

Неалкогольная жировая болезнь печени — драматическое последствие ожирения

В. А. Ахмедов, д.м.н., проф., зав. кафедрой медицинский реабилитации ДПО

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск



В. А. АХМЕДОВ

Nonalcoholic fatty liver diseases as dramatic consequence of obesity

V. A. Akhmedov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Резюме

На фоне высокой распространенности ожирения в популяции неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет серьезную проблему для современного здравоохранения. НАЖБП является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) независимо от наличия традиционных факторов. ССЗ и НАЖБП имеют общие факторы риска, в том числе инсулинорезистентность (периферическую и печеночную), атерогенная дислипидемия, абдоминальное ожирение. В данной статье представлены современные взгляды на механизмы формирования ССЗ у больных НАЖБП, а также представлены современные методы диагностики фиброза печени как основного фактора риска развития сердечно-сосудистых катастроф.

Ключевые слова: ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, неинвазивные маркеры фиброза, эластография, биопсия.

Summary

Against the backdrop of the high prevalence of obesity in the population, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a serious problem for modern health care. NAFLD is an independent risk factor for the development of cardiovascular diseases (CVD), regardless of the presence of traditional factors. CVD and NAFLD have common risk factors, including insulin resistance (peripheral and hepatic), atherogenic dyslipidemia, and abdominal obesity. This article presents modern views on the mechanisms of CVD formation in patients with NAFLD, as well as modern methods for the diagnosis of liver fibrosis as the main risk factor for the development of cardiovascular catastrophes.

Key words: obesity, non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases, non-invasive markers of fibrosis, elastography, biopsy.

В последние годы отмечается возрастание интереса к проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), что в первую очередь обусловлено увеличением частоты патологического ожирения среди населения промышленно развитых стран. Ежегодно по меньшей мере 2,8 миллиона взрослых умирают от причин, связанных с избыточной массой тела и ожирением [1]. В среднем НАЖБП встречается у 20–33 % взрослого населения, этот показатель варьирует в различных странах [2].

Сведения о частоте НАЖБП в Российской Федерации получены из популяционных исследований DIREG 1, DIREG_L_01903 и DIREG 2. В исследование DIREG_L_01903 было включено всего 30 754 человека, из них женщины составили 56 % (17 208 человек), средний возраст участников исследования — $47,8 \pm 16,4$ года. Согласно полученным данным, распространенность НАЖБП среди лиц, обращающихся за амбулаторной терапевтической помощью, составляла 27,0 %, при

этом лишь 2,9 % пациентов имели заболевание на цирротической стадии, у 80,3 % был отмечен стеатоз, у 16,8 % — стеатогепатит. Чаще всего НАЖБП выявлялась в возрастных группах 50–59 (31,1 %), 40–49 (23,6 %) и 60–69 лет (18,1 %). Наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБП были дислипидемия (второго типа по Фридрихсену) — 75,9 %, артериальная гипертензия — 69,9 % и гиперхолестеринемия — 68,8 % пациентов [3].

НАЖБП — заболевание, характеризующееся наличием жировой инфильтрации печени, верифицированной по данным визуальных тестов или гистологии в отсутствие злоупотребления алкоголем (более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и 20 г для женщин) [4]. НАЖБП включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени. Кроме того, НАЖБП диагностируют только в том случае, если пациент не принимает лекарственных препаратов, которые могут стать причиной вторичного стеатоза, не имеет

наследственных заболеваний, приводящих к микро- или макровезикулярному стеатозу печени, из чего следует, что проблема диагностики НАЖБП является сложной и может быть длительной [5].

Главная особенность НАЖБП — это отсутствие симптомов. Болезнь часто выявляется случайно, на основании лабораторных или инструментальных тестов [6].

В настоящее время патогенез прогрессирования НАЖБП до НАСГ представляет собой сложный процесс, который в литературе описан как теория множественных ударов. Основными пусковыми факторами являются стеатоз, липотоксичность и воспаление [7].

Стеатоз возникает в результате взаимодействия таких факторов, как генетика, характер и структура питания, качественный и количественный состав кишечного микробиома [8]. У пациентов с ожирением свободные жирные кислоты (СЖК) откладываются не только в жировой, но и в скелетной, мышечной

и печеночной тканях, где проходят ретирификацию. Поступление СЖК в гепатоциты возможно за счет белка, связывающего СЖК и транслоказы СЖК, уровень которых у пациентов с ожирением повышен. Увеличение поступления СЖК и снижение скорости их окисления повышает синтез триацилглицеридов, которые аккумулируются в печени и приводят к развитию стеатоза [9]. СЖК образуются в гепатоцитах из глюкозы, а также могут поступать в печень из жировой ткани. Далее они либо окисляются в митохондриях, либо преобразовываются обратно в триацилглицериды для экскорта в крови в составе липопротеинов очень низкой плотности. При нарушении путей удаления СЖК последние могут способствовать образованию липотоксичных соединений (диацилглицеридов, церамидов, лизофосфатидилхолина), которые приводят к нарушению функции органелл, в основном митохондрий и эндоплазматического ретикулума [10]. Стеатоз ведет к активации ядерного транскрипционного фактора NF- κ B в адипоцитах и гепатоцитах. Этот процесс запускает продукцию провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины -1, -6 [6, 10, 11]. В свою очередь цитокины активируют печеночные макрофаги, что приводит к опосредованному воспалению печеночной ткани.

НАЖБП является самостоятельным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) независимо от наличия традиционных факторов [12].

В последнее десятилетие обсуждается роль НАЖБП как заболевания, определяющего не столько тяжесть поражения печени, сколько связанного с развитием и прогрессированием сердечно-сосудистой патологии. Опубликованные мета-анализы свидетельствуют о том, что наличие НАЖБП увеличивает общую смертность на 5,7%, в основном от сердечно-сосудистых катастроф [13]. В связи с тем, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) занимает первое место в мире, НАЖБП приобретает еще большее значение.

ССЗ и НАЖБП имеют общие факторы риска, в том числе инсулинорезистентность (периферическую и печеночную), атерогенную дислипидемию, абдоминальное ожирение [14]. В целом ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) с использованием субклинических маркеров ССЗ показано, что у пациентов с морфологически верифицированной НАЖБП наблюдаются эндотелиальная дисфункция, нарушение диастолической функции левого желудочка, увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий по сравнению с пациентами без НАЖБП [15, 16].

При этом положительная корреляционная связь была выявлена между толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии и выраженностью гистологических изменений НАЖБП независимо от наличия других факторов кардиометаболического риска [17]. Интересны результаты исследования Fallo с соавт., показавших, что у пациентов с НАЖБП значимо выше степень гипертрофии левого желудочка. У этих больных уровень активности гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) выступил в качестве независимого предиктора сердечно-сосудистых осложнений [18]. Три крупных перекрестных исследования (всего более 20 тысяч участников) из Восточной Азии показали, что НАЖБП, выявляемая сонографически, независимо ассоциируется (после корректировки других факторов риска ИБС) с наличием заболевания коронарных артерий [19].

В работе Lee с соавт. в ходе большого популяционного исследования (21 335 включенных в скрининговое исследование здоровых лиц со средним возрастом 41 год) показано, что у 2 385 пациентов были выявлены признаки субклинического атеросклероза по данным оценки кальциевого индекса (КИ) методом мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Доля пациентов с высоким КИ была отмечена в группе пациентов с абдоминальным ожирением. После корректировки показателей по возрасту, наличию в анамнезе СД, артериальной гипертензии, указания на курение и низкую физическую ак-

тивность было показано, что НАЖБП является независимым маркером субклинического атеросклероза по величине КИ [20].

Доказано, что для развития атеросклероза необходимы два основных условия: атерогенная дислипидемия и дисфункция эндотелия. Первое условие при НАЖБП проявляется в виде повышения ХС ЛПНП, снижения липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гипертриглицеридемии. В условиях избыточного поступления СЖК в печень функционально измененные гепатоциты начинают синтезировать большое количество ТГ, ХС-ЛПОНП и аполипопротеина В, запуская развитие атерогенной дислипидемии. Повреждение интимы артерий при НАЖБП опосредовано окисленными ЛПНП, повышением концентрации С-реактивного белка (СРБ), повышением липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2, гипергликемией, инсулинорезистентностью, повышением уровня гомоцистеина, увеличением содержания фибриногена, дефицитом оксида азота [17, 18, 21, 22].

В качестве одного из патогенетических факторов, способных вызвать многочисленные клинико-лабораторные феномены, наблюдаемые при НАЖБП, рассматривается изменение состава кишечного микробиома и связанная с этим эндотоксинемия [23, 24, 25]. Транслокация бактерий способна повышать уровень эндотоксинемии, что обуславливает высокие уровни эндотоксина в портальной кровотоке, создаются условия для активации купферовских клеток с последующим высвобождением провоспалительных цитокинов, которые запускают процессы атерогенеза в сосудистой стенке [23, 25, 26]. Образующиеся в результате липолиза висцеральной жировой ткани свободные жирные кислоты (СЖК) поступают непосредственно в воротную вену, что в сочетании с повышением глюкозы в крови приводит к увеличению синтеза в печени триглицеридов, аполипопротеина В, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) [10, 21, 22, 27]. Снижается также содержание липопротеидов высокой плот-

ности. СЖК, в избытке поступающие с пищей, вызывают структурные изменения фосфолипидов клеточных мембран и нарушение экспрессии генов, контролирующих проведение сигнала инсулина в клетку. Повреждение клеточных мембран усиливает инсулинорезистентность (ИР), что способствует дальнейшему развитию гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии и гиперлипидемии. В подобных условиях происходят повреждение эндотелиоцитов и пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что и способствует развитию атеросклероза [12, 28, 29].

Печень является источником продукции биомаркеров системного воспаления и эндотелиальной дисфункции. Под действием провоспалительных цитокинов повышается синтез печенью С-реактивного белка, фибриногена и других белков острой фазы воспаления [1, 4, 10, 21, 22]. Было показано, что уровни фибриногена и С-реактивного белка, которые являются известными факторами развития ССЗ, статистически значимо повышены у пациентов с НАЖБП, особенно на стадии НАСГ [12, 17, 18].

Поскольку НАЖБП является ранним предиктором высокого риска сердечно-сосудистой патологии и сахарного диабета второго типа (СД-2), чрезвычайно важно найти доступные методы скрининга данной патологии с целью последующей диспансеризации пациентов и оценки эффективности лечения.

«Золотым стандартом» диагностики заболеваний печени является пункционная биопсия с гистологическим исследованием материала печени, при оценке которой применяют шкалу оценки выраженности фиброза печени — систему METAVIR или индекс Knodell [4–6, 8]. Однако при биопсии не всегда удается получить истинное представление о морфологических изменениях в печени, что в первую очередь может быть связано с получением малоинформативного материала, а также пункционная биопсия печени является инвазивным методом, вследствие которого возможно развитие осложнений (кровотечение,

подкапсульные гематомы печени и др.), небезопасных для пациента. Учитывая это, представляет определенные трудности оценка динамики фиброзирования с помощью биопсии. Поэтому в настоящее время предпочтение отдается неинвазивным методам оценки фиброза печени, таким как эластометрия и сывороточные маркеры фиброза [4, 6, 8].

Эластография — актуальный метод исследования благодаря своей доступности. Различают два вида: компрессионную и на основе сдвиговой волны [4, 8]. Для оценки результатов компрессионной эластографии печени используется индекс фиброза печени LFI (Liver Fibrosis Index), который рассчитывается автоматически на основе формулы, учитывающей большое количество параметров. При эластографии сдвиговой волны на аппарате «Фиброскан» регистрируют скорость проведения низкочастотной вибрации в печеночной ткани для получения абсолютных значений жесткости ее паренхимы. Но существуют факторы, влияющие на диагностическую точность данного метода, например у 6% пациентов, имеющих индекс массы тела (ИМТ) выше 28 кг/м², эластометрия оказалась неинформативной, что связано с особенностями распространения звуковой волны в жировой ткани.

Сывороточная панель FibroTest включает пять биохимических показателей: альфа-2-макроглобулин, гаптоглобулин, аполипротеин А1, гамма-глутамилтранспептидаза, общий билирубин [1, 4]. К особенностям этого теста относится возможность прогнозирования осложнений и смертельных исходов у пациентов, но в связи с большой стоимостью он ограничен в применении.

Также в качестве неинвазивных методов исследования фиброза печени используются прямые и косвенные серологические маркеры [6, 10, 30, 31]. Прямые маркеры характеризуют метаболизм внеклеточного матрикса — фиброгенез и фибринолиз — и обладают высокой специфичностью и чувствительностью.

Классификация прямых серологических маркеров фиброза печени (N. H. Afdhal, 2004):

1. коллаген: карбокситерминальный пептид коллагена I типа; аминокситерминальный пептид коллагена III типа; коллаген IV типа;
2. гликопротеины, полисахариды: гиалуриновая кислота; ламинин и его фрагменты; YKL-40;
3. коллагеназы и их ингибиторы: металлопротеиназы; тканевые ингибиторы металлопротеиназ;
4. цитокины: трансформирующий фактор роста β ; фактор роста тромбоцитов.

Наиболее изученным биомаркером является гиалуриновая кислота, повышение уровня которой отмечается при заболеваниях печени, сопровождающихся фиброзом [32].

Непрямые серологические тесты позволяют выявить нарушение функции печени, так как данные маркеры высвобождаются при наличии воспалительного процесса в печени. Наиболее специфичными и чувствительными индикаторами повреждения (воспаление и некроз) являются АСТ (аспартатаминотрансфераза), АЛТ (аланинаминотрансфераза) и их соотношение — коэффициент де Ритиса (при фиброзе печени превышает единицу). Количество тромбоцитов отражает выраженность гиперспленизма. Также к непрямым маркерам относят показатели острофазной воспалительной реакции — гаптоглобин, α 2-макроглобулин, аполипротеин А1, γ -глутамилтранспептидазу (ГГТП) [21, 22, 30, 33].

В настоящее время используют методики определения функциональной активности печени, ее функционального резерва с помощью изотопных дыхательных тестов, которые, будучи неинвазивными, безопасными и легко воспроизводимыми, дают возможность оценки фиброза печени в динамике. Дыхательный тест с применением изотопа углерода, меченого метацином, или ¹³C-метацетин — дыхательный тест (¹³C-МДТ) был впервые описан Krumbiegel и др. в 1985 году. ¹³C-МДТ представляет собой неинвазивный метод с высокой чувствительностью и специфичностью. Он основан на способности ферментной системы гепатоцитов (цитохром P450, изоформа 1A2)

метаболизировать вещества, меченые стабильным изотопом углерода (^{13}C) [34]. Динамические дыхательные тесты могут обнаружить конкретные изменения различных метаболических путей. Siddiqui с соавт. объединили два теста для оценки степени печеночного повреждения у пациентов с НАЖБП: ^{13}C -МДТ и ^{13}C -октаноат — дыхательный тест (ОДТ), которые оценивают цитохром P450 и активность митохондриальной дисфункции. Оба механизма увеличивают окислительный стресс и, очевидно, участвуют в патогенезе НАСГ. Неинвазивный ОДТ позволяет надежно различать НАЖБП и НАСГ, а МДТ может предсказать стадию фиброза печени.

Заключение

НАЖБП представляет серьезную проблему для современного здравоохранения ввиду широкого распространения в популяции ожирения. Учитывая общность патогенетических факторов, у большинства пациентов НАЖБП ассоциирована с повышенным риском развития и прогрессирования ССЗ. На сегодняшний день механизмы формирования ССЗ у больных НАЖБП до конца не изучены, тем не менее установлено, что предиктором смертности от сердечно-сосудистых катастроф при НАЖБ является именно стадия фиброза, диагностике которой необходимо уделять пристальное внимание.

Список литературы

- Neuschwander-Tetri B. A. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med* 2017; 14 (1): 45.
- Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol* 2015; 62 (1): S47–64.
- Драпкина О. М., Ивашкин В. Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2014; 24 (4): 32–38.
- Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации для врачей Российского общества по изучению печени. Под ред. В. Т. Ивашкина. М.: МЕДпресс-информ, 2015.
- 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; 17 (8): 20–7.
- Ахмедов В. А., Гаус О. В. Поражение органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы при ожирении. *Терапевтический архив.* 2017; 89 (1): 128–133.
- Rinella M. E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA.* 2015; 313 (22): 2263–73.
- Маев И. В., Андреев Д. Н., Дичева Д. Т., Кузнецова Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени: пособие для врачей. М.: Прима Принт. 2017.
- Demir M, Lang S, Steffen HM. Nonalcoholic fatty liver disease — current status and future directions. *J Dig Dis* 2015; 16 (10): 541–7.
- Гаус О. В., Ахмедов В. А. Влияние метаболического синдрома на состояние паренхимы печени и билиарной системы у пациентов с желчнокаменной болезнью. *Уральский медицинский журнал.* 2015; 1 (124): 132–137.
- Ong JP, Pitts A, Younossi ZM. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2008; 49: 608–612.
- Драпкина О. М., Яфарова А. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (5): 645–50.
- Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, Byrne CD, Loria P, Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 1724–1745.
- Akabame S, Hamaguchi M, Tomiyasu K, Tanaka M, Kobayashi-Takenaka Y, Nakano K, Oda Y, et al. Evaluation of vulnerable coronary plaques and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) by 64-detector multislice computed tomography (MSCT). *Circ J.* 2008; 72: 618–625.
- Kim D, Choi SY, Park EH, Lee W, Kang JH, Kim W, Kim YJ, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. *Hepatology.* 2012; 56: 605–613.
- VanWagner LB, Ning H, Lewis CE, Shay CM, Wilkins J, Carr JJ, Terry JG, et al. Associations between nonalcoholic fatty liver disease and subclinical atherosclerosis in middle-aged adults: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Atherosclerosis.* 2014; 235: 599–605.
- Fraser A, Harris R, Sattar N, Ebrahim S, Smith GD, Lawlor DA. Gamma-glutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27: 2729–2735.
- Dhingra R, Gona P, Wang TJ, Fox CS, D'Agostino RB Sr, Vasan RS. Serum gamma-glutamyl transferase and risk of heart failure in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30: 1855–1860.
- Ballestri S, Lonardo A, Bonapace S, Byrne CD, Loria P, Targher G. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 1724–1745.
- Lee M. K., Park H. J., Jeon W. S., Park S. F., Park C. Y., Lee W. Y., Oh K. W., Park S. W., Rhee E. J. Higher association of coronary artery calcification with non-alcoholic fatty liver disease than with abdominal obesity in middle-aged Korean men: the Kangbuk Samsung Health Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14: 88.
- Гаус О. В., Ахмедов В. А. Иммунологические параллели в течении метаболического синдрома, ассоциированного с желчнокаменной болезнью. *Фундаментальные исследования.* 2013; 7: 51–54.
- Гаус О. В., Ахмедов В. А. Клинико-биохимические и иммунологические особенности желчнокаменной болезни, ассоциированной с метаболическим синдромом. *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина.* 2013; 10 (3): 125–129.
- Wong V. W., Wong G. L., Chan H. Y., Yeung D. K., Chan R. S., Chim A. M., Chan C. K., Tse Y. K., Woo J., Chu W. C., Chan H. L. Bacterial endotoxin and non-alcoholic fatty liver disease in the general population: a prospective cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42(6): 731–740.
- Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizan L, Araujo-Perez F, Guy C. D., Seed P. C., Rawls J. F., David L. A., Hunault G., Oberfi F., Calès P., Diehl A. M. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.* 2016; 63 (3): 764–775.
- Zak-Golab A., Olszanecka-Glinianowicz M., Kocelak P., Chudek J. The role of gut microbiota in the pathogenesis of obesity. *Post. Hig. Med. Dosw. Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2014; 68: 84–90.
- Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut microbiota in cardiovascular health and disease. *Circ Res.* 2017; 120: 1183–96.
- Koehler EM, Plompen EP, Schouten JN et al. Presence of diabetes mellitus and steatosis is associated with liver stiffness in a general population: Rotterdam study. *Hepatology.* 2016; 63 (1): 138–147.
- El Hadi H., Di Vincenzo A., Vettor R., Rossato M. Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 May; 20 (9): 2215.
- Chao H. W., Chao S. W., Lin H., Ku H. C., Cheng C. F. Homeostasis of Glucose and Lipid in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2019 (2): 298.
- Гаус О. В., Ахмедов В. А. Тканевой ингибитор матричных металлопротеиназ-1 как индикатор прогрессирующего течения неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* 2016; 7 (131): 32–37.
- Шентулина А. Ф., Широкова Е. Н., Ивашкин В. Т. Неинвазивная диагностика фиброза печени: роль сывороточных маркеров. *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015; 25 (2): 28–40.
- Sharma M., Mitnala S., Vishnubhotla R. K., Mukherjee R. et al. The Riddle of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Progression From Nonalcoholic Fatty Liver to Nonalcoholic Steatohepatitis. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2015; 5(2): 147–158.
- Karimzadeh Toosi Erfani A. Liver Fibrosis: Causes and Methods of Assessment, a Review. *Rom. J. Intern. Med.* 2015; 53 (4): 304–314.
- Kasicka-Jonderko A., Nita A., Jonderko K., Kamińska M., Błońska-Fajfrowska B. ^{13}C -methacetin breath test reproducibility study reveals persistent CYP1A2 stimulation on repeat examinations *World J Gastroenterol.* 2011; 17 (45): 4979–4986.
- Siddiqui I., Ahmed S., Abid S. Update on diagnostic value of breath test in gastrointestinal and liver diseases. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2016; 7(3): 256–265.

Для цитирования. Ахмедов В. А. Неалкогольная жировая болезнь печени — драматическое последствие ожирения // Медицинский алфавит. Серия «Практическая гастроэнтерология». — 2019. — Т. 3. — 20 (395). — С. 37–40

