

# Ранняя диагностика метаболических нарушений функции печени при ожирении

Л.А. Корноухова<sup>1, 2</sup>, Н.Л. Денисов<sup>3</sup>, В.Н. Марченко<sup>2</sup>, Т.А. Пампуло<sup>2</sup>, В.Л. Эмануэль<sup>2</sup>

<sup>1</sup> АО «Северо-Западный центр доказательной медицины»; Россия, г. Санкт-Петербург

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Клиника высоких медицинских технологий имени Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, г. Санкт-Петербург



Оригинальная  
статья

**Цель исследования:** сформировать комплекс лабораторных предикторов стеатоза печени при абдоминальном ожирении (АО).

**Дизайн:** скрининговое и сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** На этапе скрининга изучены данные профилактических медицинских осмотров лиц с ожирением/избыточным весом (n = 262) и с нормальным весом (n = 100). Для сравнительного исследования сформированы группы здоровых пациентов с АО метаболически «здорового» (n = 23) и нездорового фенотипа (n = 85), больных с АО (n = 31) и здоровых без АО (n = 23).

Определяли уровни аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, γ-глутамилтрансферазы, общего билирубина, глюкозы крови, наташак, триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, аполипопротеинов А1 и В, высокочувствительного С-реактивного белка, гомоцистеина, инсулина наташак, α2-макроглобулина, гаптоглобина. Стадию поражения печени оценивали по алгоритмам FibroMax и/или SteatoScreen (BioPredictive, Франция) и данным ультразвукового исследования печени.

**Результаты.** Определен интегральный предиктор стеатоза печени с поражением более 32% гепатоцитов с пороговым значением 0,69 (чувствительность — 81%, специфичность — 88%, p < 0,001). Площадь под ROC-кривой составила 0,910.

**Заключение.** Продемонстрирована прогностичность лабораторных параметров даже среди пациентов с метаболически «здоровым» фенотипом АО.

**Ключевые слова:** абдоминальное ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, превентивная медицина, метаболически «здоровое» ожирение.

**Вклад авторов:** Корноухова Л.А. — анализ литературы, концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; Денисов Н.Л. — концепция и дизайн исследования, проведение клинического исследования, сбор и обработка материала, редактирование текста статьи; Марченко В.Н. — редактирование текста статьи; Пампуло Т.А. — сбор и обработка материала; Эмануэль В.Л. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста статьи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Корноухова Л.А., Денисов Н.Л., Марченко В.Н., Пампуло Т.А., Эмануэль В.Л. Ранняя диагностика метаболических нарушений функции печени при ожирении. Доктор.Ру. 2019; 8(163): 35–43. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-35-43

## Early Diagnosis of Hepatic Metabolic Disorders in Obese Patients

L.A. Kornoukhova<sup>1, 2</sup>, N.L. Denisov<sup>3</sup>, V.N. Marchenko<sup>2</sup>, T.A. Pampulo<sup>2</sup>, V.L. Emanuel<sup>2</sup>

<sup>1</sup> AO Northwestern Center for Evidence-based Medicine; 28a Pulkovskoye Shosse, St. Petersburg, Russian Federation 196158

<sup>2</sup> Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Ministry of Health; 6-8 Lev Tolstoy St., St. Petersburg, Russian Federation 197022

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Advanced Medical Technologies Clinic, St. Petersburg State University (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education); 154 Fountains River Embankment, St. Petersburg, Russian Federation 190103

**Objective of the Study:** To determine a set of laboratory predictors of hepatic steatosis in people with abdominal obesity (AO).

**Study Design:** This was a screening and comparative study.

**Materials and Methods:** In the screening phase, routine check-up data on 262 obese or overweight people and 100 people with normal weight were studied. For purposes of the comparative study, the following groups were defined: healthy people with metabolically healthy



Original  
Paper

Денисов Николай Львович — д. м. н., врач-гастроэнтеролог КВМТ им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО СПбГУ. 190103, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Реки Фонтанки, д. 154. E-mail: denisov\_nikolay@list.ru

Корноухова Любовь Александровна — заместитель генерального директора по лабораторной диагностике АО «СЗЦДМ»; аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 196158, Россия, г. Санкт-Петербург, Пулковское ш., д. 28а. eLIBRARY.RU SPIN: 5617-7827. ORCID ID: 0000-0002-3840-1032. E-mail: kornoukhova@mail.ru

Марченко Валерий Николаевич — профессор кафедры госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, д. м. н., профессор. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. eLIBRARY.RU SPIN: 1711-4150. E-mail: marchyn@mail.ru

Пампуло Татьяна Александровна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. E-mail: ejvcons@mail.ru

Эмануэль Владимир Леонидович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. eLIBRARY.RU SPIN: 1177-4802. E-mail: vladimirem1@gmail.com

АО (n = 23), healthy people with metabolically unhealthy AO (n = 85), people with AO who were experiencing disease (n = 31), and healthy subjects without AO (n = 23).

The following parameters were measured: alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase,  $\gamma$ -glutamyltransferase, total bilirubin, fasting blood glucose, triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins A1 and B, high-sensitivity C-reactive protein, homocysteine, fasting insulin,  $\alpha$ 2-macroglobulin, and haptoglobin. Stage of liver damage was determined using FibroMax and/or SteatoScreen (BioPredictive, France) algorithms and data from ultrasound examination of the liver.

**Study Results:** The study identified a integral predictor with a threshold value of 0.69 for liver steatosis involving damage to 32% of the hepatocytes (81% sensitivity and 88% specificity;  $p < 0.001$ ). The area under the ROC curve was 0.910.

**Conclusion:** The study demonstrated the prognostic value of laboratory parameters even in patients with metabolically healthy AO.

**Keywords:** abdominal obesity, non-alcoholic fatty liver disease, preventive medicine, metabolically healthy obesity.

**Contribution:** Kornoukhova, L.A. — thematic publications reviewing, study concepts and design, a set of clinical material, data processing analysis and interpretation, article preparation; Denisov, N.L. — study concepts and design, conducting the clinical study, a set of clinical material and data processing, article reviewing; Marchenko, V.N. — article reviewing; Pampulo, T.A. — a set of clinical material and data processing; Emanuel, V.L. — study concepts and design, article reviewing

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Kornoukhova L.A., Denisov N.L., Marchenko V.N., Pampulo T.A., Emanuel V.L. Early Diagnosis of Hepatic Metabolic Disorders in Obese Patients. Doctor.Ru. 2019; 8(163): 35–43. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-35-43

**О**жирение — актуальное, социально значимое явление, фактор риска развития «болезней цивилизации». За период 2010–2016 гг. заболеваемость первичным ожирением (Е66–Е67 по МКБ-10) в России выросла на 53%: с 813,2 до 1244,5 случая на 100 тысяч населения, — а с установлением диагноза впервые в жизни — на 98% [1, 2].

Однако метаанализ, проведенный группой ученых из Канады и США в 2018 г., с обработкой информации о 54 000 участников выявил 6% пациентов с ожирением, но без нарушений обмена веществ [3]. Такой феномен получил признание как «метаболически здоровое ожирение» (в оригинальном тексте: *metabolically healthy obese* [4]): согласно физиологическим исследованиям, у части пациентов с ожирением сохраняется относительная чувствительность к инсулину, а эпидемиологические данные указывают на низкий риск развития метаболического синдрома, диабета и ССЗ. Эти наблюдения отражают разные плацдармы метаболической адаптации при «здоровом» и патологическом ожирении, в частности различные структурно-функциональные изменения печени в генезе заболевания.

Актуальность проблемы подчеркивают, например, авторы Общих принципов клинической практики по оказанию медицинской помощи больным ожирением Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американской коллегии эндокринологов (англ. AACE/ACE Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity, 2016) [4], а также авторы Клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) (англ. Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease), опубликованных в 2016 г. [5]. Согласно мнению специалистов европейских ассоциаций по изучению болезней печени (англ. European Association for the Study of the Liver, EASL), диабета (англ. European Association for the Study of Diabetes, EASD) и ожирения (англ. European Association for the Study of Obesity, EASO), у пациентов с инсулинорезистентностью и/или наличием метаболических факторов риска необходимо проводить диагностику НАЖБП (степень А1) и определять стадию жировой дегенерации печени, так же как у всех лиц со стеатозом надо исключать компоненты метаболического синдрома (степень А1) [4, 5].

Известно о широкой распространенности как заболеваний печени, так и избыточной массы тела среди россиян. По данным эпидемиологического проекта DIREG 2, состояние избыточного питания в Российской Федерации диагностировали

у 67% амбулаторных пациентов из 50 000 обследованных, а распространенность жировой дегенерации печени в виде неалкогольного стеатоза печени (СП) составляет 28% [6].

Разработка и использование критериев клинической лабораторной диагностики в целях профилактики и диагностики поражения отдельных органов представляются крайне актуальными и корреспондируют с Программой профилактики неинфекционных заболеваний — одного из основных направлений развития российского здравоохранения на ближайшие годы согласно Стратегии развития здравоохранения в России до 2025 года [7]. На ранних этапах ожирения с повышенной функциональной нагрузкой на печень изменение образа жизни, контроль над факторами риска и терапевтические методы позволяют воздействовать на метаболические нарушения, устраняя их.

**Цель исследования:** определить информативность лабораторных показателей как предикторов метаболических нарушений функции печени при ранних отклонениях в состоянии здоровья пациентов с абдоминальным ожирением (АО).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено с соблюдением правил Международного стандарта GCP (англ. Good Clinical Practice — «Надлежащая клиническая практика») и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта», одобрено комитетом по этике Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.

Работа состояла из двух этапов: скрининга и сравнительного исследования. Критерии включения и исключения из каждого этапа и другие основные характеристики дизайна исследования приведены в *таблице 1*.

Состояние здоровья участников оценивалось в процессе периодических профилактических медицинских осмотров [8] в специализированном отделении Клиники высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова Санкт-Петербургского государственного университета и в Северо-Западном центре доказательной медицины (АО «СЗЦДМ», г. Санкт-Петербург).

В ходе скрининга были проанализированы данные профилактических медицинских осмотров 262 человек с ожирением или избыточным весом и 100 — с нормальным весом.

Дизайн исследования

Характеристики	1-й этап	2-й этап
Название	скрининговое исследование	сравнительное исследование
Объект	медицинская документация	человек
Критерии включения	<ul style="list-style-type: none"> <li>данные об индексе массы тела Кетле (пороговое значение — 25,0 кг/м<sup>2</sup>);</li> <li>сведения об отсутствии злоупотребления алкоголем;</li> <li>отрицательные результаты дополнительных исследований — тестов на наркотики и алкоголь</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>наличие абдоминального ожирения (для основной группы) или его отсутствие (для группы сравнения);</li> <li>добровольное согласие на участие в исследовании;</li> <li>возраст <math>\geq 18</math> и <math>\leq 60</math> лет</li> </ul>
Критерии исключения	<ul style="list-style-type: none"> <li>употребление <math>\geq 40</math> г этанола в день для мужчин и <math>\geq 20</math> г для женщин;</li> <li>заболевания печени;</li> <li>клинические признаки атеросклероза;</li> <li>болезни сердечно-сосудистой системы атеросклеротического генеза;</li> <li>артериальная гипертензия;</li> <li>сахарный диабет;</li> <li>хронические заболевания почек;</li> <li>другие болезни внутренних органов, выявленные в процессе скрининга;</li> <li>хирургическая операция, перенесенная в предшествующие 6 месяцев;</li> <li>лабораторные признаки употребления наркотических веществ</li> </ul>	
Объем выборки	$\geq 300$ медицинских карт	$\geq 100$ человек

В сравнительное исследование были включены 162 человека, при анкетировании подтвердивших отсутствие злоупотребления алкоголем (с учетом норм, рекомендованных ВОЗ:  $< 40$  г этанола в день для мужчин и  $< 20$  г для женщин) и давших письменное согласие на участие в исследовании. Среди них было 133 человека с ожирением или избыточным весом и 29 — с нормальным весом. Блок-схема исследования, обследования и распределения лиц с АО по группам представлена на рисунке.

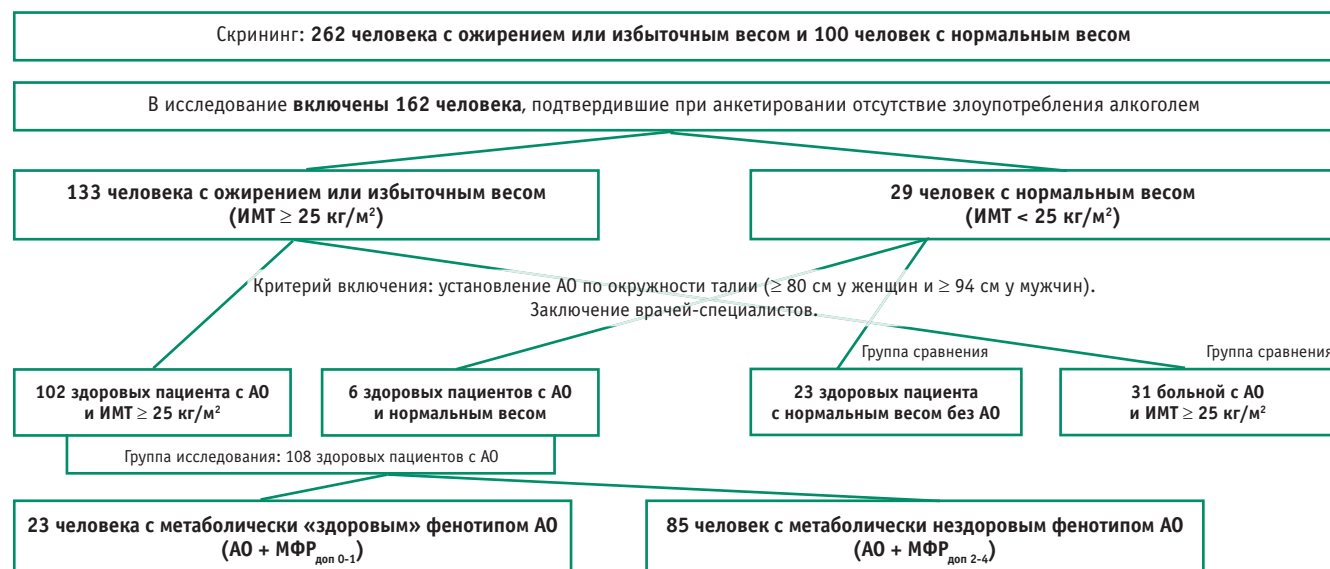
В рамках обследования проводились оценка жалоб и анамнеза, физикальные исследования: определение антропометрических параметров (окружности талии (ОТ), массы

тела, роста, ИМТ), аускультация и измерение АД, — а также анкетирование, ЭКГ. Все участники обследования были осмотрены врачами-специалистами: терапевтом, неврологом, психиатром-наркологом, офтальмологом, хирургом, стоматологом, оториноларингологом, дерматологом.

Всем включенным в обследование были выполнены лабораторные тесты: определение уровней АЛТ, АСТ  $\gamma$ -глутамил-трансферазы, общего билирубина, глюкозы крови натощак (ГКН), триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХсЛПВП) и низкой плотности (ХсЛПНП), клинический анализ крови. Лабораторные исследования проводились на базе лаборатории АО «СЗЦДМ».

Рис. Блок-схема исследования.

Примечание. АО — абдоминальное ожирение; ИМТ — индекс массы тела; МФР<sub>доп</sub> — дополнительный метаболический фактор риска



АО устанавливали при ОТ ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин (EASL/EASD/EASO, 2016 [5]). На основании полученных результатов из 162 обследованных сформировали группы:

- здоровых лиц с АО (n = 108);
- больных ССЗ с АО (n = 31);
- здоровых лиц без АО (n = 23) (см. рис.).

Учитывая необходимость выявления метаболических нарушений у лиц с АО, у участников обследования определяли наличие лабораторных критериев метаболического синдрома, точки отсечения компонентов которого выбирали в соответствии с требованиями нескольких документов [5, 9, 10]. Дополнительные метаболические факторы риска (МФР<sub>доп</sub>) учитывали согласно критериям Национальных клинических рекомендаций по ведению больных с метаболическим синдромом (2013) [9]: триглицериды ≥ 1,7 ммоль/л; ХсЛПВП < 1 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин; ХсЛПНП > 3,0 ммоль/л; ГКН ≥ 6,1 ммоль/л. АД ≥ 140/90 мм рт. ст. и прием антигипертензивных средств являлись критериями исключения

из исследования. Обследованные без МФР<sub>доп</sub> и с одним МФР<sub>доп</sub> считались метаболически «здоровыми», с двумя МФР<sub>доп</sub> и более — метаболически нездоровыми.

При разделении здоровых лиц с АО (n = 108) на группы метаболически «здорового» и метаболически нездорового фенотипа абдоминального ожирения (МЗФАО и МНЗФАО соответственно) выбранные для работы рекомендации [9] позволили включить в подгруппу метаболически «здоровых» наименьшее количество участников: 23 человека вместо 31 (табл. 2, 3). В результате были сформированы две группы исследования: МЗФАО (n = 23) и МНЗФАО (n = 85) (см. рис.).

Группы сравнения сформировали участники, отнесенные к патологии (больные ССЗ с АО, n = 31) и к норме (здоровые лица без АО, n = 23).

Оценка распределения пациентов указывает на однородность групп исследования по возрасту и степени ожирения (по весу, ИМТ и ОТ) (табл. 4).

Для определения стадии поражения печени, учета стадии жировой дегенерации печени (ЖДП), исключения фиброза

Таблица 2

## Критерии метаболического синдрома

Параметры	Критерии метаболического синдрома АНА/IDF/NHLBI/IAS/WHF/IASO, 2009 [10]	Национальные клинические рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом, 2013 [9]	Рекомендации EASL/EASD/EASO по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени, 2016 [5]
Критерии: основной/дополнительные	нет / три из пяти	наличие АО / два из пяти	не указаны
АО: окружность талии, см	> 94 у мужчин, > 80 у женщин	> 94 у мужчин, > 80 у женщин	≥ 94 у мужчин, ≥ 80 у женщин
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	≥ 5,6 (100 мг/дл) или сахаропонижающая терапия	≥ 6,1 и < 7,0, нарушенная толерантность к глюкозе — повышенный уровень глюкозы плазмы крови (≥ 7,8 и < 11,1 ммоль/л) через 2 часа после нагрузки 75 г безводной глюкозы	≥ 5,6 (100 мг/дл) или лечение по поводу сахарного диабета 2 типа
Артериальное давление, мм рт. ст.	≥ 130/85 или проведение антигипертензивной терапии пациентам с артериальной гипертензией в анамнезе	≥ 140/90 или прием антигипертензивных средств	≥ 130/85 или прохождение гипотензивного лечения
Триглицериды, ммоль/л	≥ 1,7 или медикаментозная терапия гипертриглицеридемии	≥ 1,7	> 1,7
ХсЛПВП, ммоль/л	< 1,0 у мужчин, < 1,3 у женщин или медикаментозная терапия дислипидемии	< 1,0 у мужчин, < 1,2 у женщин	< 1,0 у мужчин, < 1,3 у женщин
ХсЛПНП, ммоль/л	нет	> 3,0	нет
Компоненты метаболического синдрома при АО: не выявлены / выявлены	31/77	23/85	31/77

Примечание. Здесь и в последующих таблицах: АО — абдоминальное ожирение; ХсЛПВП и ХсЛПНП — холестерин липопротеинов высокой и низкой плотности соответственно; АНА — Американская кардиологическая ассоциация; EASD — Европейская ассоциация по изучению диабета; EASL — Европейская ассоциация по изучению болезней печени; EASO — Европейская ассоциация по изучению ожирения; IAS — Международное общество по изучению атеросклероза; IASO — Международная ассоциация по изучению ожирения; IDF — Международная федерация диабета; NHLBI — Национальный институт сердца, легких и крови (США); WHF — Всемирная кардиологическая федерация.



Таблица 3

Характеристика биохимических показателей метаболически «здоровых» лиц

Параметры	МЗФАО <sup>1</sup> (n = 23)		МЗФАО <sup>2</sup> (n = 31)		Здоровые без АО (n = 23)	
	Me	95%-й ДИ	Me	95%-й ДИ	Me	95%-й ДИ
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	5,02	4,75–5,30	5,23	5,00–5,59	5,06	4,82–5,22
Триглицериды, ммоль/л	1,32	0,99–2,00	1,51	1,29–2,06	0,80	0,73–1,02
ХсЛПВП, ммоль/л	1,40	1,10–1,49	1,30	1,10–1,40	1,62	1,02–2,46
ХсЛПНП, ммоль/л	2,50	2,00–2,99	2,80	2,25–3,10	3,10	1,52–4,13

<sup>1</sup> Национальные клинические рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом, 2013 [9].

<sup>2</sup> Клинические рекомендации АНА/IDF/NHLBI/IAS/WHF/IASO, 2009 [10]; EASL/EASD/EASO, 2016 [5].

Примечание. Здесь и в последующих таблицах МЗФАО — метаболически «здоровый» фенотип абдоминального ожирения.

Таблица 4

Характеристика сформированных групп

Параметры	МЗФАО (n = 23; мужчин/ женщин — 9/14)		МНЗФАО (n = 85; мужчин/ женщин — 22/63)		Больные с АО (n = 31; мужчин/ женщин — 10/21)		Здоровые без АО (n = 23; мужчин/ женщин — 9/14)	
	Me	95%-й ДИ	Me	95%-й ДИ	Me	95%-й ДИ	Me	95%-й ДИ
Возраст, лет	49	39–53	48	43–50	49	43–56	42	35–48
Вес, кг	80,0	70,1–91,0	89,0	86,0–92,0	95,2	86,6–103,3	65,0*	56,0–70,0
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,4	26,5–33,1	31,2	30,1–32,6	32,8	31,3–34,5	22,7*	20,9–23,7
Окружность талии, см	97,0	93,4–98,4	100,0	96,0–103,0	101,3	98,5–105,9	84,0*	82,0–85,0
Артериальное давление, мм рт. ст.:								
• систолическое	120,1	115,2–128,3	123,1	117,5–128,7	143,8	137,6–163,4	117,4	110,6–125,1
• диастолическое	72,0	69,4–78,1	72,3	67,2–77,4	93,1	83,3–105,6	71,2	70,0–76,3

Примечания.

1. Здесь и в последующих таблицах МНЗФАО — метаболически нездоровый фенотип абдоминального ожирения.

2. Знаком (\*) отмечены статистически значимые различия с группой МЗФАО:  $p < 0,05$ .

всем обследованным выполняли расчеты по алгоритму FibroMax и/или SteatoScreen (патент RU 2 403 576 C2 компании BioPredictive, Франция). Эти результаты оценивали в совокупности с данными УЗИ печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки и почек. Исследовали концентрации аполипопротеина A1, аполипопротеина B, высокочувствительного С-реактивного белка (hsCRP), гомоцистеина, инсулина натощак,  $\alpha$ 2-макроглобулина и гаптоглобина, кишечную микробиоту. С целью оценки изменений в сосудистой стенке проводили дуплексное сканирование каротидных артерий.

В ходе исследований рассчитывали индекс инсулинорезистентности HOMA-IR по формуле D.R. Matthews (1985):

глюкоза натощак (ммоль/л)  $\times$  инсулин натощак (Ед/л)/22,5,

а также индекс висцерального ожирения (англ. Visceral Adiposity Index, VAI) для мужчин и женщин по формулам M.C. Amato и соавт. (2010) [11] и коэффициент накопления продуктов липидов (англ. Lipid Accumulation Product, LAP) по формулам H. Kahn и соавт. (2005) [12].

Результаты исследования представлены абсолютными числами и процентами, значениями медианы (Me) и 95%-го, 99%-го доверительного интервала (ДИ). Статистический анализ проведен с использованием статистических пакетов Portable Statistica 8 (StatSoft, США), MedCalc (MedCalc

Software, Бельгия) и программы Microsoft Excel (Microsoft, США). Для нормального распределения данных применяли параметрические методы анализа (дисперсионный анализ, t-критерий Стьюдента), в остальных случаях — непараметрические методы (критерии Вилкоксона, Манна — Уитни). Взаимосвязь признаков оценивали с использованием метода корреляции Пирсона (для параметрического семейства) или Спирмена; операционные параметры тестов, такие как диагностическая чувствительность и диагностическая специфичность, — по четырехпольным таблицам сопряженности; диагностическую точность — по характеристическим ROC-кривым (англ. Area Under the Curve, AUC) и индексу Юдена (J). Различия показателей считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Описываемое исследование для определения эффективных предикторов и биомаркеров ЖДП и сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы основано на оценке состояния клинически «здоровых» пациентов с АО.

В число лиц со «здоровым» ожирением, то есть с АО без МФР<sub>доп</sub> и с одним МФР<sub>доп</sub>, вошли 7 человек (30,4% от группы МЗФАО), что составило 6,5% от общего количества здоровых пациентов с АО. Это сопоставимо с результатами других исследователей, указывающих на 6–10% пациентов с ожирением без нарушения обмена веществ [3, 13].

Нами выявлено, что даже для этих пациентов характерен умеренный (6–32%) СП (табл. 5), который указывает на наличие метаболических нарушений функции печени.

Статистически значимых различий между группами метаболически «здорового» ожирения и здоровых без АО по уровням лабораторных биомаркеров, характеризующих биохимические изменения функции печени, не выявлено, медианы показателей не превышали пороговых значений, АСТ ≤ АЛТ:

- повышение медианы АЛТ у лиц с метаболически «здоровым» ожирением по сравнению с обследованными с нормальным весом (30,0 МЕ/л, 95%-й ДИ [23,0–52,9] vs 21,5 МЕ/л, 95%-й ДИ [16,4–55,4];  $p > 0,05$ ) без превышения верхнего значения референтного интервала;
- повышение медианы АСТ у лиц с метаболически «здоровым» ожирением по сравнению с обследованными с нормальным весом (31,0 МЕ/л, 95%-й ДИ [22,0–49,9] vs 24,7 МЕ/л, 95%-й ДИ [20,4–43,0];  $p > 0,05$ ) без превышения верхнего значения референтного интервала.

Отмечено повышение медианы уровня  $\gamma$ -глутамилтрансферазы у лиц с метаболически «здоровым» ожирением по сравнению с группой с нормальным весом (42,1 МЕ/л, 95%-й ДИ [33,0–61,9] vs 24,6 МЕ/л, 95%-й ДИ [15,7–30,0];  $p < 0,05$ ) без превышения верхнего значения референтного интервала. Возможно, это отражает начальные изменения в кишечной микробиоте и связанное с этим увеличение продукции эндогенного алкоголя [14], а также изменения глутатионного цикла вследствие активации процессов перекисного окисления липидов.

По нашему мнению, в связи с этим в отношении пациентов с неполным набором критериев метаболического синдрома более корректно вместо «метаболически здорового ожирения» (англ. "metabolically healthy obese", "metabolically healthy" obese [4, 5]) применять выражения «ожирение без метаболического синдрома» или «ожирение с сопутствующими метаболическими нарушениями (одним или несколькими)».

Оценка основных лабораторных параметров указывает на статистически значимые различия между обследованными с разными метаболическими фенотипами АО (табл. 6). Такие различия между группами МЗФАО и МНЗФАО выявлены для мужчин и женщин по показателям липидного обмена ( $p < 0,005$ ,  $p < 0,001$ ), величине VAI ( $p < 0,001$ ), значениям

гомоцистеина ( $p < 0,01$ ), а также для мужчин по уровням hsCRP ( $p < 0,01$ ) и инсулина ( $p < 0,001$ ).

На доклиническом этапе развития ассоциированной с АО патологии для пациентов нехарактерна толерантность к глюкозе. Только индекс инсулинорезистентности HOMA-IR подтверждает измененную чувствительность к инсулину, что находит отражение в усилении формирования эндогенных триглицеридов в гепатоцитах [17].

Изученные лабораторные биомаркеры в сравниваемых группах имеют статистически значимые различия и при МНЗФАО на 20–30% отличаются от пограничных значений (пределов клинического решения, референтных интервалов). Они могут использоваться в доклинической диагностике с разной точностью, зависящей от выбора точек отсечения. Вместе с тем ни один лабораторный маркер не может быть предложен в качестве лабораторного предиктора при оценке ранних функциональных отклонений в состоянии здоровья пациентов. Таким предиктором предположительно может стать интегральный параметр, представляющий собой совокупность нескольких показателей (лабораторных и антропометрических).

Результаты исследования логистической модели метаболически нездорового ожирения подтвердили правильность этой гипотезы и продемонстрировали, что именно патологические изменения в печени и висцеральная жировая дисфункция формируют метаболический синдром ( $p < 0,0001$ ; AUC = 0,965). Статистическую значимость имеют изменения показателей дисфункции висцеральной жировой ткани: VAI ( $p = 0,009$ ) и показатель ЖДП, для определения которого применяется SteatoTest ( $p = 0,002$ ). На этом этапе оценка инсулинорезистентности не имеет статистической значимости ( $p_{\text{HOMA-IR}} = 0,25$ ; отношение шансов (OR) = 0,79; 95%-й ДИ [0,53–1,18]). Необходимо обратить внимание, что у метаболически «здоровых» пациентов с АО поражение печени характеризуется умеренным неалкогольным жировым гепатозом с поражением менее 32% гепатоцитов.

Лучшей моделью множественной линейной регрессии для оценки ЖДП с поражением более 32% гепатоцитов, изученной в ходе данного исследования, стало использование четырех независимых переменных: коэффициента LAP ( $p = 0,0096$ ), уровней АЛТ ( $p = 0,0024$ ), ГКН ( $p = 0,0104$ ) и ХсЛПВП ( $p = 0,0463$ ), — совокупный вклад которых в оценку ЖДП составил 40% ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 5

#### Распределение пациентов по стадиям жировой дегенерации печени

Параметры	МЗФАО (n = 23)		МНЗФАО (n = 85)		Больные с АО (n = 31)		Здоровые без АО (n = 23)	
	Me	95%-й ДИ	Me	95%-й ДИ	Me	95%-й ДИ	Me	95%-й ДИ
Результат SteatoTest, ед.	0,58	0,43–0,60	0,79	0,74–0,82	0,83	0,70–0,88	0,23*	0,18–0,29
Стадия стеатоза по SteatoTest	S2	S1–S2	S3	S3–S3	S3	S2–S3	S0*	S0–S0
АЛТ/ВПЗ	0,67	0,51–1,02	0,89	0,62–1,47	1,60	0,91–1,78	0,47	0,36–1,22
АСТ/ВПЗ	0,67	0,51–0,91	0,62	0,49–0,82	1,33	0,73–1,62	0,53	0,44–0,96

Примечания.

1. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ВПЗ — верхнее пороговое значение референтного интервала.

2. Стадии стеатоза по SteatoTest: S0/S0–S1 — нет стеатоза (< 1%); S1/S1–S2 — минимальный стеатоз (1–5%); S2/S2–S3 — умеренный стеатоз (6–32%); S3 — выраженный стеатоз (> 32%).

3. Знаком (\*) отмечены статистически значимые различия с группой МЗФАО:  $p < 0,05$ .

Лабораторная характеристика пациентов

Базовые характеристики	Критерии интерпретации		МЗФАО (1)		МНЗФАО (2)	
	источник	значения	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Общий холестерин, ммоль/л	[15]	N: < 5,2; ПЗ: 5,2–6,2; ВЗ: > 6,2	4,6 ± 1,2	5,5 ± 0,7	7,1 ± 0,7 <b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,001</b>	6,6 ± 0,5 <b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,005</b>
Триглицериды, ммоль/л	[15]	N: < 1,7; ПЗ: 1,7–2,2; ВЗ: 2,3–5,6; ОВЗ: > 5,6	1,5 ± 0,8	1,4 ± 0,6	3,4 ± 1,6 <b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,005</b>	2,7 ± 0,3 <b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,001</b>
ХсЛПВП, ммоль/л	[16]	N: > 1,0 для мужчин; N: > 1,2 для женщин	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,3	0,6 ± 0,2 <b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,001</b>	0,9 ± 0,1 <b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,005</b>
	[15]	НЗ: < 1; ПЗ: 1–1,5; N: > 1,5				
ХсЛПНП, ммоль/л	[16]	N: < 2,6 при риске ССЗ; N: 2,6–3,3 в отсутствие ССЗ; ПЗ: 3,4–4,1 в отсутствие ССЗ; ВЗ: 4,1–4,9 в отсутствие ССЗ; ОВЗ: > 4,9	2,3 ± 0,7	2,2 ± 0,6	4,0 ± 0,6 <b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,001</b>	4,0 ± 0,4 <b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,001</b>
Аполипопротеин А1, г/л	ИП	ПР: > 1,20 для мужчин; ПР: > 1,40 для женщин	1,1 ± 0,3	1,2 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,1
Аполипопротеин В, г/л	ИП	N: ≤ 0,99; ПЗ: 1,00–1,19; ВЗ: 1,20–1,39; ОВЗ: ≥ 1,40	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,1
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	ИП	РИ: 4,1–5,9	5,3 ± 0,5	5,1 ± 0,5	6,2 ± 0,6	5,7 ± 0,7
Инсулин, мкМЕ/мл	ИП	РИ: 3,21–16,32	6,5 ± 2,1	8,6 ± 3,7	19,1 ± 11,8 <b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,001</b>	10,8 ± 2,8
Гомоцистеин, мкмоль/л	ИП	РИ: 5,46–16,20 для мужчин; РИ: 5,46–13,56 для женщин	9,4 ± 4,0	7,8 ± 3,1	16,9 ± 2,7 <b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,01</b>	14,1 ± 3,0 <b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,01</b>
hsCRP, мг/л	ИП	ПР: до 3,0	2,7 ± 1,4	1,9 ± 1,2	3,8 ± 1,4 <b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,01</b>	3,0 ± 0,9
Индекс НОМА-IR, ед.	ИП	ПР: до 2,52	1,6 ± 0,6	2,3 ± 7,4	4,8 ± 3,2 <b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,001</b>	2,6 ± 1,0
Индекс VAI, ед.	[11]	ПР: до 1,0	2,4 ± 1,4	1,5 ± 0,8	12,3 ± 6,3 <b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,001</b>	3,6 ± 0,8 <b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,001</b>
Количество МФР <sub>доп</sub> ед.	[9]	до 2,0	0,5 ± 0,6	1,0 ± 0,5	3,0 ± 0,5 <b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,00001</b>	3,0 ± 0,3 <b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,001</b>

Примечания.

1. Данные представлены как медиана и 99%-й доверительный интервал.

2. ВЗ — высокие значения; ИП — инструкция производителя тест-системы; МФР<sub>доп</sub> — дополнительные метаболические факторы риска; НЗ — низкие значения; ОВЗ — очень высокие значения; ПЗ — пограничные значения; ПР — предел решения; РИ — референтный интервал; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; hsCRP — высокочувствительный С-реактивный белок; N — норма.

Модель прогнозирования выраженной ЖДП для ранней диагностики на основе расчетного индекса «предиктор СП32» (далее — предиктор СП32 [18]) демонстрирует статистически значимые различия между значениями медиан в контрольной и исследуемой группах: 0,65 ед., 95%-й ДИ [0,61–0,69] vs 0,75 ед., 95%-й ДИ [0,72–0,79];  $p < 0,0001$ ). Статистически значимых различий по полу не выявлено ( $p = 0,12$ ). Предложенный предиктор СП32 проявляет достоверные корреляции разной степени выраженности с маркерами липидного обмена, инсулинорезистентности.

Достоверность выбранного маркера подтверждена в группе проверки диагностической работоспособности тестов ( $n = 135$ ) с соотношением здоровых лиц без ожирения и лиц с АО и клинически манифестировавшими заболеваниями, ассоциированными с АО, 17/83% ( $AUC_{СП32} = 0,910$ ). Оптимальная точка отсечения не имела гендерных различий, при значениях более 0,69 ед. обладала высокой диагностической чувствительностью и специфичностью (81% и 88% соответственно), что сравнимо с результатами инструментально-диагностических методов первой линии диагностики (для УЗИ печени при дифференциальной диаг-

ности умеренного/выраженного стеатоза чувствительность составляет 85,7% и специфичность — 85,2%) [19].

Сравнение двух логистических моделей оценки метаболических нарушений при АО, одна из которых базируется на критериях национальных клинических рекомендаций (2013) [9], а в другой используется только предиктор СП32, продемонстрировало следующие результаты:

- сочетание традиционно учитываемых факторов, состоящих из оценки ОТ, уровней триглицеридов, ГКН, ХсЛПНП и ХсЛПВП (АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст. или прием антигипертензивных средств — критерий исключения из научного исследования), позволяет корректно классифицировать 89% пациентов; оценка площади под ROC-кривой свидетельствует о высокой дискриминационной характеристике модели ( $p < 0,0001$ ; AUC = 0,957; 95%-й ДИ [0,898–0,987]). Только уровни триглицеридов ( $p < 0,001$ ; OR = 9,9; 95%-й ДИ [2,5–39,6]) и ГКН ( $p < 0,02$ ; OR = 6,3; 95%-й ДИ [1,4–29,7]) статистически значимо влияют на оценку метаболических нарушений;

- предиктор СП32 достоверно выявляет метаболические нарушения ( $p < 0,0001$ ), позволяет корректно классифицировать 88% пациентов; оценка площади под ROC-кривой также свидетельствует о высокой дискриминационной характеристике модели ( $p < 0,0001$ ; AUC = 0,922; 95%-й ДИ [0,852–0,966]).

Сильная корреляция выявлена между индикатором раннего атеросклероза — увеличением толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ТКИМОСА) — и прогностическим параметром для ЖДП — предиктором СП32 ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,0001$ ).

Использование предиктора СП32 ( $p = 0,0011$ ) и концентрации гомоцистеина ( $p = 0,012$ ) является подходящей моделью для выявления признаков раннего атеросклеротического поражения сосудистой стенки брахиоцефальных артерий у пациентов (ТКИМОСА  $\geq 1$  мм).

Это демонстрирует дополнительные возможности разработанного показателя — предиктора СП32 — при оценке метаболически нездорового ожирения.

Таким образом, СП32 следует считать оптимальным предиктором для выявления метаболических нарушений при ожирении и поражении печени.

Использование валидированных лабораторных методов позволяет оценить стадии ЖДП. В силу недоступности данных тестов, а также методов инструментальной диагностики (КТ, МРТ,  $^1\text{H}$ -магнитно-резонансная спектроскопия, пункционная биопсия с гистологическим исследованием) эти возможности часто игнорируются в клинике. Клиницисты концентрируются на клинически выраженных проявлениях неалкого-

льного стеатогепатита и фиброза печени и не используют лабораторные маркеры при ранних изменениях функций органов, когда формирование программы динамического мониторинга и терапевтической коррекции состояния может принести максимальный результат. Представленное исследование позволило проанализировать наличие синхронных взаимосвязей уровней лабораторных маркеров со стадиями СП при отсутствии патологических изменений в лабораторных показателях и предложить доступный тест для ранней диагностики метаболических нарушений при ожирении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение состояния предболезни, определенного по совокупности лабораторно-инструментальных признаков, у здоровых пациентов различного возраста и разных категорий риска, объединенных по критерию «абдоминальное ожирение», позволило расширить представления о последовательности биохимических изменений, доступных для измерения лабораторными методами. Результаты исследования демонстрируют, что именно патологические изменения в печени и висцеральная жировая дисфункция формируют метаболически нездоровый фенотип абдоминального ожирения.

Полученные нами результаты подтверждают данные литературы о нескольких патогенетических путях развития метаболического синдрома — через висцеральную дисфункцию жировой ткани и инсулинорезистентность [20], — а также отражают тот факт, что на доклиническом этапе формирование метаболического синдрома менее точно диагностируется с помощью регламентированных показателей окружности талии, уровня глюкозы крови натощак и инсулинорезистентности.

Клинические исследования «случай — контроль» с формированием групп из здоровых и больных лиц, направленные на выбор точек разделения пороговых значений, оценку диагностической значимости и эффективности диагностических тестов, не позволяют определить оптимальные точки отсечения для доклинической диагностики. Поэтому актуализация данных о чувствительности и специфичности лабораторных методов исследования, используемых для различных состояний, в том числе доклинических, является важной задачей медицинских лабораторий. Полученные результаты, характеризующие абдоминальное ожирение без метаболических нарушений, подтверждают диагностическую недостаточность оценки только антропометрических показателей ожирения и свидетельствуют о необходимости стандартизации критериев для определения метаболически «здорового» ожирения [21, 22].

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Stefan N., Haring H.-U., Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7(4): 313–24. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30154-2
2. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в России. 2017. М.: Росстат; 2017. 170 с. [Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki (Rosstat). Zdravookhraneniye v Rossii. 2017. M.: Rosstat; 2017. 170 s. (in Russian)]
3. Kuk J.L., Rotondi M., Sui X., Blair S.N., Ardern C.I. Metabolic healthy obesity and mortality risk. *Clinical Obesity.* 2018. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/cob.12263> (дата обращения — 15.06.2019).
4. Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M., Garber A.J., Hurley D.L., Jastreboff A.M. et al.; Reviewers of the AACE/ACE Obesity

*Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. Endocr. Pract.* 2016; 22 (Suppl. 3): S1–203. DOI: 10.4158/EP161365.GL

5. European Association for the Study of the Liver (EASL) 1; 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

6. Ивашкин В.Т., Дранкина 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)]
7. О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года: Указ Президента РФ от 06.06.2019 № 254. URL: <https://www.garant.ru/hotlaw/federal/1276506/> (дата обращения — 15.06.2019). [O Strategii razvitiya zdoravookhraneniya v Rossiiskoi Federatsii na period do 2025 goda: Ukaz Prezidenta RF ot 06.06.2019 № 254. URL: <https://www.garant.ru/hotlaw/federal/1276506/> (data obrashcheniya — 15.06.2019). (in Russian)]
8. Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и Порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда: Приказ Минздрава России от 12.04.2011 № 302н. URL: <http://base.garant.ru/12191202/> (дата обращения — 15.06.2019). [Ob utverzhdenii perechnei vrednykh i (ili) opasnykh proizvodstvennykh faktorov i rabot, pri vypolnenii kotorykh provodyatsya obyazatel'nye predvaritel'nye i periodicheskie meditsinskie osmotry (obsledovaniya), i Poryadka provedeniya obyazatel'nykh predvaritel'nykh i periodicheskikh meditsinskikh osmotrov (obsledovaniy) rabotnikov, zanyatykh na tyazhelykh rabotakh i na rabotakh s vrednymi i (ili) opasnymi usloviyami truda: Prikaz Minzdravotsrazvitiya Rossii ot 12.04.2011 № 302n. URL: <http://base.garant.ru/12191202/> (data obrashcheniya — 15.06.2019). (in Russian)]
9. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом (национальные клинические рекомендации). М.: МЗ РФ; 2013. 43 с. URL: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/0001369014S/HTML/](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001369014S/HTML/) (дата обращения — 28.02.2018). [Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh s metabolicheskim sindromom (natsional'nye klinicheskie rekomendatsii). M.: MZ RF; 2013. 43 s. URL: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/0001369014S/HTML/](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001369014S/HTML/) (data obrashcheniya — 28.02.2018). (in Russian)]
10. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z., Cleeman J.I., Donato K.A. et al.; International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; International Association for the Study of Obesity. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16): 1640–5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
11. Amato M.C., Giordano C., Galia M., Criscimanna A., Vitabile S., Midiri M. et al. Visceral Adiposity Index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk. *Diabetes Care*. 2010; 33(4): 920–2. DOI: 10.2337/dc09-1825
12. Kahn H.S. The "lipid accumulation product" performs better than the body mass index for recognizing cardiovascular risk: a population-based comparison. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2005; 5: 26. DOI: 10.1186/1471-2261-5-26
13. Eckel N., Li Y., Kuxhaus O., Stefan N., Hu F.B., Schulze M.B. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90 257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6(9): 714–24. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30137-2
14. Hafez E.M., Hamad M.A., Fouad M., Abdel-Lateff A. Auto-brewery syndrome: Ethanol pseudo-toxicity in diabetic and hepatic patients. *Hum. Exp. Toxicol*. 2017; 36(5): 445–50. DOI: 10.1177/0960327116661400
15. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285(19): 2486–97.
16. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H. et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur. Heart J*. 2016; 37(39): 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
17. Титов В.Н., Амелюшкина В.А., Рожкова Т.А. Иной взгляд на диагностику гиперлиппротеинемии, холестерин липопротеинов низкой плотности и действие статинов (лекция). *Клин. лаб. диагностика*. 2015; 1: 27–38. [Titov V.N., Amelyushkina V.A., Rozhkova T.A. Inoi vzglyad na diagnostiku giperlipoproteinemii, kholesterin lipoproteinov nizkoi plotnosti i deistvie statinov (lektsiya). *Klin. lab. diagnostika*. 2015; 1: 27–38. (in Russian)]
18. Корноухова Л.А., Денисов Н.Л., Гриневич В.Б., Эмануэль В.Л. Способ скрининговой диагностики жировой дегенерации печени при абдоминальном ожирении: Патент 2684201 РФ; заявл. 05.07.2018; опубл. 04.04.2019. Бюл. изобр. № 10. Доступ с сайта ФГУ ФИПС. [Kornoukhova L.A., Denisov N.L., Grinevich V.B., Emanuel V.L. Sposob skринingovoi diagnostiki zhirovoi degeneratsii pecheni pri abdominal'nom ozhireniy: Patent 2684201 RF; zayavl. 05.07.2018; opubl. 04.04.2019. Byul. izobr. № 10. Dostup s saita FGU FIPS. (in Russian)]
19. Bohte A.E., van Werven J.R., Bipat S., Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *Eur. Radiol*. 2011; 21: 87–97. DOI: 10.1007/s00330-010-1905-5
20. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Гриценко О.В., Отт А.В. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы. *Рос. кардиол. журн*. 2014; 107(3): 63–71. [Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Gritsenko O.V., Ott A.V. Metabolicheskii sindrom: slozhnye i nereshennye problemy. *Ros. kardiolog. zhurn*. 2014; 107(3): 63–71. (in Russian)]
21. Stefan N., Häring H.U., Hu F.B., Schulze M.B. Metabolically healthy obesity: epidemiology, mechanisms, and clinical implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1(2): 152–62. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70062-7
22. Blüher M. Are metabolically healthy obese individuals really healthy? *Eur. J. Endocrinol*. 2014; 171(6): 209–19. DOI: 10.1530/EJE-14-0540