

УДК: 616.36-003.826 ГРНТИ: 76.29.34

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: КОМОРБИДНОСТЬ, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Д. В. Маршалко, И. Ю. Пчелин, А. Н. ШишкинСанкт-Петербургский государственный университет
Россия, 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

✉ Маршалко Дарья Викторовна – cftspbu@mail.ru

В статье проанализированы современные научные данные о патогенетических и клинико-эпидемиологических аспектах неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая за последнее десятилетие вышла на первое место по распространенности среди заболеваний печени в России. Рассмотрены наиболее актуальные проблемы коморбидности при НАЖБП. Дана сравнительная характеристика различных методов диагностики фиброза печени с описанием их преимуществ и недостатков. Суммированы данные последних лет о прогностическом значении индексов, используемых для неинвазивной оценки фиброза печени при НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз печени, стеатогепатит, цирроз печени, транзитная эластография, шкала NFS, шкала FIB-4, биопсия печени, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: COMORBIDITIES, CLINICAL SIGNIFICANCE AND EVALUATION OF LIVER FIBROSIS

D. V. Marshalko, I. Y. Pchelin, A. N. ShishkinSaint Petersburg State University
7/9 Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

✉ Marshalko Daria – cftspbu@mail.ru

In this article we analyze contemporary scientific data on pathogenic, epidemiological and clinical aspects of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) that has recently become the most prevalent liver pathology in Russia. The problem of comorbidity in patients with NAFLD is considered. The comparative analysis of invasive and non-invasive methods for diagnostics of liver fibrosis is given. The data on the prognostic value of liver fibrosis indices are summarized.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, steatohepatitis, liver cirrhosis, transient elastography, NAFLD fibrosis score, FIB-4, liver biopsy, metabolic syndrome, insulin resistance.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП, NAFLD) и ее взаимоотношения с избыточной массой тела и метаболическим синдромом в настоящее время являются предметом многочисленных исследований. Распространенность НАЖБП среди взрослого населения составляет 17-46% [1]. Повышенный риск развития у пациентов с НАЖБП цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы в значительной степени определяет прогноз у этой категории больных [2, 3].

В Российской Федерации частота выявления НАЖБП стремительно растёт: в 2007 г. она оценивалась в 27%, а в 2014 г. – уже в 37,1%, что выводит ее на первое место по распространенности среди заболеваний печени. Чаще всего НАЖБП выявляется в следующих возрастных группах: 50–59 лет (31,1%), 40–49 лет (23,6%), 60–69 лет (18,1%) [4]. По данным последних исследований, имеется взаимосвязь между потреблением каннабиса и заболеваемостью НАЖБП. Показано, что у лиц, потребляющих каннабис, распространенность НАЖБП существенно ниже, что, возможно, является предпосылкой для создания нового вектора в лечении НАЖБП [5].

В настоящее время в качестве основного патогенетического фактора развития НАЖБП рассматривается инсулинорезистентность. Нарушения углеводного обмена и другие компоненты метаболического синдрома встречаются у пациентов с НАЖБП значительно чаще, чем в общей популяции, и ассоциированы с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии. Заболевания сердечно-

сосудистой системы являются основной причиной смерти этих пациентов, причем кардиоваскулярный риск значительно возрастает при наличии фиброза печени [6-8].

Одним из современных научных направлений является поиск связи между НАЖБП и хронической болезнью почек (ХБП). По данным международного мета-анализа, НАЖБП является независимым фактором риска ХБП. Далеко зашедшие стадии НАЖБП ассоциированы с высоким риском развития ХБП прогрессирующего течения. Из этого следует, что всем пациентам с НАЖБП, особенно при наличии стеатогепатита и фиброза, необходима регулярная оценка функции почек для своевременного начала лечения ХБП [9, 10].

НАЖБП является фактором риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), которую регистрируют, в том числе, и на предцирротической стадии. По результатам Кореянского популяционного исследования с участием 25947 человек, злокачественные новообразования в группе пациентов с НАЖБП встречались на 32% чаще, чем у участников исследования без данной патологии [11]. Относительный риск возникновения отдельных видов опухолей у больных НАЖБП представлен на рисунке 1. Причины повышения риска онкологических заболеваний у пациентов с НАЖБП до конца не изучены. Обсуждается роль изменений гормонального фона, инсулинорезистентности, нарушения стабильности клеточного цикла гепатоцитов и других факторов. Также не вполне ясны особенности течения опухолевого процесса у больных данной группы, что требует дальнейших исследований на основе клинических наблюдений [11, 12].

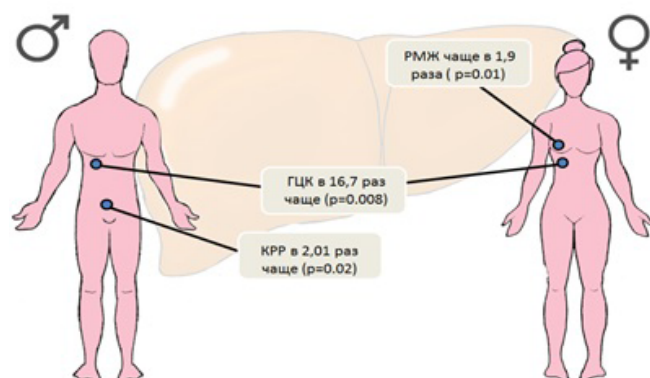


Рисунок 1. Относительный риск развития онкологических заболеваний у больных НАЖБП в сравнении с общей популяцией. РМЖ – рак молочной железы, ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома, КРР – колоректальный рак. Адаптировано из G.-A. Kim et al. [11]

НАЖБП – это медленно прогрессирующее заболевание [13]. Общая схема прогрессирования НАЖБП представлена на рисунке 2. На риск развития и характер течения НАЖБП оказывают влияние возраст, пол, коморбидность, генетические факторы, а также, по современным представлениям, микробиоценоз желудочно-кишечного тракта [14, 15]. По данным мета-анализа исследований парных биопсий печени, проведенного S. Singh et al., у пациентов с неалкогольным жировым гепатозом (НАЖГ) развитие стадии 1 фиброза печени наблюдается в среднем через 14,3 лет, а у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) – через 7,1 лет [16].

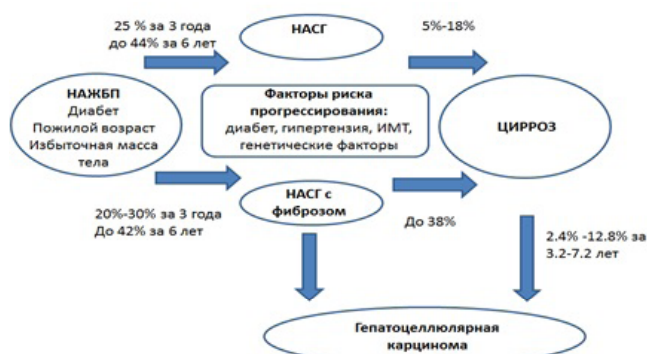


Рисунок 2. Схема прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). НАСГ – неалкогольный стеатогепатит, ИМТ – избыточная масса тела. Адаптировано из L. Calzadilla Bertot, L. A. Adams [13]

Степень фиброза – наиболее важный прогностический фактор при НАЖБП [17, 18]. В крупном когортном исследовании было показано, что наличие стадий 3 и 4 фиброза при НАЖБП ассоциировано с повышением риска смерти от всех причин в 3,3 раза [6]. По данным G. Sesti et al., риск гипертрофии левого желудочка у больных НАЖБП с умеренным или выраженным фиброзом в 3,5 раза выше, а риск утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий – в 3,9 раза выше, чем у пациентов с незначительно выраженным фиброзом [19].

Для оценки фиброза печени у пациентов с НАЖБП разработаны различные инвазивные и неинвазивные методы. Несмотря на многообразие неинвазивных методов, золотым стандартом диагностики НАЖБП и стадирования фиброза во всем мире до сих пор остается биопсия печени.

Преимущества и недостатки этой методики, широко обсуждаемые в научной литературе [20-24], суммированы в таблице 1.

Таблица 1

Преимущества и недостатки биопсии печени как метода диагностики фиброза

Преимущества	Недостатки
Эталонный метод для оценки фиброза	Инвазивная процедура с возможными осложнениями в 0,57% случаев
Подробная информация о гистопатологии печени	Болевой синдром в 20% случаев
Разработаны точные критерии для оценки тяжести фиброза	Летальность от 0,009% до 0,12%
	Оценивается ограниченный участок органа (1/50000 ткани печени)
	Патоморфологическое заключение зависит от квалификации специалиста
	Высокая стоимость

С учётом приведенных в таблице данных, выполнение биопсии каждому пациенту с НАЖБП нецелесообразно. В связи с этим неинвазивные методы должны использоваться в качестве первой линии диагностики, и их результаты следует принимать во внимание при определении показаний к биопсии печени. Золотого стандарта неинвазивной диагностики в настоящее время не существует. Большое количество неинвазивных методов стадирования фиброза печени предполагает применение различных подходов в зависимости от клинической ситуации и материальной оснащённости клиники [22-26]. Данные о возможностях и ограничениях этих методов суммированы в таблице 2.

Таблица 2

Преимущества и недостатки неинвазивных методов диагностики фиброза печени при НАЖБП

Преимущества	Недостатки
Отсутствие противопоказаний (для применения расчётных индексов)	Некоторые маркеры не специфичны для печени (гиалуроновая кислота)
Отсутствие опасных осложнений	Используемые параметры могут изменяться под действием других факторов (билирубин, гаптоглобин, альфа-2 макроглобулин)
Оценка фиброза происходит во всей печени, а не в отдельной его части	В 14-58% случаев пациенты попадают в зону неопределённости («серую зону»)
Простые и удобные шкалы, некоторые основаны на рутинных лабораторных показателях	Высокая стоимость отдельных методов
Высокая специфичность и чувствительность при наличии выраженного фиброза и цирроза	Снижение информативности при наличии асцита, выраженного ожирения (для эластографии)

Наиболее достоверными неинвазивными методами для оценки фиброза печени у пациентов с НАЖБП являются: транзитная эластография (ТЕ), шкала фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score; NFS) и индекс фиброза-4 (FIB-4) со значением площади под ROC-кривой (area under the

receiver operating characteristic curve; AUROC) 0.84-1.00, 0.82 и 0.86, соответственно [27, 28].

Транзиторная эластография – это быстрый, простой и безопасный метод, имеющий, однако, определенные ограничения. У пациентов с ожирением, асцитом, при венозном застое в печени, при портальной гипертензии точность метода падает. Кроме того, даже постпрандиальное увеличение давления в воротной вене может приводить к ложному повышению жесткости печени [22, 29]. Для пациентов с ожирением (индекс массы тела ≥ 30) рекомендуется использование датчика размера XL, что позволяет повысить достоверность результатов [27, 30]. Транзиторная эластография является достаточно точным методом для исключения выраженного фиброза и цирроза печени. Чувствительность метода возрастает по мере увеличения стадии фиброза. Однако частота ложноположительных результатов сравнительно высока. Широкое применение эластографии также ограничено высокой стоимостью оборудования [31, 32].

Шкала фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score; NFS) – простой и дешевый метод, который включает такие параметры, как возраст, индекс массы тела, уровни АЛТ и АСТ, количество тромбоцитов, содержание альбумина в сыворотке крови и наличие нарушений углеводного обмена (сахарный диабет или нарушение гликемии натощак) [27, 33]. Данная шкала адаптирована для применения у широкого круга лиц и рекомендована для оценки фиброза у пациентов с НАЖБП в качестве первой линии диагностики [34]. Недостатком метода является то, что от 20 до 58% пациентов по результатам попадают в «серую зону», что требует проведения дополнительных диагностических мероприятий [35].

Еще одной шкалой, для которой характерна высокая чувствительность диагностики тяжелого фиброза и цирроза печени, является индекс FIB-4. Индекс фиброза FIB-4 рассчитывается на основании возраста, сывороточных уровней АЛТ и АСТ, а также количества тромбоцитов, что не представляет сложности для врача любой специальности [36].

Почти все неинвазивные шкалы включают уровень АЛТ, но изолированно показатель АЛТ нельзя использовать для оценки фиброза, так как он не коррелирует напрямую с тяжестью поражения печени. Напротив, у пациентов с выраженным фиброзом отмечается снижение сывороточной концентрации АЛТ [36].

Неинвазивные шкалы хорошо подходят для исключения тяжелого фиброза и цирроза печени, что даёт возможность реже прибегать к биопсии для подтверждения диагноза и оценки прогноза [37]. Последовательное применение различных неинвазивных методов позволяет повысить точность диагностики и уменьшить количество пациентов, которые попадают в «серую зону». В качестве первого метода рационально использовать NFS или FIB-4. В случае если пациент попадает в «серую зону», целесообразно дополнить обследование транзиторной эластографией [38].

Существуют и другие неинвазивные шкалы оценки фиброза печени, такие как BARD score, APRI, отношение АСТ к АЛТ и т. д. Однако их изучение на большом клиническом материале показало, что они значительно уступают вышеперечисленным методам по чувствительности и специфичности [38].

Следует особо отметить, что к настоящему моменту получены данные, подтверждающие самостоятельное прогностическое значение расчетных индексов фиброза печени. В крупном когортном исследовании было показано, что

риск развития сахарного диабета у пациентов с НАЖБП, не имеющих исходных нарушений углеводного обмена, напрямую связан с исходным значением NFS [39]. По данным A. Gentili et al., значение NFS коррелирует с показателями поток-зависимой вазодилатации и толщины комплекса интима-медиа как доклиническими маркерами поражения сердечно-сосудистой системы [40], что потенциально открывает перспективы использования этого простого расчетного индекса в стратификации кардиоваскулярного риска. По данным американского мета-анализа 2017 года, шкала NFS является надежной альтернативой биопсии печени для прогнозирования риска смерти пациентов с НАЖБП [41]. Аналогичные результаты были получены и в исследованиях, включавших отдельные клинические группы. В частности, в работе A. Yoshihisa et al. было продемонстрировано, что шкала NFS обладает прогностическим значением в отношении риска смерти пациентов с хронической сердечной недостаточностью, имеющих сохраненную фракцию выброса [42]. Исследования прогностического потенциала индекса фиброза FIB-4 показали, что его высокие значения являются предиктором повышенного риска развития ХБП [43, 44].

Таким образом, с учетом высокой распространенности НАЖБП, возрастной структуры пациентов, характерной коморбидности и прогноза можно утверждать, что данное заболевание является социально значимым и требует комплексного подхода к диагностике и лечению. Большое количество исследований направлено на поиск методов оценки фиброза печени с высокой чувствительностью и специфичностью. Современные неинвазивные методы сочетают в себе информативность и безопасность, что позволяет рекомендовать их в качестве первой линии диагностики фиброза при НАЖБП. Нам представляется перспективным дальнейшее изучение взаимосвязи индексов фиброза печени с субклиническими нарушениями обмена веществ у пациентов с избыточной массой тела.

ЛИТЕРАТУРА

1. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. **2016**. Vol. 64. P. 1388-1402.
2. Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review / JAMA. **2015**. Vol. 313. P. 2263-2273.
3. Vernon G., Baranova A., Younossi Z.M. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults // Aliment. Pharmacol. Ther. **2011**. Vol. 34. P. 274-285.
4. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации для врачей / под ред. акад. В.Т. Ивашкина [Электронный ресурс]. URL: <https://rsls.ru/files/Guidelines-RSLs-NASH-2016-01-03.pdf>.
5. Adejumo A., Alliu S., Ajayi T. O. et al. Cannabis use is associated with reduced prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: A cross-sectional study // PLoS One. **2017**. Vol. 12. e0176416.
6. Ekstedt M., Hagström H., Nasr P. et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up // Hepatology. **2015**. Vol. 61. P. 1547-1554.
7. Targher G., Day C. P., Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease // N. Engl. J. Med. **2010**. Vol. 363. P. 1341-1350.
8. Lee S.B., Park G.M., Lee J. Y. et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease and subclinical coronary atherosclerosis: An observational cohort study // J. Hepatol. **2017**. In press.

9. Musso G., Gambino R., Tabibian J. H. et al. *Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis* // PLoS Med. **2014**. Vol. 11. e1001680.
10. Mikolasevic I., Racki S., Bubic I. et al. *Chronic kidney disease and nonalcoholic Fatty liver disease proven by transient elastography* // Kidney Blood Press. Res. **2013**. Vol. 37. P. 305–310.
11. Kim G.A., Lee H.C., Choe J. et al. *Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate* // J. Hepatol. **2018**. Vol. 68. P. 140–146.
12. Pár A., Pár G. *Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma* [abstract] // Orv. Hetil. **2016**. Vol. 157. P. 987–994.
13. Calzadilla Bertot L., Adams L. A. *The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* // Int. J. Mol. Sci. **2016**. Vol. 17. E774.
14. Lim H.-W., Bernstein D.E. *Risk Factors for the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis, Including Genetics* // Clin. Liv. Dis. **2018**. Vol. 22. P. 39–57.
15. Borrelli A., Bonelli P., Tuccillo F. M. *Role of gut microbiota and oxidative stress in the proression of non-alcoholic fatty liver disease to hepatocarcinoma: Current and innovative therapeutic approaches* // Redox Biol. **2018**. Vol. 15. P. 467–479.
16. Singh S., Allen A. M., Wang Z. et al. *Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies* // Clin. Gastroenterol. Hepatol. **2015**. Vol. 13. P. 643–654.
17. Dulai P. S., Singh S., Patel J. et al. *Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis* // Hepatology. **2017**. Vol. 65. P. 1557–1565.
18. Hagström H., Nasr P., Ekstedt M. et al. *Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD* // J. Hepatol. **2017**. Vol. 67. P. 1265–1273.
19. Sesti G., Sciacqua A., Fiorentino T.V. et al. *Association between noninvasive fibrosis markers and cardio-vascular organ damage among adults with hepatic steatosis* // PLoS One. **2014**. Vol. 9. e104941.
20. Spengler E.K., Loomba R. *Recommendations for Diagnosis, Referral for Liver Biopsy, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis* // Mayo Clin. Proc. **2015**. Vol. 90. P. 1233–1246.
21. Scott R., Guha I. N. *Non-invasive monitoring of liver fibrosis* // Br. Med. Bull. **2014**. Vol. 112. P. 97–106.
22. Almpanis Z. *Evaluation of liver fibrosis: "Something old, something new..."* // Ann. Gastroenterol. **2016**. Vol. 29. 445–453.
23. Sumida Y., Nakajima A., Itoh Y. *Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis* // World J. Gastroenterol. **2014**. Vol. 20. P. 475–485.
24. Bedossa P., Patel K. *Biopsy and Noninvasive Methods to Assess Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease* // Gastroenterology. **2016**. Vol. 150. P. 1811–1822.
25. Papastergiou V., Tsochatzis E., Burroughs A. K. *Non-invasive assessment of liver fibrosis* // Ann. Gastroenterol. **2012**. Vol. 25. P. 218.
26. Karim M. F., Al-Mahtab M., Rahman S. et al. *Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) – A Review* // Mymensingh Med. J. **2015**. Vol. 24. P. 873–880.
27. Festi D., Schiumerini R., Marzi L. et al. *Review article: the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease – availability and accuracy of non-invasive methods* // Alim. Pharmacol. Ther. **2013**. Vol. 37. P. 392–400.
28. Kim D., Kim W. R., Talwalkar J. A. et al. *Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography* // Radiology. **2013**. Vol. 268. P. 411–419.
29. Myers R. P., Pomier-Layrargues G., Kirsch R. et al. *Discordance in fibrosis staging between liver biopsy and transient elastography using the FibroScan XL probe* // J. Hepatol. **2012**. Vol. 56. P. 564–570.
30. Mikolasevic I., Orlic L., Franjic N. et al. *Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease – Where do we stand* // World J. of Gastroenterol. **2016**. Vol. 22. P. 7236–7251.
31. Hashemi S.-A., Alavian S.-M., Gholami-Fesharaki M. *Assessment of transient elastography (FibroScan) for diagnosis of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis* // Casp. J. Intern. Med. **2016**. Vol. 7. P. 242–252.
32. Abenavoli L., Beaugrand M. *Transient elastography in non-alcoholic fatty liver disease* // Ann. Hepatol. **2012**. Vol. 11. P. 172–178.
33. Angulo P., Hui J. M., Marchesini G. et al. *The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD* // Hepatology. **2007**. Vol. 45. P. 846–854.
34. Angulo P., Bugianesi E., Björnsson E. S. et al. *Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease* // Gastroenterology. **2013**. Vol. 145. P. 782–789.
35. Musso G., Gambino R., Cassader M. et al. *Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity* // Ann. Med. **2011**. Vol. 43. P. 617–649.
36. McPherson S., Stewart S. F., Henderson E. et al. *Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease* // Gut. **2010**. Vol. 59. P. 1265–1269.
37. Castera L. *Noninvasive Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease* // Semin. Liver Dis. **2015**. Vol. 35. P. 291–303.
38. Petta S., Wong V.W., Cammà C. et al. *Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD* // Alim. Pharmacol. Ther. **2017**. Vol. 46. P. 617–627.
39. Chang Y., Jung H. S., Yun K. E. et al. *Cohort study of non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD fibrosis score, and the risk of incident diabetes in a Korean population* // Am. J. Gastroenterol. **2013**. Vol. 108. P. 1861–1868.
40. Gentili A., Daviddi G., De Vuono S. et al. *Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score and preclinical vascular damage in morbidly obese patients* // Dig. Liver Dis. **2016**. Vol. 48. P. 904–908.
41. Jaruvongvanich V., Wijarnpreecha K., Ungprasert P. *The utility of NAFLD fibrosis score for prediction of mortality among patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of cohort study* // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. **2017**. Vol. 41. P. 629–634.
42. Yoshihisa A., Sato Y., Yokokawa T. et al. *Liver fibrosis score predicts mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction* // ESC Heart Fail. **2017**. In press. doi: 10.1002/ehf2.12222
43. Wijarnpreecha K., Thongprayoon C., Scribani M. et al. *Noninvasive fibrosis markers and chronic kidney disease among adults with nonalcoholic fatty liver in USA* // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. **2017**. In press. doi: 10.1097/MEG.0000000000001045
44. Xu H. W., Hsu Y. C., Chang C. H. et al. *High FIB-4 index as an independent risk factor of prevalent chronic kidney disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease* // Hepatol. Int. **2016**. Vol. 10. P. 340–34.

Поступила в редакцию 19.02.2018