и С позволил снизить риск прогрессирования заболевания после наблюдения в течение 3 лет [34]. Некоторые авторы продемонстрировали те же эффекты также в популяциях с НАЖБП, диабетом и гипертонией [35, 36]. Другой мета-анализ, в который были включены исследования, использовавшие в качестве способа определения стадии НАЖБП биопсию печени, показал, что применение статинов значительно уменьшило степень стеатоза, воспаления и выраженный фиброз. Однако улучшении гистологической картины при фиброзе начальных стадий было незначительным [37]. Тактика ведения пациентов, принимающих терапию статинами, с синдромом цитолиза разработана. В российских согласительных документах по ведению пациентов с дислипидемией указано, что при проведении фармакологической липидснижающей терапии рекомендуется выполнение лабораторных тестов для оценки безопасности, включая определение АЛТ. При повышении печеночных проб, более чем в три раза, следует исключить другие причины, например, наличие НАЖБП, и проводить мониторингирование этих показателей. При нормализации биохимических показателей гиполипидемическую терапию можно продолжить [38, 39]. Однако тактика подбора гиполипидемической терапии и мониторингирование ее у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, у которых дополнительно выявлен фиброз печени, ассоциированный с НАЖБП, остается неясной. Так же остается неясным вопрос о влиянии на структуру печеночной ткани.

Заключение

Термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» – новая концепция понимания неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) как ожирение печени, ассоциированное с метаболической дисфункцией, а не только основанное на исключении употребления алкоголя и других причин хронического воспаления в печени. Учитывая пандемический рост НАЖБП параллельно с увеличением распространенности ожирения и других компонентов метаболического синдрома и его связь

с сердечно-сосудистыми катастрофами, вопрос о том, как правильно курировать пациентов с коморбидным течением сердечно-сосудистых заболеваний и НАЖБП для снижения рисков, является своевременным и весьма актуальным. Липидснижающая терапия, в том числе терапия статинами, представляется оптимальной и безопасной стратегией, требующей разработки персонализированных подходов применения для пациентов с НАЖБП и МАЖБП и различными стадиями фиброза печени.

Источник финансирования:

Работа подготовлена в рамках гранта Российского научного фонда № 22–75–00014 (соглашение № 22–75–00014 от 27 июля 2022 года), <https://rscf.ru/project/22-75-00014/>.

Source of funding:

The work was prepared under the grant of the Russian Science Foundation No. 22–75–00014 (agreement No. 22–75–00014 dated July 27, 2022), <https://rscf.ru/project/22-75-00014/>.

Литература | References

- Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):123–133. doi: 10.1002/hep.29466.
- Vinnitskaya E.V., Sandler Yu.G., Bordin D.S. A new paradigm of non-alcoholic fatty liver disease: phenotypic diversity of metabolically associated fatty liver disease. *Effective pharmacotherapy*. 2020;16(24):54–63. (in Russ.) doi: 10.33978/2307–3586–2020–16–24–54–63.
Винницкая Е. В., Сандлер Ю. Г., Бордин Д. С. Новая парадигма неалкогольной жировой болезни печени: фенотипическое многообразие метаболически ассоциированной жировой болезни печени // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 24. С. 54–63. doi: 10.33978/2307–3586–2020–16–24–54–63.
- Maevskaya M.V., Kotovskaya Yu.V., Ivashkin V.T. et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(2). (in Russ.) doi: 10.26442/00403660.2022.02.201363.
Маевская М. В., Котовская Ю. В., Ивашкин В. Т. и соавт. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(2). doi: 10.26442/00403660.2022.02.201363.
- Lin S., Huang J., Wang M., Kumar R., Liu Y., Liu S., Wu Y., Wang X., Zhu Y. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int*. 2020 Sep;40(9):2082–2089. doi: 10.1111/liv.14548.
- Lin H., Zhang X., Li G., Wong G. L., Wong V. W. Epidemiology and Clinical Outcomes of Metabolic (Dysfunction)-associated Fatty Liver Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2021 Dec 28;9(6):972–982. doi: 10.14218/JCTH.2021.00201.
- Livzan M.A., Kolbina M.V., Matoshina I.V. et al. Adipose tissue hormones and nonalcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome. *Diary of Kazan Medical School*. 2014;1(4):44–48. EDN: SAWNBP.
Ливзан М. А., Колбина М. В., Матошина И. В. и др. Гормоны жировой ткани и неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме. *Дневник казанской медицинской школы*. – 2014. – № 1(4). – С. 44–48. – EDN: SAWNBP.
- Younossi Z.M., Stepanova M., Younossi Y., Golabi P., Mishra A., Rafiq N., Henry L. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut*. 2020 Mar;69(3):564–568. doi: 10.1136/gutjnl-2019–318813.
- Balanova Yu.A., Imaeva A. E., Kutsenko V.A. et al. Metabolic syndrome and its associations with socio-demographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25–64 years. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2600. (In Russ.) doi: 10.15829/1728–8800–2020–2600.
Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Куценко В. А., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Евстифеева С. Е., Максимов С. А., Карамнова Н. С., Яровая Е. Б., Шальнова С. А., Драпкина О. М. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25–64 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2600. doi: 10.15829/1728–8800–2020–2600.
- Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2017 Jan;37 Suppl 1:81–84. doi: 10.1111/liv.13299.
- Livzan M. A., Gaus O. V., Nikolaev N. A., Krolevets T. S. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;1(10): 57–65. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-170–10–57–65.
Ливзан М. А., Гаус О. В., Николаев Н. А., Кролевец Т. С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;1(10):57–65. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-170–10–57–65.
- Younossi Z.M., Blissett D., Blissett R. et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*. 2016 Nov;64(5):1577–1586. doi: 10.1002/hep.28785.
- Perumpail B.J., Khan M. A., Yoo E.R., Cholankeril G., Kim D., Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2017 Dec 21;23(47):8263–8276. doi: 10.3748/wjg.v23.i47.8263.
- Ekstedt M., Hagström H., Nasr P., Fredrikson M., Stål P., Kechagias S., Hultcrantz R. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015 May;61(5):1547–54. doi: 10.1002/hep.27368.
- Mantovani A., Petracca G., Csermely A., Beatrice G., Bonapace S., Rossi A., Tilg H., Byrne C. D., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset heart failure: an updated meta-analysis of about 11 million individuals. *Gut*. 2022 Jul 25: gutjnl-2022–327672. doi: 10.1136/gutjnl-2022–327672.
- Dulai P.S., Singh S., Patel J. et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017 May;65(5):1557–1565. doi: 10.1002/hep.29085.
- Livzan M. A., Gaus O. V., Nikolaev N. A., Krolevets T. S. NAFLD: comorbidity and associated diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;1(10): 57–65. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-170–10–57–65.
Ливзан М. А., Гаус О. В., Николаев Н. А., Кролевец Т. С. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;1(10):57–65. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-170–10–57–65.
- Angulo P., Bugianesi E., Björnsson E. S., Charatcharoenwitthaya P., Mills P. R., Barrera F., et al. Simple non-invasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145(4):782–9.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.057.
- McPherson S., Stewart S. F., Henderson E., et al Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2010;59:1265–1269. doi: 10.1136/gut.2010.216077
- Krolevets T.S., Livzan M. A., Chebanenko E. V., Mazur I. I., Povzhik A. A., Nikolaev N. A. Prognostic model of noninvasive assessment of the formation and progression of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Modern problems of science and education*. 2018, No. 3. (in Russ.) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27713> (accessed: 18.10.2022)
Кролевец Т. С., Ливзан М. А., Чебаненко Е. В., Мазур И. И., Повжик А. А., Николаев Н. А. Прогностическая модель неинвазивной оценки формирования и прогрессирования фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. *Современные проблемы науки и образования*. – 2018. – № 3.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27713> (дата обращения: 18.10.2022).
- Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Turkina S. V. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(1):4–52. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.

- Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Туркина С. В. и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;1(1):4–52. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-185–1–4–52.
21. Mózes F.E., Lee J. A., Selvaraj E. A., et al; LITMUS Investigators. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut*. 2022 May;71(5):1006–1019. doi: 10.1136/gutjnl-2021–324243.
22. Duan Y., Pan X., Luo J., Xiao X., Li J., Bestman P.L., Luo M. Association of Inflammatory Cytokines With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Front Immunol*. 2022 May 6;13:880298. doi: 10.3389/fimmu.2022.880298.
23. Krolevets T.S., Livzan M. A. Clinical and laboratory markers for predicting liver fibrosis in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(7):43–51. (In Russ.)
Кролевец Т. С., Ливзан М. А. Клинико-лабораторные маркеры прогнозирования фиброза печени у лиц с неалкогольной жировой болезнью печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;(7):43–51.
24. Akhmedov V.A., Gaus O. V. Recent possibilities of non-invasive liver fibrosis forecast in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2018; (3):19–24. (in Russ.)
Ахмедов В. А., Гаус О. В. Современные возможности неинвазивного прогноза фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2018; (3):19–24.
25. Livzan M. A., Akhmedov V. A., Krolevets T. S., Gaus O. V., Cherkaschenko N. A. The informative value of non-invasive liver fibrosis markers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;88(12):62–68. (in Russ.) doi: 10.17116/terarkh2016881262–68.
Ливзан М. А., Ахмедов В. А., Кролевец Т. С., Гаус О. В., Черкащенко Н. А. Информативность неинвазивных маркеров фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – № 12. – С. 62–68. doi: 10.17116/terarkh2016881262–68.
26. Polyzos S.A., Aronis K.N., Kountouras J., Raptis D. D., Vasiloglou M. F., Mantzoros C. S. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2016 Jan;59(1):30–43. doi: 10.1007/s00125–015–3769–3.
27. Livzan M.A., Lapteva I. V., Krolevets T. S., Cherkaschenko N. A. Lep-tin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease associated with obesity and overweight. *MS*. 2015. No.13. (in Russ.)
Ливзан М. А., Лаптева И. В., Кролевец Т. С., Черкащенко Н. А. Лептинорезистентность у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, ассоциированной с ожирением и избыточной массой тела. МС. 2015. № 13.
28. Kulebina E. A., Surkov A. N. Progress of non-invasive diagnostic of liver fibrosis: review of modern laboratory methods. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(11):224–232. (In Russ.) doi: 10.21518/2079–701X-2020–11–224–232.
Кулебина Е. А., Сурков А. Н. Прогресс неинвазивной диагностики фиброза печени: обзор современных лабораторных методик. Медицинский Совет. 2020;(11):224–232. doi: 10.21518/2079–701X-2020–11–224–232.
29. Gidener T., Ahmed O. T., Larson J. J. et al. Liver Stiffness by Magnetic Resonance Elastography Predicts Future Cirrhosis, Decompensation, and Death in NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021 Sep;19(9):1915–1924.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2020.09.044.
30. Selvaraj E.A., Mózes F.E., Jayaswal A. N.A., Zafarmand M. H., Vali Y., Lee J. A., Levick C. K., Young L. A. J., Palaniyappan N., Liu C. H., Aithal G. P., Romero-Gómez M., Brosnan M. J., Tuthill T. A., Anstee Q. M., Neubauer S., Harrison S. A., Bossuyt P.M., Pavlides M.; LITMUS Investigators. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2021 Oct;75(4):770–785. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.044.
31. Yoshiji H., Nagoshi S., Akahane T. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol*. 2021 Jul;56(7):593–619. doi: 10.1007/s00535–021–01788-x.
32. Zhang H.J., He J., Pan L. L., Ma Z. M. et al. Effects of Moderate and Vigorous Exercise on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016 Aug 1;176(8):1074–82. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.3202.
33. Pastori D., Pani A., Di Rocco A. et al. Statin liver safety in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and metanalysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Feb;88(2):441–451. doi: 10.1111/bcp.14943.
34. Lin J.S., O'Connor E., Evans C. V., Senger C. A., Rowland M. G., Groom H. C. Behavioral counseling to promote a healthy lifestyle in persons with cardiovascular risk factors: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2014 Oct 21;161(8): 568–78. doi: 10.7326/M14–0130.
35. Hallsworth K., Thoma C., Hollingsworth K. G., Cassidy S., Anstee Q. M., Day C. P., Trenell M. I. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Clin Sci (Lond)*. 2015 Dec;129(12):1097–105. doi: 10.1042/CS20150308.
36. Ratziu V. Non-pharmacological interventions in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Liver Int*. 2017 Jan;37 Suppl 1:90–96. doi: 10.1111/liv.13311.
37. Fatima K., Moeed A., Waqar E., Atif A. R., Kamran A., Rizvi H., Suri N. F., Haider H., Shuja S. H., Khalid M., Minhas A. M. K. Efficacy of statins in treatment and development of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022 Apr;46(4):101816. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101816.
38. Mach F., Baigent C., Catapano A. L., Koskinas K. C., Casula M., Badimon L., Chapman M. J., De Backer G. G., Delgado V., Ference B. A., Graham I. M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T. R., Riccardi G., Richter D. J., Sabatine M. S., Taskinen M., Tokgozoglu L., Wiklund O. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3826. (In Russ.) doi: 10.15829/1560–4071–2020–3826.
39. Mach F., Baigent C., Catapano A. L., Koskinas K. C., Casula M., Badimon L., Chapman M. J., De Backer G. G., Delgado V., Ference B. A., Graham I. M., Halliday A., Landmesser U., Mihaylova B., Pedersen T. R., Riccardi G., Richter D. J., Sabatine M. S., Taskinen M., Tokgozoglu L., Wiklund O. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):3826. doi: 10.15829/1560–4071–2020–3826.
40. Alekseenko S.A., Bagdasarian A. A., Bakulin I. G. et al. Brief algorithms of patient management at the stage of primary health care: Manual for general practitioners. Moscow: Vidox Limited Liability Company, 2019. 20 с. (in Russ.)
Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: Пособие для врачей-терапевтов / С. А. Алексеев, А. А. Багдасарян, И. Г. Бакулин [и др.]. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью «Видокс», 2019. – 20 с.