DOI: 10.31550/1727-2378-2018-151-7-6-10

Оригинальная статья

Стеатоз печени: поиск новых факторов риска. Биоимпедансный анализ и эластометрия при проведении скрининга

Л. Н. Белоусова, Л. С. Евдокимова, Д. С. Евдокимов, М. Ю. Серкова, И. Г. Бакулин

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Цель исследования: оценить распространенность стеатоза печени и ассоциированных с ним особенностей компонентного состава организма по результатам эластографии (фиброэластометрии) с функцией CAP и биоимпедансного анализа у молодых людей.
Дизайн: проспективное одноцентровое открытое поперечное (одномоментное) клиническое исследование.
Материалы и методы. Комплексно обследованы 59 добровольцев — студентов Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова (г. Санкт-Петербург) в возрасте 19–28 лет без верифицированных заболеваний печени и билиарного тракта. Для статистической обработки данных применен метод бинарной логистической регрессии.
Результаты. Эластографические признаки стеатоза по результатам фиброэластометрии с функцией CAP выявлены у 12 человек (20,3%). Результаты бинарной логистической регрессии показали, что при превышении верхней границы нормы жировой ткани шанс развития стеатоза возрастает в 28,5 раза.
Заключение. Выявлена достаточно высокая распространенность стеатоза печени среди молодых жителей мегаполиса. Развитие стеатоза печени у здоровых людей молодого возраста статистически значимо ассоциировано с увеличением количества жировой ткани в организме.
Ключевые слова: фиброэластометрия с функцией CAP, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз печени, биоимпедансный анализ.

Для цитирования: Белоусова Л. Н., Евдокимова Л. С., Евдокимов Д. С., Серкова М. Ю., Бакулин И. Г. Стеатоз печени: поиск новых факторов риска. Биоимпедансный анализ и эластометрия при проведении скрининга // Доктор.Ру. 2018. № 7 (151). С. 6–10.

Original Paper

Hepatic Steatosis: Search for New Risk Factors. Bioimpedance Analysis and Elastometry in Screening

L. N. Belousova, L. S. Evdokimova, D. S. Evdokimov, M. Yu. Serkova, I. G. Bakulin

North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg

Study Objective: To assess the prevalence of hepatic steatosis and associated features of the body composition using elastography (fibroelastometry) with CAP function and bioimpedance analysis in young people.
Study Design: Perspective open single-site cross-sectional (single-step) clinical study.
Materials and Methods: 59 volunteers (students from North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov (St. Petersburg)) aged 19 to 28 years old without verified hepatic and biliary tract diseases underwent a complex examination.Binary logistic regression was used for statistical data processing.
Study Results: Fibroelastometry with CAP function revealed elastographic signs of steatosis in 12 patients (20.3%). Binary logistic regression results demonstrated that when the upper limit of adipose tissue value is exceeded, the risk of steatosis rises by 28.5 times.
Conclusion: Hepatic steatosis is quite common for young citizens of the metropolis. Hepatic steatosis in healthy young people is statistically associated with increase in adipose tissue.
Keywords: fibroelastometry with CAP functions, nonalcoholic fatty liver disease, hepatic steatosis, bioimpedance analysis.

For reference: Belousova L. N., Evdokimova L. S., Evdokimov D. S., Serkova M. Yu., Bakulin I. G. Hepatic Steatosis: Search for New Risk Factors. Bioimpedance Analysis and Elastometry in Screening. Doctor.Ru. 2018; 7(151): 6–10.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — диффузное заболевание печени, характеризующееся избыточным накоплением жира в гепатоцитах с соответствующими морфологическими изменениями, у лиц, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах. НАЖБП включает в себя несколько клинико-морфологических форм: жировой, или неалкогольный, стеатоз (НАС, неалкогольная жировая печень), который в большинстве случаев имеет доброкачественное течение и обратим при своевременном лечении; неалкогольный стеатогепатит; фиброз, характеризующийся потенциалом к прогрессированию в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Заболевание, как правило, протекает бессимптомно [1].

Распространенность НАЖБП неуклонно растет во всем мире. Согласно данным российских эпидемиологических исследований DIREG 1 (2007) и DIREG 2 (2015), за 7 лет она

Бакулин Игорь Геннадьевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России. 195067, г. Санкт-Петербург, Пискарёвский пр-т, д. 47. E-mail: igbakulin@yandex.ru
Белоусова Лия Николаевна — к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России. 195067, г. Санкт-Петербург, Пискарёвский пр-т, д. 47. E-mail: liya-belousova@yandex.ru
Евдокимов Дмитрий Сергеевич — студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: kasadian244@gmail.com
Евдокимова Лариса Сергеевна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России. 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. E-mail: larisa.evdokimova.1995@mail.ru
Серкова Маргарита Юрьевна — к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России. 195067, г. Санкт-Петербург, Пискарёвский пр-т, д. 47. E-mail: serkova.margarita@yandex.ru

выросла на 10% [2]. Следует обратить особое внимание на то, что распространенность НАЖБП у детей достигла 10%, у подростков — 17%, а у детей с ожирением, количество которых с каждым годом увеличивается, она равна 40–70% [3]; эти показатели послужили причиной для разработки педиатрических рекомендаций по диагностике и лечению НАЖБП у детей [4]. В Российской Федерации распространенность НАЖБП среди молодых людей (от 18 до 29 лет) на 2015 год составила 19,25% [2, 5].

Подавляющее большинство авторов к основным факторам риска развития НАЖБП относят ожирение, сахарный диабет 2 типа, гиперхолестеринемию, ИМТ ≥ 27 кг/м^2, гиперлипидемию; наличие данных факторов позволяет предположить диагноз и прогнозировать развитие тяжелой формы заболевания [2, 6, 7]. При этом известно, что жировая дегенерация печени может возникнуть задолго до развития метаболического синдрома, а стеатоз печени может сформироваться при повышении массы тела, не сопровождающемся ростом ИМТ, так как в этом случае возможны перераспределение содержания липидов в тканях и нарушение метаболизма.

Все большее применение для диагностики НАБЖП находит метод эластографии (фиброэластометрии) печени, основанный на изменении частоты эхосигнала вследствие неодинаковой эластичности ткани [8]. Наиболее прогрессивной и специфичной считается эластография печени с функцией CAP (англ. controlled attenuation parameter) — метод состоит в оценке контролируемого параметра затухания ультразвука (КПЗУ) и базируется на контролируемой вибрации (англ. vibration-controlled transient elastography), встроенной в фиброскан (FibroScan, Echosens, Франция) [9]. Данный подход отличается быстротой и имеет ряд преимуществ: он может применяться в качестве скрининга, обладает высокой диагностической значимостью, позволяет определять и стеатоз, и фиброз в одном исследовании [9]. Кроме того, значения КПЗУ статистически значимо коррелируют с данными биопсии печени, но неинвазивность эластографии делает ее предпочтительной для прогнозирования НАС и НАЖБП, а наличие датчиков M и XL в аппаратах последнего поколения позволяет проводить исследование даже у лиц с избыточной массой тела [9, 10].

Широкая распространенность и рост частоты НАЖБП обусловливают необходимость своевременной профилактики и раннего выявления стеатоза печени, что, безусловно, должно проводиться преимущественно с использованием неинвазивных методов диагностики.

Целью работы стала оценка распространенности стеатоза печени и ассоциированных с ним особенностей компонентного состава организма по результатам эластографии с функцией CAP и биоимпедансного анализа у молодых людей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова (г. Санкт-Петербург) проведено проспективное одноцентровое открытое поперечное (одномоментное) клиническое исследование [11]. В группу исследуемых вошли 59 студентов СЗГМУ им. И. И. Мечникова в возрасте 19–28 лет (медиана возраста — 20,5 года), из них 22 мужчины (37,3%) и 37 женщин (62,7%).

Критерии включения: согласие на участие в исследовании; возраст старше 18 лет; отсутствие верифицированных заболеваний печени и билиарного тракта; отсутствие регулярного приема лекарств; употребление алкоголя не более 30 г в день для мужчин и 20 г для женщин [7]. Критерии исключения: добровольный отказ испытуемого от участия в исследовании; наличие заболеваний печени и билиарного тракта; регулярный прием лекарств; превышение допустимой нормы употребления алкоголя.

У всех участников исследования отсутствовали жалобы, которые могли бы свидетельствовать о заболевании печени. Перед применением комплекса лабораторно-инструментальных методов диагностики все участники прошли анкетирование, которое включало вопросы: о состоянии здоровья; об отягощенном наследственном анамнезе по сердечно-сосудистой патологии, заболеваниям печени, ожирению, сахарному диабету 2 типа; о характере питания и употребления алкоголя.

Всем исследуемым был проведен биохимический анализ крови для оценки уровней глюкозы и холестерина. В дальнейшем при статистической обработке данных превышение нормальных значений рассматривалось как потенциальный фактор риска развития НАЖБП.

Наличие и степень стеатоза и стадию фиброза печени определяли на аппарате FibroScan 502 Touch (Echosens, Франция) с использованием датчиков M или XL при положении пациента лежа на спине с отведенной за голову рукой. Измерение проводилось натощак, датчик устанавливался в VI–VIII межреберье по средней подмышечной линии. Среднее значение не менее 10 успешных измерений характеризовало эластический модуль печени, результат выражался в килопаскалях (кПа) и децибелах/метр (дБ/м). Оценивали итоговые цифры эластичности печени, фиброз устанавливали при значениях больше 5,9 кПа, степени фиброза определяли согласно шкале METAVIR [12]. Для оценки выраженности стеатоза применяли параметр затухания ультразвуковой волны (CAP) в дБ/м, коррелирующий со степенью стеатоза:

1) S0 — нет стеатоза; < 215 дБ/м;

2) S1 — минимальный стеатоз, ≤ 5% гепатоцитов со стеатозом; 215–251 дБ/м;

3) S2 — умеренный стеатоз, 6–32% гепатоцитов со стеатозом; 252–295 дБ/м;

4) S3 — выраженный стеатоз, 33–100% гепатоцитов со стеатозом; ≥ 296 дБ/м [13].

Биоимпедансный анализ состава тела выполняли на аппарате «Диамант» v. 8.0 (Российская Федерация): оценивали ИМТ, массу тела, жировую массу, а также проводили измерение окружности талии и бедер как основных критериев метаболического синдрома. Принятые при использовании биоимпедансного анализа верхние границы нормы для доли жировой ткани в организме в изучаемой возрастной группе: 33% для женщин и 20% для мужчин [14].

Для расчета 95%-х доверительных интервалов (ДИ) при оценке распространенности стеатоза печени в генеральной совокупности использовали метод Уилсона [15]. Расчет 95%-го ДИ проводили с помощью онлайн-калькулятора VassarStats: Website for Statistical Computation [16].

Для оценки роли факторов, которые потенциально могут оказать влияние на развитие стеатоза печени, применяли метод бинарной логистической регрессии [17]. Данный метод позволяет учитывать вклад вмешивающихся факторов (конфаундеров), потенциально способных воздействовать на результаты анализа. В логистической регрессии зависимой переменной являлась бинарная переменная, характеризовавшая наличие у обследуемого лица стеатоза печени и имевшая значение «0»/«1»: значение «1» соответствовало наличию стеатоза, а «0» — его отсутствию.

Изучавшиеся в результате проведенного сбора данных характеристики участников исследования вводились в регрессионную модель в качестве независимых переменных, причем непрерывные переменные были переведены в номинальные: долю жировой массы в общей массе тела, ИМТ, пол, наследственность, уровень холестерина и уровень глюкозы в крови. Для всех независимых переменных применяли метод форсированного (одновременного) ввода. Ввиду возрастной гомогенности выборки возраст в модель не включали.

Влияние факторов на развитие стеатоза в бинарной логистической регрессии количественно оценивали с помощью отношения шансов (ОШ). Нескорректированные ОШ рассчитывали в ходе однофакторного регрессионного анализа, проводившегося отдельно для каждой независимой переменной; анализ позволял оценить независимое влияние каждого фактора. Для расчета скорректированных ОШ применяли многофакторный регрессионный анализ, в котором все независимые переменные вводились в модель одновременно; при этом учитывались их взаимовлияние и совокупное воздействие на зависимую бинарную переменную, характеризовавшую развитие стеатоза печени у участника исследования.

Бинарную логистическую регрессию выполняли с помощью статистической программы SPSS 23.0 (IBM Corp., США). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Увеличение окружности талии (> 94 см у мужчин, ≥ 80 см у женщин), являющееся основным критерием метаболического синдрома [18], обнаружено только у 4 (18,2%) мужчин и одной женщины (2,7%).

По результатам фиброэластометрии признаки нарушений структуры печени присутствовали у 14 из 59 обследованных (23,7%). Признаки стеатоза (CAP > 215 дБ/м) выявлены у 12 (20,3%) человек, из них сочетание фиброза и стеатоза обнаружено у 5 (41,7%) — следует помнить, что эта комбинация повышает риск развития цирроза и сердечно-сосудистых событий [19]. Распределение по стадиям стеатоза: S1 — 75%; S2 — 16,7%; S3 — 8,3%.

При анализе данных биоимпедансометрии (на этом этапе исследования учитывались данные 57 человек) отмечено, что только около половины обследованных (31 человек; 54,4%) имеют нормальную массу тела; показатель выше нормы констатирован в 23 (40,3%) наблюдениях, ниже нормы — в 3 (5,3%). Процентное содержание жировой ткани в организме в пределах возрастной нормы с учетом пола обследуемого отмечено в 17 (29,8%) случаях; у 21 человека (36,8%) оно не достигало нормы, у 19 (33,4%) — превышало нормальный порог. ИМТ был автоматически рассчитан при проведении биоимпедансного анализа: увеличение, соответствовавшее избытку массы тела и ожирению, имели 14 (24,6%) обследованных, недостаток массы тела — 9 (15,8%).

Всем исследуемым, у которых были обнаружены эластографические признаки стеатоза печени, проводили УЗИ органов брюшной полости. Результатами УЗИ диагноз НАС подтвердился у 8 из 12 (66,7%) обследованных, что позволяет говорить об эластографии печени с функцией CAP как о более чувствительном методе для ранней диагностики НАЖБП, нежели УЗИ брюшной полости [20].

Результаты бинарной логистической регрессии для изучения влияния факторов на развитие стеатоза печени

По данным многомерного анализа была построена бинарная регрессионная модель (*табл.*), которая объясняла 33% вариабельности переменной, кодировавшей нали-

Таблица

Характеристика выборки и результаты бинарного логистического анализа

Оцениваемый параметр	Стеатоз выявлен		Стеатоз отсутствует		Всего		Нескорректированные показатели		Скорректированные показатели	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	ОШ [95%-й ДИ]	p	ОШ [95%-й ДИ]	p
Доля жировой ткани в организме (n = 57; 12/45)										
Превышает верхнюю границу нормы	8	66,7	11	24,4	19	33,3	6,2 [1,6; 24,6]	**0,010**	28,5 [1,1; 751,2]	**0,045**
Не превышает верхнюю границу нормы	4	33,3	34	75,6	38	66,7	КС		КС	
Индекс массы тела (n = 57; 12/45)										
Более 25 кг/м²	6	50,0	8	17,8	14	24,6	4,6 [1,2; 18,1]	**0,028**	1,4 [0,1; 14,2]	0,772
25 кг/м² или менее	6	50,0	37	82,2	43	75,4	КС		КС	
Пол (n = 59; 12/47)										
Мужчины	6	50,0	16	34,0	22	37,3	0,5 [0,1; 1,9]	0,312	0,2 [0,0; 2,2]	0,163
Женщины	6	50,0	31	66,0	37	62,7	КС		КС	
Наследственность (n = 59; 12/47)										
Отягощена по сахарному диабету или ожирению	4	33,3	15	31,9	19	32,2	0,6 [0,1; 2,7]	0,348	0,4 [0,1; 2,5]	0,335
Отягощена по другим заболеваниям	2	16,7	17	36,2	19	32,2	0,3 [0,0; 1,6]		0,2 [0,0; 1,6]	
Не отягощена	6	50,0	15	31,9	21	35,6	КС		КС	
Уровень холестерина (n = 59; 12/47)										
Превышает верхнюю границу нормы	3	25,0	8	17,0	11	18,6	1,6 [0,4; 7,4]	0,529	1,2 [0,2; 8,5]	0,843
Не превышает верхнюю границу нормы	9	75,0	39	83,0	48	81,4	КС		КС	
Уровень глюкозы (n = 59; 12/47)										
Превышает верхнюю границу нормы	1	8,3	4	8,5	5	8,5	1,0 [0,1; 9,6]	0,984	0,2 [0,0; 4,7]	0,345
Не превышает верхнюю границу нормы	11	91,7	43	91,5	54	91,5	КС		КС	

Примечание. ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал, КС — категория сравнения.

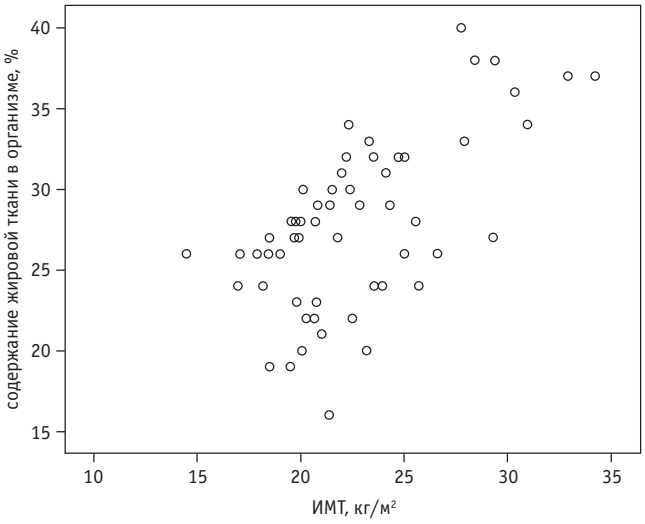
чие стеатоза печени (псевдокоэффициент детерминации Найджелкерке равен 0,329).

Целью построения модели была оценка влияния факторов на развитие стеатоза печени, данная модель не является прогностической.

Одновременное введение в модель переменных, кодировавших ИМТ и содержание жировой ткани в организме, оказалось возможным, так как между данными показателями не было выявлено сильной корреляционной связи (коэффициент корреляции Спирмена равен 0,57) (*рис.*).

Однофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что в случае превышения верхней границы нормы количества жировой ткани в организме шансы обнаружить стеатоз печени статистически значимо ($p < 0,05$) возрастают в 6,2 раза, а случае превышения верхней границы нормы ИМТ — в 4,6 раза. Но в результате учета влияния других факторов — пола, наследственности и биохимических маркеров особенностей углеводного и липидного обмена — роль ИМТ нивелировалась, влияние ИМТ более 25 кг/м^2 на возможность развития стеатоза печени оказалось статистически незначимым. При этом скорректированная модель показала, что шансы выявить стеатоз печени у лиц, количество жировой ткани в организме у которых превышает нормальные значения, увеличиваются в 28,5 раза (95%-й ДИ [1,1; 751,2]) по сравнению с теми, у кого количество жировой ткани в организме не превышает нормальных границ (следует учесть, что широкие ДИ объясняются относительно небольшим объемом выборки).

Рис. Скаттерограмма, демонстрирующая отсутствие сильной корреляционной связи между индексом массы тела и содержанием жировой ткани в организме



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фиброэластометрия с функцией CAP является достаточно информативным методом для скрининговой диагностики неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В результате проведенного исследования установлено, что развитие стеатоза печени статистически значимо ассоциировано с увеличением количества жировой ткани в организме: у лиц, содержание жировой ткани в организме которых превышает верхнюю границу нормы, шансы развития стеатоза печени резко повышаются. Таким образом, подтверждена важность оценки компонентного состава организма, и в частности количества жировой ткани, как интегрального соматометрического показателя при оценке шансов развития стеатоза печени у практически здоровых лиц молодого возраста. Раннее обнаружение признаков избыточного количества жировой ткани и проведение адекватных лечебно-профилактических мероприятий даже при наличии нормальных значений индекса массы тела позволит своевременно предупреждать прогрессирование НАЖБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балукова Е. В., Барышникова Н. В., Белоусова Л. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы. Фарматека. 2016; 2: 63–8. [Balukova E.V., Baryshnikova N.V., Belousova L.N. Nealkogol'naya zhirovaya bolezn' pecheni: sovremennoe sostoyanie problemy. Farmateka. 2016; 2: 63–8. (in Russian)]*
2. *Ивашкин В. Т., Драпкина О. М., Маев И. В., Трухманов А. С., Блинов Д. В., Пальгова Л. К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 6: 31–41. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Pal'gova L.K. i dr. Rasprostranennost' nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni u patsientov ambulatorno-poliklinicheskoi praktiki v Rossiiskoi Federatsii: rezul'taty issledovaniya DIREG 2. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2015; 6: 31–41. (in Russian)]*
3. *Clemente M.G., Mandato C., Poeta M., Vajro P. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: Recent solutions, unresolved issues, and future research directions. World J. Gastroenterol. 2016; 22(36): 8078–93. DOI: 10.3748/wjg.v22.i36.8078.*
4. *Vos M.B., Abrams S.H., Barlow S.E., Caprio S., Daniels S.R., Kohli R. 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): 319–34. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001482.*
5. *Новикова В. П., Гурова М. М., ред. Желудочно-кишечный тракт и ожирение у детей. СПб.: СпецЛит; 2016. 302 с. [Novikova V.P., Gurova M.M., red. Zheludochno-kishechnyi trakt i ozhirenie u detei. SPb.: SpetsLit; 2016. 302 s. (in Russian)]*
6. *Бакулин И. Г., Винницкая Е. В., Сандлер Ю. Г., Кейян В. А., Родионова С. В. Оценка фиброза печени у пациентов с сахарным диабетом. Фарматека. 2016; 2: 43–8. [Bakulin I.G., Vinnitskaya E.V., Sandler Yu.G., Keiyan V.A., Rodionova S.V. Otsenka fibroza pecheni u patsientov s sakharnym diabetom. Farmateka. 2016; 2: 43–8. (in Russian)]*
7. *European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J. Hepatol. 2016; 64(6): 1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.*
8. *Маев И. В., Кузнецова Е. И., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени. Consilium Medicum. 2015; 8: 20–7. [Maev I.V., Kuznetsova E.I., Andreev D.N., Dicheva D.T. Sovremennye i perspektivnye podkhody k diagnostike nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni. Consilium Medicum. 2015; 8: 20–7. (in Russian)]*
9. *Бакулин И. Г., Сандлер Ю. Г., Кейян В. А., Ротин Д. Л. Новый неинвазивный метод оценки стеатоза при хронических заболеваниях печени. Терапевт. арх. 2016; 2 (88): 49–57. [Bakulin I.G., Sandler Yu.G., Keiyan V.A., Rotin D.L. Novyi neinvazivnyi metod otsenki steatoza pri khronicheskikh zabolevaniyakh pecheni. Terapevt. arkh. 2016; 2(88): 49–57. (in Russian)]*
10. *De Lédinghen V., Hiriart J.B., Vergniol J., Merrouche W., Bedossa P., Paradis V. Controlled Attenuation Parameter (CAP) with the XL Probe*

of the Fibroscan®: A Comparative Study with the M Probe and Liver Biopsy. Dig. Dis. Sci. 2017; 62(9): 2569–77. DOI: 10.1007/s10620-017-4638-3.

11. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении. Наука и Здравоохранение. 2015; 4: 5–17. [Grzhibovskii A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Issledovaniya tipa «sluchai-kontrol'» v zdravookhranenii. Nauka i Zdravookhranenie. 2015; 4: 5–17. (in Russian)]
12. Bedossa P., Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology. 1996; 24(2): 289–93.
13. De Lédinghen V., Vergniol J., Foucher J., Merrouche W., le Bail B. Non-invasive diagnosis of liver steatosis using controlled attenuation parameter (CAP) and transient elastography. Liver Int. 2012; 32(6): 911–8. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02820.x.
14. Официальный сайт производителя аппаратов для биоимпедансного анализа TANITA. URL: https://tanita.eu/tanita-academy/understanding-your-measurements (дата обращения — 14.11.2017). [Ofitsial'nyi sait proizvoditelya apparatov dlya bioimpedansnogo analiza TANITA. URL: https://tanita.eu/tanita-academy/understanding-your-measurements (data obrashcheniya — 14.11.2017). (in Russian)]
15. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Анализ номинальных и ранговых переменных данных с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS. Наука и Здравоохранение. 2016; 6: 5–37. [Grzhibovskii A.M., Ivanov S.V., Gorbatova M.A. Analiz nominal'nykh i rangovykh peremennykh dannykh s ispol'zovaniem programmnogo obespecheniya Statistica i SPSS. Nauka i Zdravookhranenie. 2016; 6: 5–37. (in Russian)]
16. Электронный калькулятор для расчета доверительного интервала. URL: http://facultysites.vassar.edu/lowry/rank.html (дата обращения — 14.11.2017). [Elektronnyi kal'kulyator dlya rascheta doveritel'nogo intervala. URL: http://facultysites.vassar.edu/lowry/rank.html (data obrashcheniya — 14.11.2017). (in Russian)]
17. Наследов А. SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных. СПб.: Питер; 2011. 400 с. [Nasledov A. SPSS 19: professional'nyi statisticheskii analiz dannykh. SPb.: Piter; 2011. 400 s. (in Russian)]
18. Чазова И. Е., Недогода С. В., Жернакова Ю. В., Сусеков А. В., Медведева И. В., Шестакова М. В. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: Клинические рекомендации МЗ РФ. М., 2013. 42 с. [Chazova I.E., Nedogoda S.V., Zhernakova Yu.V., Susekov A.V., Medvedeva I.V., Shestakova M.V. Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s metabolicheskim sindromom: Klinicheskie rekomendatsii MZ RF. M., 2013. 42 s. (in Russian)]
19. Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S., Adams L.A., Bjornsson E.S., Charatcharoenwitthaya P. et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology. 2015; 149(2): 389–97.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.
20. Степанов Ю. М., Ягмур В. Б., Шендрик Л. М., Недзвецкая Н. В. Место транзиентной эластографии в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. Гастроентерологія. 2016; 2: 14–8. [Stepanov Yu.M., Yagmur V.B., Shendrik L.M., Nedzvetskaya N.V. Mesto tranzientnoi elastografii v diagnostike nealkogol'noi zhirovoi bolezni pecheni. Gastroenterologiya. 2016; 2: 14–8. (in Russian)]