

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Треногина К. В.¹, Обухова О. В.¹, Мавлитова Л. А.²

¹ ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Минздрава России (614990, Пермь, Россия)

² АО Группа компаний «Медси» (Пермь, Россия)

CLINICAL FEATURES OF A COURSE OF THE DISEASE AND STRUCTURALLY FUNCTIONAL CONDITION OF THE LIVER IN NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS PATIENTS

Trenogina K. V.¹, Obukhova O. V.¹, Mavlitova L. A.²

¹ E. A. Vagner Perm State Medical University (614990, Perm, Russia)

² The Group of Companies "Meds" (Perm, Russia)

Для цитирования: Треногина К. В., Обухова О. В., Мавлитова Л. А. Клинические особенности течения заболевания и структурно-функциональное состояние печени у больных неалкогольным стеатогепатитом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;156(8): 15–20.

For citation: Trenogina K. V., Obukhova O. V., Mavlitova L. A. Clinical features of a course of the disease and structurally functional condition of the liver in non-alcoholic steatohepatitis patients. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;156(8): 15–20.

Треногина К. В. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии

Обухова О. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии

Мавлитова Л. А. — к.м.н., врач гастроэнтеролог

Trenogina K. V. — Candidate of Medicine, Assistant Lecturer of Hospital Therapy Department

Obukhova O. V. — Candidate of Medicine, Associate Professor of Hospital Therapy Department

Mavlitova L. A. — Candidate of Medicine, gastroenterologist

Обухова О. В.

Obukhova O. V.

obukhova.o@list.ru

Резюме

Цель. Изучить особенности структурно-функционального состояния печени при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ).

Материалы и методы. В исследовании (дизайн «случай-контроль») принимали участие больные НАСГ (n=30), а также лица контрольной группы (n=10) в возрасте от 18 до 60 лет. Проводились ультразвуковое исследование печени с определением степени стеатоза; дуплексное сканирование (ДС) сосудов брюшной полости; фиброэластография печени с определением стадии фиброза по шкале Metavir; определялись альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин и аполипопротеин А1.

Результаты. Стеатоз S₁ был выявлен у 60% больных, S₂ — у 23%, S₃ — у 17%. Фиброз печени был преимущественно начальных степеней: F0–10% пациентов, F1–60%, F2–20%, F3–10%. У пациентов с НАСГ выявлено достоверное повышение показателя альфа-2-макроглобулина $3,89 \pm 0,96$ г/л по сравнению с группой контроля — $2,35 \pm 1,11$ г/л (p=0,001). Полученные данные позволили создать модель предикторов фиброза печени при НАСГ.

Закключение. Маркерами неблагоприятного прогноза при НАСГ могут служить степень стеатоза по ультразвуковым критериям и концентрация альфа-2-макроглобулина, в сочетании с величиной индекса массы тела (ИМТ) и активностью гепатита.

Ключевые слова. Стеатогепатит, альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, фиброэластография

Summary

The aim of study was to estimate the features structurally functional condition of the liver in non-alcoholic steatohepatitis patients.

Methods. This case-control study involved 30 patients with non-alcoholic steatohepatitis and 10 controls aged from 18 up to 60 years. All patients and controls were examined by ultrasound of the liver with definition steatosis degree; duplex scanning of abdominal cavity vessels; elastography of the liver with definition fibrosis stage on Metavir scale. The levels of the alpha-2-macroglobulin, haptoglobin and apolipoprotein A1 were determined.

Results. We revealed S_1 -steatosis degree at 60%, S_2 — at 23% and S_3 — at 17% of patients. Fibrosis of the liver was mainly initial degrees: F0 — at 10%, F1 — at 60%, F2 — at 20%, F3 — at 10% of patients. The level of alpha-2-macroglobulin was reliable increase ($3,89 \pm 0,96$ g/l) in the group of patients with non-alcoholic steatohepatitis in comparison with control group — $2,35 \pm 1,11$ g/l ($p=0,001$). The obtained data have allowed to create model fibrosis liver predictors in non-alcoholic steatohepatitis patients.

Conclusions. Ultrasonic steatosis degree and concentration of alpha-2-macroglobulin in combination with the body weight index and activity of hepatitis can serve the markers of the adverse forecast in non-alcoholic steatohepatitis patients.

Key words. Steatohepatitis, alpha-2-macroglobulin, haptoglobin, apolipoprotein A1, elastography

Введение

В современной гастроэнтерологии большое внимание уделяется проблеме хронического поражения печени и в частности такой нозологической форме как стеатогепатит. Термином «стеатогепатит» характеризуют гетерогенную группу патологических изменений печени, в основе которой лежит воспалительная инфильтрация на фоне жировой дистрофии гепатоцитов [1]. Указанный патологический процесс выявляется при многих заболеваниях печени, которые напрямую связаны с нарушением метаболизма, как в данном органе, так и во всем организме в целом [2,3]. В последние десятилетия предметом пристального изучения становится неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), в патогенезе которой основную роль играют такие звенья как инсулинорезистентность, гипергликемия с глюкозотоксичностью, ожирение и метаболический синдром (МС) [4,5,6]. Распространенность данного заболевания составляет 20–35% в популяции, достигая 90% у лиц с морбидным ожирением [7]. В 2007 году проведено открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование DIREG_L_01903, которое показало, что среди всех обратившихся в поликлинику за медицинской помощью по различным причинам НАЖБП выявлена в 26,1% случаев, из них на стадии цирроза печени (ЦП) — у 3%, стеатоза — у 79,9%,

а НАСГ — у 17,1% пациентов [8]. Фиброз — типовая реакция на хроническое поражение печени, вызванное множеством причин, включая алкоголь, наркотики, висцеральное ожирение и персистирование вирусных инфекций. Он является отражением предшествующего этапа дистрофии и воспаления гепатоцитов, которые приводят к прогрессированию процесса вплоть до развития ЦП с последующей быстрой инвалидизацией пациентов [9]. В связи с длительным бессимптомным течением и разной скоростью прогрессирования фиброза печени возникают трудности в его ранней диагностике и своевременном лечении [10]. Использование неинвазивных методов диагностики и выявление предикторов неблагоприятного исхода при заболеваниях печени является приоритетным направлением современной гепатологии, позволяя оптимизировать лечение и влиять на его отдаленные результаты.

Цель. Изучить особенности структурно-функционального состояния печени при НАСГ.

Задачи. Оценить функциональную активность печени при НАСГ. Определить степень стеатоза и стадии фиброза у пациентов с НАСГ. Выделить дополнительные факторы, влияющие на прогрессирование структурных изменений в печени при НАСГ.

Материал и методы исследования

Проведено открытое исследование, с участием 30 пациентов с НАСГ и 10 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 60 лет.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; соответствие диагностическим критериям хронического стеатогепатита неалкогольного генеза (НАСГ—первичный); степень активности гепатита — минимальная и умеренная; письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: хронические гепатиты иной этиологии: вирусные, аутоиммунные, алкогольные, лекарственные, гепатиты в рамках болезней накопления и наследственных заболеваний; высокая степень активности гепатита; гепатиты с внепеченочными проявлениями; очаговые поражения и ЦП; фиброзирующие процессы в других органах; ожирение выше I степени; злокачественные новообразования; аутоиммунные заболевания без поражения печени; острое воспаление или опера-

тивное вмешательство в предшествующий месяц; операции на сосудах брюшной полости в анамнезе; сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации; хроническая сердечная недостаточность III–IV стадии; беременность и лактация; приём гепатотропных, гиполипидемических препаратов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов к альдостерону за три предшествующих месяца.

Для получения референсных значений показателей сывороточных маркеров фиброза, гемодинамических показателей сосудов порто-печеночного региона были обследованы 10 здоровых ровесников. Группы сопоставимы по полу и возрасту.

Диагноз НАСГ диагностировали с помощью клинических и лабораторных данных, рекомендованных Российской гастроэнтерологической ассоциацией, а также при исключении употребления токсических доз алкоголя.

Всем участникам проводилось общеклиническое обследование, для подтверждения хронического поражения печени и выявления критериев исключения. Для верификации степени жировой дегенерации, фиброза печени и оценки гемодинамики системы порто-печеночных сосудов проведены инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование печени; ДС сосудов брюшной полости; фиброэластография печени с определением стадии фиброза по шкале Metavir.

У пациентов с НАСГ изучали фоновые (метаболические) заболевания, способные приводить к НАЖБП: алиментарно-конституциональное ожирение, избыточная масса тела, сахарный диабет (СД) 2 типа, при абдоминальном ожирении наличие одного из критериев МС.

По выраженности цитолитического синдрома устанавливалась активность гепатита, при повышении значений аланиновой аминотрансферазы (АлАТ) до 1,5 норм расценивалось как минимальная степень, до 3 норм – как умеренная.

У всех участников исследования определялись маркеры фиброза печени: альфа-2-макроглобулин, гаптоглобин и аполипопротеин А1. Выбор представленных белков был обоснован их разнонаправленным отображением процесса фиброгенеза в печени [11].

Ультразвуковая эластография выполнялась на аппарате Fibroscan 502 (Echosens, Франция). Значение плотности печени измерялось в килопаскалях (кПа). Оценка фиброза печени в группе НАСГ выполнялась в соответствии с пороговыми значениями, предлагаемыми Wong V. W. и De Ledinghen V. (2010). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и ДС сосудов печеночного региона у пациентов и в группе здоровых проводили с помощью УЗ-сканера Philips Envisor CHD (Philips,

Нидерланды), конвексного электронного датчика с частотой 3,5 МГц и с использованием цветного доплеровского картирования.

Обработка данных проведена с помощью статистического пакета STATISTICA 10.0. Гипотезу нормального распределения проверяли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Изучали показатели описательной статистики с представлением средних величин и квадратичного отклонения ($M \pm \sigma$) и % – как долю частоты встречаемости для количественных признаков с нормальным распределением. В случае распределения отличного от нормального, результаты представляли в виде медианы и интерквартильного интервала (Me (25; 75)). Различия между связанными выборками определяли по Т-критерию Вилкоксона, а между независимыми количественными значениями – по U-критерию Манна-Уитни, между независимыми качественными – по точному критерию Фишера.

Корреляционный анализ проводили при использовании критерия R (критерий Спирмена для количественных значений = коэффициент ранговой корреляции). Связь между значениями оценивалась как сильная при R более 0,7, средняя – при R в диапазоне от 0,3 до 0,7 и слабая при R менее 0,3.

Для построения моделей прогноза проводили многофакторный дисперсионный анализ с отвержением нулевой гипотезы при значении уровня статистической значимости $p < 0,05$.

Для изучения возможности прогнозирования прогрессирования фиброза печени в группах использовали метод дискриминантного анализа, выделяющего количественные признаки классификационных категорий, и позволяющий рассчитать прогностический балл значимости изучаемых величин.

Результаты исследования

Полученные данные позволили выделить ряд особенностей хронического НАСГ. Так, болевой абдоминальный синдром был представлен лишь у больных, имевших в анамнезе патологию билиарного тракта, но это были эпизоды не требующие курсовой терапии. Дискомфорт (тяжесть) в области правого подреберья, не связанные с приемом пищи, предъявляли 13,3% больных. На общую слабость жаловались 16,6%, изжогу – 33,33%, эпизоды желудочной или билиарной диспепсии – 63,33%. При объективном обследовании абдоминальное ожирение по соотношению объема талии к объему бедер было выявлено в 73,33% случаев. Гепатомегалия по показателям ординат Курлова была обнаружена в 16,7% случаев.

Пациенты с НАСГ характеризовались наличием синдрома цитолиза минимальной степени в 73,33% случаев, умеренной – в 26,67%. Холестаз наблюдался лишь у 22% пациентов. Признаков нарушения синтетической функции печени обнаружено не было. Но нарушения углеводного (натошковая гипергликемия) и жирового обмена (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, атерогенная дислипидопропротеинемия) присутствовали у 2/3 пациентов

с НАСГ. Это были лица с повышенной массой тела, СД 2 типа или нарушенной толерантностью к глюкозе. МС по совокупности клинико-лабораторных данных был диагностирован в 40% случаев.

По данным УЗ исследования печени: стеатоз S_1 был выявлен у 60% больных, S_2 – у 23%, S_3 – у 17%, а S_4 – не был обнаружен ни у одного пациента с НАСГ. Фиброз печени был преимущественно начальных степеней: F0–10% пациентов, F1–60%, F2–20%, F3–10%, больных с F4 не обнаружено.

Концентрации сывороточных маркеров фиброза у лиц с НАСГ достоверно не отличались от группы контроля. Но выявлено повышение показателя альфа-2-макроглобулина $3,89 \pm 0,96$ г/л по сравнению с референсными значениями ($2,35 \pm 1,11$ г/л, $p=0,001$). Обнаружена тенденция возрастания величины данного маркера по мере повышения стадии фиброза печени ($p>0,05$).

Достоверных отличий по скоростным гемодинамическим и функциональным характеристикам артериального и венозного бассейнов изучаемого региона в группах сравнения не выявлено ($p>0,05$).

При проведении корреляционного анализа обнаружено, что выраженность фиброза печени

у пациентов с НАСГ обеспечивается различными факторами. К ним относятся, стаж заболевания более 5 лет ($R=0,38$, $p=0,041$), наличие сопутствующей патологии более 1 нозологической формы ($R=0,33$, $p=0,03$), ИМТ ($R=0,39$, $p=0,032$), величина показателя АлАТ ($R=0,34$, $p=0,021$), степень стеатоза ($R=0,41$, $p=0,041$) и концентрация альфа-2-макроглобулина в сыворотке крови ($R=0,42$, $p=0,001$).

Полученные данные позволили создать модель предикторов прогрессирования фиброза печени

при НАСГ. Для прогнозирования фиброза печени составлено уравнение линейной регрессии, включающее в себя: ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$); АлАТ ($\text{ЕД}/\text{л}$); степень стеатоза по УЗ-данным и концентрация альфа-2-макроглобулина сыворотки крови ($\text{г}/\text{л}$). При величине P (прогностический балл) > 5 , вероятность прогрессирования фиброза печени при НАСГ максимальна.

Уравнение множественной регрессии выглядит следующим образом:

$$P = 0,034 \times \text{ИМТ} + 0,048 \times \text{АлАТ} + 0,09 \times \text{СС} + 0,041 \times \text{А-2-МГ}$$

где P – прогностический балл; 0,034, 0,048, 0,09, 0,041 – коэффициенты показателей, вычисленные методом множественной регрессии; ИМТ – индекс массы тела, $\text{кг}/\text{м}^2$; АлАТ – величина аланиновой аминотрансферазы сыворотки крови, $\text{ЕД}/\text{л}$; СС – степень стеатоза по УЗ-данным, ЕД ; А-2-МГ – концентрация альфа-2-макроглобулина сыворотки крови, $\text{г}/\text{л}$.

За основной референсный элемент для определения прогноза взята стадия фиброза печени по данным УЗ-эластографии. Модель болезни описана математическим уравнением, что позволяет легко и эффективно использовать выделенные предикторы для персонализированной оценки прогноза.

Обсуждение полученных результатов

Объектом обследования в настоящей работе стали пациенты со стеатогепатитом, который представляет собой одну из стадий НАЖБП [12]. Несмотря на то, что это заболевание не входит в международную классификацию болезней 10-го пересмотра, интерес исследователей в последнее десятилетие к проблеме НАЖБП только увеличивается. Согласно последним научным данным, НАЖБП является одним из распространенных заболеваний в гепатологии, ухудшает качество жизни, приводит к инвалидизации и летальному исходу [13]. НАЖБП – это проблема не только для современной гастроэнтерологии, она требует мультидисциплинарного подхода.

Представляя характеристику НАСГ по данным проведенного исследования, можно отметить, что данное заболевание протекает обычно бессимптомно, причиной для обращения к врачу является наличие сопутствующей патологии, такой как СД, абдоминальное ожирение, заболевания билиарного тракта, МС. Ранее считалось, что НАЖБП является доброкачественным заболеванием с длительным бессимптомным течением и медленным без снижения функциональной активности процессом жировой инфильтрации гепатоцитов в ответ на экзогенное и/или эндогенное воздействие различных факторов [14,15]. Но в настоящее время НАЖБП рассматривается как многофакторное заболевание с единым сценарием биохимических и морфологических изменений в органе [16]. Количество исследований, посвященных изучению НАЖБП, с каждым годом растет, расширяются

методические и диагностические возможности, включая неинвазивную диагностику степени стеатоза и стадий фиброза печени, которые являются основными предикторами активности заболевания и риска его прогрессирования [17].

В проведенном исследовании у пациентов с НАСГ типичным является преимущественно минимальная степень цитолиза, редкое его сочетание с синдромом холестаза, имеющего клиническую значимость, синтетическая функция печени, как правило, не страдает, но облигатным состоянием является нарушения углеводного и жирового обмена. Жировая дегенерация печени у пациентов с НАСГ может носить не только типичный для неё диффузный характер, но у 20% больных наблюдалось сочетание с очаговым стеатозом. Степень жировой дистрофии у данной категории невысока (S_1 –60% и S_2 –10%), как и степень фиброза печени ($F1$ –60%, $F2$ –20%). Основным показателем выраженности процесса фиброобразования выступает концентрация в сыворотке крови альфа-2-макроглобулина, величина которой растет по мере прогрессирования заболевания. Однако отсутствие грубых нарушений в гемодинамике сосудов порто-печеночного региона указывает на относительно доброкачественный характер течения НАСГ.

Маркерами неблагоприятного прогноза при НАСГ могут служить степень стеатоза по УЗ-критериям и концентрация альфа-2-макроглобулина, в сочетании с величиной ИМТ и активностью гепатита, при изменении которых риск прогрессирования заболевания может быть максимальным.

Литература | Reference

1. Маммаев С. Н. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите / С. Н. Маммаев, Н. В. Багомедова, П. О. Богомолов // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – № 4. – С. 35–39.
Mammaev S. N., Bagomedova N. B., Bogomolov P. O. Tsitokinovaya sistema pri nealkogol'nom steatogepatite [Cytokine system in non-alcoholic steatohepatitis]. Rossiiskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii – [The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2007, no. 4, pp. 35–39.
2. Ермолова Т. В. Неалкогольный стеатогепатит: лечение с позиции доказательной медицины / Т. В. Ермолова, С. Ю. Ермолов // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2011. – № 2. – С. 2–7.
Ermolova T. V., Ermolov S. Yu. Nealkogol'nyy steatogepatit: lecheniye s pozitsii dokazatel'noy meditsiny [Non-alcoholic steatohepatitis: treatment from the perspective of evidence-based medicine]. Effektivnaya farmakoterapiya – [Effective Pharmacotherapy], 2011, no. 2, pp. 2–7.
3. Быкова Г. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и хроническая обструктивная болезнь легких: Есть ли база для коморбидности? / Г. А. Быкова, О. В. Хлынова, А. В. Туев // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т. 32, № 2. – С. 127–134.
Bykova G. A., Khlynova O. V., Tudev A. V. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni i khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh: Yest' li baza dlya komorbidnosti? [Non-alcoholic fatty liver disease and chronic obstructive pulmonary disease: Is there a basis for comorbidity?]. Permskiy meditsinskiy zhurnal – [Perm Medical Journal], 2015, vol. 32, no. 2, pp. 127–134.
4. Величко В. И. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени с позиции кардиоваскулярного риска в практике семейного врача / В. И. Величко, Л. И. Колотвина, А. М. Гурьев и соавт. // Медицина транспорта Украины. – 2014. – № 1(49). – С. 79–82.
Velichko V. I., Kolotvina L. I., Gur'ev A. M. et al. Ozhireniye i nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni s pozitsii kardiovaskulyarnogo riska v praktike semeynogo vracha [Obesity and non-alcoholic fatty liver disease from the perspective of cardiovascular risk in the practice of a family doctor]. Meditsina transporta Ukrainy – [Medicine of Ukrainian transport], 2014, no. 1(49), pp. 79–82.
5. Scaglioni F. ASH and NASH / F. Scaglioni // Dig Dis. – 2011. – Vol. 29 (2). – P. 202–210.
6. Чеснокова Л. В. Содержание провоспалительных цитокинов в зависимости от стадии фиброза у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени / Л. В. Чеснокова, И. М. Петров, И. А. Трошина и соавт. // Клин. мед. – 2013. – № 12 (91). – С. 34–38.
Chesnokova L. V., Petrov I. M., Troshina I. A. et al. Soderzhaniye provospalitel'nykh tsitokinov v zavisimosti ot stadii fibroza u bol'nykh s metabolicheskim sindromom i nealkogol'noy zhirovoy bolezni'yu pecheni [The content of proinflammatory cytokines, depending on the stage of fibrosis in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease]. Klinicheskaya meditsina – [Clinical Medicine (Russian Journal)], 2013, no. 12(91), pp. 34–38.
7. Мельниченко Г. А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа / Г. А. Мельниченко, А. Ю. Елисеева, М. В. Маевская // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – № 5. – С. 45–52.
Melnichenko G. A., Eliseeva A. Yu., Maevskaya M. V. Rasprostranennost' nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni pri ozhireniy i yeye vzaimosvyaz' s faktorami riska serdechno-sosudistyykh zabolevaniy i sakharnogo diabeta 2-go tipa [The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in obesity and its relationship with risk factors for cardiovascular diseases and type 2 diabetes]. Rossiiskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii – [The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2012, no. 5, pp. 45–52.
8. Никитин И. Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания / И. Г. Никитин // Рос. Медицин. Вести. – 2010. – № XV(1). – С. 41–46.
Nikitin I. G. Skringingovaya programma po vyyavleniyu rasprostranennosti nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni i opredeleniyu faktorov riska razvitiya zabolevaniya [Screening program to identify the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and determine the risk factors for the development of the disease]. Rossiyskiye meditsinskiye vesti – [Russian medical news], 2010, no. XV (1), pp. 41–46.
9. Бобров А. Н. Цирроз печени: этиологические, эпидемиологические, клинико-диагностические и профилактические аспекты по данным 15-летнего (1996–2010 гг.) наблюдения в многопрофильном госпитале: автореф. дис. ... докт. мед. наук / А. Н. Бобров. – Москва, 2011. – 51 с.
Bobrov A. N. Tsirroze pecheni: etiologicheskiye, epidemiologicheskiye, kliniko-diagnosticheskiye i profilakticheskiye aspekty po dannym 15-letnego (1996–2010 gg.) nablyudeniya v mnogoprofil'nom gospiitale: avtoref. diss. ... dokt. med. nauk / A. N. Bobrov. – Moskva, 2011. – 51 s.
10. Щёкотов В. В. Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброза при хроническом гепатите и циррозе печени / В. В. Щёкотов, А. П. Щёктова, И. А. Булатова // Клиницист. – 2011. – № 3. – С. 68–73.
Schyokotov V. V., Schyokotova A. P., Bulatova I. A. Vzaimosvyaz' markerov endotelial'noy disfunktsii i fibroza pri khronicheskom gepatite i tsirroze pecheni [The relationship of markers of endothelial dysfunction and fibrosis in chronic hepatitis and cirrhosis]. Klinitsist – [The Clinician], 2011, no. 3, pp. 68–73.
11. Широких А. В. Алкогольный стеатоз и хронический алкогольный гепатит: особенности патогенеза и тактика лечения / А. В. Широких, С. С. Вялов // Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.). – 2010. – № 1. – С. 21–26.
Shirokih A. V., Vyalov S. S. Alkogol'nyy steatoz i khronicheskii alkogol'nyy gepatit: osobennosti patogeneza i taktika lecheniya [Alcoholic steatosis and chronic alcoholic hepatitis: pathogenesis features and treatment tactics]. Gastroenterologiya (Prilozheniye k zhurnalu Consilium Medicum) – [Gastroenterology (Supplement to the journal Consilium Medicum)], 2010, no. 1, pp. 21–26.
12. Бугверова Е. Л. Нарушения липидного обмена у больных с метаболическим синдромом / Е. Л. Бугверова, О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин // Рос. медицин. вести. – 2014. – Т. 19, № 2. – С. 23–32.
Bueverova E. L., Drapkina O. M., Ivashkin V. T. Narusheniya lipidnogo obmena u bol'nykh s metabolicheskim sindromom [Disorders of lipid metabolism in patients with metabolic syndrome]. Rossiyskiye meditsinskiye vesti – [Russian medical news], 2014, vol. 19, no. 2, pp. 23–32.

13. *Вовк Е. И.* Неалкогольная жировая болезнь печени: от научных достижений к клиническим алгоритмам / Е. И. Вовк // Медицинский совет. – 2013. – № 10. – С. 46–53.
Vovk E. I. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: ot nauchnykh dostizheniy k klinicheskim algoritmam [Non-alcoholic fatty liver disease: from scientific advances to clinical algorithms]. Meditsinskiy Sovet – [Medical Council], 2013, no. 10, pp. 46–53.
14. *Ahmed M. H.* Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: has the time come for cardiologists to be hepatologists? / M. H. Ahmed, S. Barakat, A. O. Al-mobarak // J Obes. – 2012. – Vol.2012. – P. 483135.
15. *Shishkina E.* The risk of cardiovascular events in persons with a non-cardiac pathology / O. Khlynova, L. Vasilets, E. Shishkina et al. // Journal of Applied Pharmaceutical Science. – 2017. – Vol.7 (07), P. 208–211.
16. *Khullar V.* Pre-and-post transplant considerations in patients with non-alcoholic fatty liver disease / V. Khullar, A. Dolganiuc, R. J. Firpi // World J Transplant. – 2014. – Vol.4 (2). – P. 81–92.
17. *Буеверов А. О.* Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии / А. О. Буеверов, П. О. Богомолов // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2009. – № 1. – С. 3–9.
Bueverov A. O., Bogomolov P. O. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni' pecheni: obosnovaniye patogeneticheskoy terapii [Non-alcoholic fatty liver disease: the rationale for pathogenetic therapy]. Klinicheskiye perspektivy gastroenterologii, gepatologii – [Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology], 2009, no. 1, pp. 3–9.