

УДК 616.3

Неалкогольная жировая болезнь печени

Павлов Ч.С., Кузнецова Е.А., Шульпекова Ю.О., Семенистая М.Ч.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье освещается одна из наиболее часто встречаемых патологий печени — неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), обсуждаются современные концепции этиологии, патогенеза, принципы диагностики и новейшие подходы к консервативному и хирургическому лечению данного заболевания. Описывается патофизиология инсулинорезистентности, метаболического синдрома и ряда других клинически-ассоциированных с НАЖБП состояний. Подробно рассматриваются патогенетические аспекты развития фиброза при НАЖБП и описываются современные возможности и ограничения методов визуализации в диагностике степени стеатоза и стадии фиброза печени, ультразвукового исследования и сывороточных маркеров. Обсуждены подходы к обследованию и ведению пациентов с НАЖБП на разных этапах развития заболевания.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; ожирение; стеатоз; фиброз; неинвазивная диагностика; терапия.

Для цитирования: Павлов Ч.С., Кузнецова Е.А., Шульпекова Ю.О., Семенистая М.Ч. Неалкогольная жировая болезнь печени. Патогенез. 2018; 16(2): 4–11

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.02.4-11

Для корреспонденции: Кузнецова Екатерина Алевтиновна, e-mail: fraokat@gmail.com

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 03.02.2018

Non-alcoholic fatty liver disease

Pavlov Ch.S., Kuznetsova Ye.A., Shulpekova Yu.O., Semenistaya M.Ch.

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Trubetskaya Str. 8, Bldg. 2, Moscow 119991, Russian Federation

The article discusses one of the most frequent hepatic pathologies, non-alcoholic fatty liver disease, and current concepts of its etiology, pathogenesis, diagnostic principles, and the latest approaches to conservative and surgical treatment. Pathophysiology of insulin resistance, metabolic syndrome, and other conditions clinically associated with non-alcoholic fatty liver disease are described. The authors deepened the insight into mechanisms of fibrosis development, up-to-date possibilities and limitations of imaging methods in diagnosis of the degree of steatosis and the stage of liver fibrosis, ultrasound, and serum markers. Clinical substantiation of the need to create an algorithm for examining and managing patients with non-alcoholic fatty liver disease at different stages of this condition and early verification of steatosis has an undoubted merit.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease; obesity; steatosis; fibrosis; noninvasive diagnostics; treatment.

For citation: Pavlov Ch.S., Kuznetsova Ye.A., Shulpekova Yu.O., Semenistaya M.Ch. [Non-alcoholic fatty liver disease]. Patogenez [Pathogenesis]. 2018; 16(2): 4–11 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2018.02.4-11

For correspondence: Kuznetsova Ekaterina Alevtinovna, e-mail: fraokat@gmail.com

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 03.02.2018

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) характеризуется наличием специфических клинических и морфологических составляющих; к последним относят стеатоз гепатоцитов, стеатогепатит и фиброз печени.

Выделяют три основные клинико-морфологические формы НАЖБП:

1. Простой стеатоз печени.
2. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ).
3. Цирроз печени в исходе неалкогольного стеатогепатита.

Для стеатоза клеток печени характерно наличие жировых капель в цитоплазме, оттесняющих ядро к периферии, и признаков воспалительной реакции в ткани, которая определяется при морфологическом исследовании. Для количественной оценки морфологической картины применяют бальную Шкалу оценки активности НАЖБП (NAFLD activity score, сокращённо — NAS) (табл. 1) [1, 2]. Шкала включает: оценку степени стеатоза — количество гепатоцитов, содержащих липидные капли (когда оно превышает 5% от общего числа клеток, ставится диагноз стеатоз); наличие баллонной дистрофии гепатоцитов; выраженность фиброза ткани печени и выраженность воспалительных изменений (табл. 1) [2].

Морфологические изменения, которые выявляются в ткани печени, у пациентов с НАЖБП, мало отличаются от таковых при алкогольной болезни печени. Данный факт диктует необходимость исключать употребление алкоголя в значимых для развития алкогольной болезни количествах — более 20 г этанола в сутки (хотя эта грань достаточно условна). Такие морфологические признаки, как мелкокапельный стеатоз, преобладание компонентов портального воспаления и/или фиброза при наличии менее выраженного лобулярного поражения, признаки поражения желчных протоков и веноокклюзионной болезни не характерны для НАЖБП [1, 2, 3].

НАСГ характеризуется наличием биохимических и гистологических признаков повреждения гепатоцитов и воспалительной реакции в ткани печени [2, 3]. Для НАСГ свойственно прогрессирование фиброза печени до стадии цирроза, с развитием печеночной недостаточности и портальной гипертензии, а на фоне тяжелого фиброза существенно возрастает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы [4].

Эпидемиология НАЖБП

В странах Западной Европы НАЖБП занимает одно из лидирующих мест по распространенности среди других форм поражения печени, что объясняют, главным образом, особенностями питания и высокой частотой распространения ожирения и сахарного диабета II типа. Признаки пора-

жения печени выявляются у 20—30% обследованных, достигая 70—90% у пациентов с ожирением и сахарным диабетом II типа [5]. На долю НАСГ приходится 3—16% случаев НАЖБП [1, 2]. Считается, что НАЖБП является одной из ведущих причин развития «криптогенного» цирроза. Цирроз печени в исходе прогрессирования фиброза при неалкогольном стеатогепатите является одним из самых частых показаний к трансплантации печени [3, 4].

По данным российского популяционного исследования DIREG 2, распространенность НАЖБП среди взрослого населения России по обращаемости в поликлиники достигает 37,1% [5]. Кроме поражения печени у данной группы пациентов имеется высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, а наличие НАЖБП в 2 раза повышает риск смерти от сосудистых катастроф [6, 7].

Патофизиология НАЖБП

Согласно современным представлениям, НАЖБП рассматривается как поражение печени в рамках «метаболического синдрома», объединяющего такие симптомы, как: абдоминально-висцеральное ожирение, сахарный диабет II типа, дислипидемию, артериальную гипертензию, ранний атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, поликистозную болезнь яичников и ряд других патологических состояний. НАЖБП сегодня многими исследователями рассматривается как обязательная составляющая метаболиче-

Таблица 1

Шкалы для оценки активности и фиброза при НАЖБП [2]

Шкала активности НАЖБП (NAFLD activity score)			
Характеристика	Балл	Выраженность	Описание и комментарий
Стеатоз (при малом и умеренном увеличении)	0	< 5%	Учитывается площадь долек с признаками жировой дистрофии
	1	5 — 33%	
	2	> 33 — 66%	
	3	> 66%	
Внутридольковая воспалительная инфильтрация лейкоцитами (при увеличении 200х)	0	Отсутствует	Наличие ацидофильных телец и инфильтрации лейкоцитами портальных трактов не учитывается
	1	< 2 фокусов	
	2	2 — 4 фокуса	
	3	> 4 фокусов	
Выраженность баллонной дистрофии гепатоцитов	0	Отсутствует	При выраженной баллонной дистрофии гепатоцитов обнаруживаются тельца Мэллори, которые не оцениваются отдельно
	1	Поражение отдельных клеток	
	2	Поражение большого числа гепатоцитов / выраженная их дистрофия	
Стадия фиброза			
Признаки фиброза	0	Отсутствуют	
	1	Обнаруживаются перисинусоидально или перипортально	
	1A	Выявляются перисинусоидально/ перицеллюлярно в 3 зоне ацинуса, очагово	
	1B	Обнаруживаются перисинусоидально/ перицеллюлярно в 3 зоне ацинуса, распространенны	
	1C	Выявляются в портальном / перипортальном регионе	
	2	Обнаруживаются перисинусоидально и в портальном / перипортальном регионах	
	3	Выявляется мостовидный фиброз	
	4	Развитие цирроза	

ского синдрома. Общей патогенетической основой этих расстройств служит феномен *инсулинорезистентности* [8].

Инсулинорезистентность при НАЖБП

Инсулинорезистентность характеризуется изменениями на разных уровнях восприятия инсулинового сигнала — снижением чувствительности рецепторов к инсулину в инсулин-зависимых тканях (печени, скелетных мышцах и жировой ткани), активацией серин /треониновых киназ, молекулы-супрессора цитокинового сигнала (suppressor of cytokine signaling, SOCS), фосфолипазы PP2A и другими расстройствами. В основе некоторых изменений лежит генетическая предрасположенность, другие развиваются вследствие влияния гормонов и провоспалительных цитокинов, вырабатываемых избыточно развитой жировой тканью, и реакций перекисного окисления [9]. У здоровых людей связывание инсулина с его рецептором сопровождается фосфорилированием ряда внутриклеточных молекул, в частности, субстратов рецептора инсулина (IRS) -1, -2, -3 и -4, которые активируют внутриклеточный сигнал инсулина [9]. Активация IRS-1 и IRS -2 под действием инсулина запускает внутриклеточный сигнальный каскад PI3K-Akt, центральным звеном которого является фермент фосфоинозитид-3-киназа, опосредующая анаболические эффекты инсулина. Активация этого пути имитирует мембранную транслокацию транспортера глюкозы (GLUT4), что обеспечивает захват глюкозы клетками. При этом также усиливается экспрессия ключевых ферментов липогенеза и — через фактор транскрипции FOXO — подавляется экспрессия генов-регуляторов глюконеогенеза. Помимо этого, инсулин блокирует липолиз в жировой ткани. В условиях инсулинорезистентности описанные выше внутриклеточные молекулярные «поломки» приводят к снижению аффинности инсулинового рецептора и угнетению фосфорилирования IRS, что фактически блокирует передачу сигнала через рецептор [9]. При развитии инсулинорезистентности снижается поглощение глюкозы гепатоцитами, адипоцитами и мышечной тканью, угнетается синтез гликогена в печени, наблюдается активация гликолиза, липолиза и глюконеогенеза; последнее провоцирует манифестацию сахарного диабета II типа. Важную роль в этих процессах принадлежит блокаде сигнального пути PI3K-Akt [9, 10].

Стеатоз гепатоцитов обусловлен избыточным накоплением триглицеридов, образующихся в них при этерификации свободных жирных кислот (СЖК) и глицерина [11]. СЖК в печени — это принятая пища (особенно при высоком содержании в ней жиров), другой важнейший источник — образование в процессе липолиза в жировой ткани, а также в самой печени *de novo* (при чрезмерном потреблении с пищей углеводов) [11, 12]. В клетках печени судьба СЖК различна. В зависимости от регуляторных влияний реализуются процессы β -окисления, реэстерификации триглицеридов и их отложение в виде липидных капель, либо выделение в кровоток в составе липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Причинами накопления триглицеридов в гепатоцитах могут служить активация синтеза жирных кислот, увеличение «притока» СЖК из жировой ткани, угнетение экспорта ЛПОНП и/или блокада β -окисления. Основными регуляторами этих процессов являются инсулин, катехоламины, гормоны, вырабатываемые висцеральной жировой тканью, а

также внутриклеточные биологически активные молекулы, например, ядерные рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором (*peroxisome proliferator-activated receptor*, PPAR), *стерольные* протеины, связывающие *регуляторные элементы* (*sterol regulatory element-binding proteins*, SPERBs) и другие. Активность последних во многом определяется генетическими факторами. Молекулярные исследования позволили выделить четыре группы генов, которые регулируют процессы окисления жирных кислот, и таким образом, определяют предрасположенность к инсулинорезистентности и НАЖБП [13].

В условиях стеатоза гепатоцитов проявляется феномен липотоксичности. СЖК оказывают как прямое детергентное, так и опосредованное избытком продуктов перекисного окисления липидов повреждающее действие на клеточные структуры. Это сопровождается деструкцией мембран митохондрий, повреждением генов, угнетением активности K^+/Na^+ -АТФ-азы и ферментов гликолиза, разобщением окислительного фосфорилирования и активацией пероксисомного пути утилизации избытка СЖК [14]. Накоплению продуктов перекисного окисления в клетке на фоне стеатоза гепатоцитов способствует также индукция цитохрома: повышенная скорость CYP2E1- и CYP4A-зависимого окисления СЖК ведет к избыточному образованию реактивных форм кислорода [15]. Важная роль в прогрессировании НАЖБП принадлежит продукции клетками печени провоспалительных цитокинов: ФНО- α , интерлейкина-6 (IL-6), интерлейкина 1- β (IL-1 β), по всей видимости, обусловленной реакциями перекисного окисления. Эти цитокины стимулируют хемотаксис нейтрофилов, апоптоз/некроз гепатоцитов, образование телец Мэллори и активацию звездчатых клеток — продуцентов коллагена и межклеточного матрикса [16]. В экспериментах и клинических работах показано, что уже в условиях жировой дистрофии печени наблюдается активация маркера воспалительного ответа — транскрипционного ядерного фактора-каппа В (NF- κ B) [17]. В физиологических условиях гибель гепатоцитов стимулирует репликацию оставшихся клеток, что позволяет поддерживать объем здоровой паренхимы печени [4]. Окислительный стресс, который является ключевым звеном патогенеза НАЖБП, угнетает созревание гепатоцитов, что ведет к возрастанию численности клеток-предшественников (овальных клеток), обладающих способностью к дифференцировке как в паренхиматозные клетки, так и в клетки билиарного эпителия; количественное содержание овальных клеток сильно коррелирует со стадией фиброза печени [18]. В условиях хронического воспаления повышается вероятность развития гепатоцеллюлярной карциномы [4].

Важнейшую проблему представляет вопрос о том, почему НАЖБП имеет прогрессирующее течение лишь у части больных. В этой связи особенный интерес вызывает изучение роли гормонов жировой ткани — адипокинов, в частности адипонектина и лептина.

Лептин — белок с молекулярной массой 16 кДа, секретируется преимущественно белой жировой тканью, и содержание этого гормона в крови пропорционально степени развития жирового депо. Лептин играет ключевую роль в регуляции энергетического гомеостаза, метаболизма глюкозы и липидов, формировании чувства голода. Между гипоталамусом и жировой тканью существует «обратная связь», при которой избыточное потребление пи-

щи, сопровождающееся увеличением массы белой жировой ткани, приводит к усилению секреции лептина [19]. Адипонектин обладает противовоспалительным эффектом. Этот гормон и ФНО- α обладают взаимоподавляющим действием. Посредством стимуляции рецепторов AdipoR1 и AdipoR2 адипонектин усиливает утилизацию глюкозы и окисление жирных кислот в печени. Секреция адипонектина обратно пропорциональна массе белой жировой ткани, и у пациентов с НАЖБП она снижена (при НАСГ в большей степени, чем при стеатозе печени). В эксперименте введение рекомбинантного адипонектина улучшает как биохимические, так и гистологические показатели течения НАЖБП [20].

Диагностика НАЖБП

Большинство случаев НАЖБП диагностируют в возрасте 40–60 лет. Пациенты, страдающие НАЖБП в форме стеатоза, обычно не предъявляют каких-либо жалоб и в большинстве случаев обращаются к врачу по поводу патологии сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета. Проявления НАСГ неспецифичны и не коррелируют со степенью его активности. Среди симптомов наиболее распространенным является астения. Возможно чувство тяжести, ноющей боли в правом подреберье. При осмотре более чем в половине случаев обнаруживается умеренное увеличение размеров печени. Достаточно типично снижение мышечной массы, что, однако, сложно диагностировать без биоимпедансометрии. Признаки печеночной недостаточности и портальной гипертензии (увеличение селезенки, асцит) выявляются преимущественно на стадии цирроза [3].

Часто НАЖБП диагностируется «случайно» — при выявлении отклонений биохимических показателей цитолиза, холестаза, белковосинтетической функции печени. Но нередко показатели биохимических печеночных тестов при НАЖБП находятся в пределах нормы, что особенно характерно для стеатоза. При повышении же уровня сывороточных трансаминаз он остается достаточно стабильным и составляет не более 4 норм. По мере прогрессирования фиброза печени активность сывороточной АЛТ может снижаться, а АСТ — возрастать. Гипербилирубинемия отмечается редко и, как правило, только на стадии декомпенсированного цирроза печени; это же относится и к признакам снижения белковосинтетической функции печени. Развитие гипоальбуминемии может быть связано также с диабетической нефропатией. У 10–25% больных выявляются гипергаммаглобулинемия и антинуклеарные антитела, значение которых неясно. Повышение уровня сывороточного ферритина скорее отражает острофазовый ответ [3].

Методы визуализации в диагностике степени стеатоза и стадии фиброза печени

Современная ультразвуковая диагностика (УЗИ) базируется на трех основных принципах работы:

- эхография, позволяющая визуализировать внутренние органы и ткани;
- доплерография, помогающая оценить движение жидкостей и тканей *in vivo*;
- эластография, дающая возможность качественно и количественно проанализировать механические свойства тканей с помощью модуля упругости Юнга [21].

В настоящее время в клинической практике для диагностики НАЖБП широко применяется УЗИ, так как оно с высокой достоверностью позволяет обнаружить стеатоз печени. В то же время необходимо учитывать, что УЗИ имеет ограниченную чувствительность в обнаружении стеатоза при степени его выраженности менее 20%, особенно, у лиц с высоким индексом массы тела (свыше 40 кг/м²). Оценка выраженности жировой дистрофии зависит от опыта специалиста, и большинство экспертов склоняются к мнению, что УЗИ позволяет диагностировать только умеренно выраженный и выраженный стеатоз печени [3, 22].

Фибросканирование (эластография, эластометрия) — новый метод определения степени фиброза при хронических заболеваниях печени. Он позволяет выявить фиброз печени на основании анализа изменения скорости распространения ультразвуковой и вибрационной волн вглубь ткани печени, в зависимости от изменения ее плотности ткани. Результаты сравнительных исследований, в которых данные фибросканирования сопоставлялись с данными биопсии печени, показали, что эластографию можно рассматривать как альтернативу инвазивному методу — пункционной биопсии печени. Проведение эластометрии позволяет уменьшить количество инвазивных манипуляций [3].

Международные клинические рекомендации предлагают применять эластометрию и неинвазивные сывороточные тесты (FibroTest® и NAFLD fibrosis score) для скрининга стеатоза печени, а также с целью исключения тяжелого фиброза (> F2) печени при НАЖБП (табл. 2) [3, 22, 23]. Комбинированное применение эластографии (фибросканирования) и сывороточных тестов позволяет повысить диагностическую точность [22].

Биопсия печени в диагностике НАЖБП

Биопсия печени остается «золотым стандартом» диагностики НАЖБП [3, 22]. Особенную ценность этот метод имеет в диагностике НАСГ, который устанавливается при выявлении стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов и лобулярного воспаления (табл. 1). Однако проводить биопсию печени всем больным с НАЖБП с практической точки зрения нецелесообразно. Показания к биопсии печени при подозрении на НАЖБП включают недостаточно ясный характер заболевания, необходимость оценки формы течения и стадии фиброза. В рекомендациях Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике лечению НАЖБП показания к биопсии сформулированы следующим образом: «в большинстве случаев вопрос о гистологическом исследовании следует рассматривать при активности сывороточных трансаминаз, 2-кратно и более превышающем верхний предел нормальных значений, или когда результат морфологического исследования принципиально важен для уточнения диагноза, прогноза и может оказать влияние на изменение тактики лечения» [3].

Принципы консервативного лечения НАЖБП

При разработке тактики ведения пациентов с НАЖБП следует проводить стратификацию по формам/стадиям стеатоза и по стадиям фиброза печени. Пациентам со стеатозом необходимо давать рекомендации по изменению

образа жизни (достаточная физическая активность, рациональное питание) и проводить амбулаторное наблюдение. В ведении пациентов с НАСГ необходимо опираться на междисциплинарный подход, который позволяет более полноценно реализовать необходимые изменения образа жизни и лечение. Пациентам с выраженным фиброзом необходимо проводить регулярное обследование для своевременной диагностики гепатоцеллюлярной карциномы, варикозного расширения вен пищевода и признаков декомпенсации [3, 22].

При избыточной массе тела/ожирении преследуется цель плавного снижения веса на 7–10% за ближайшие полгода, не более чем на 0,5–1 кг в неделю [3, 22], что у большинства больных сопровождается нормализацией уровня ферментов цитолиза, уменьшением выраженности стеатоза, прекращением прогрессирования и даже обратным развитием фиброза [24, 25]. Обсуждая вопросы питания, следует сделать акцент на ограничении употребления пищевых продуктов и напитков с высоким содержанием фруктозы, поскольку именно они в значительной степени способствуют развитию НАЖБП. Состав рациона целесообразно корректировать в соответствии со средиземноморской диетой. Для разных пациентов следует подбирать индивидуальный вид физической нагрузки. Физическая активность эффективно снижает содержание жира в печени [23, 24].

Учитывая тесную связь патогенеза НАЖБП с инсулинорезистентностью, важно выявлять и эффективно воздействовать на факторы риска сердечно-сосудистых осложнений (в частности, артериальную гипертензию и дислипидемию) [8, 10, 22]. При НАЖБП не отмечается повышения риска статин-индуцированных гепатотоксических реакций, поэтому препараты этого класса безопасно назначать при наличии необходимости [3, 8, 22]. Напротив, гиполипидемические средства могут оказывать дополнительное положительное действие на печень, спо-

собствуя снижению активности сывороточных трансаминаз и улучшению гистологических показателей [26]. Другие методы лечения, такие как назначение метформина, агонистов PPAR- γ пиоглиਤазона и росиглиਤазона, аналога глюкагоноподобного пептида-1 экзенатид и ингибитора дипептидилпептидазы-4 ситаглиптина, показали эффективность в улучшении биохимических показателей крови, но не фиброза печени [3, 22]. Прием метформина способствует снижению риска развития НАСГ. Длительный прием витамина E в высокой дозе (800 МЕ в сутки) способствует улучшению определенных гистологических характеристик НАСГ, однако его положительное влияние на фиброз не установлено [27]. Витамин E в высоких дозах необходимо применять с осторожностью, поскольку возможно повышение риска развития геморрагического инсульта [28] и рака предстательной железы [29].

В рекомендациях ведущих российских профессиональных сообществ [3] при НАЖБП рекомендовано применение препаратов эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ). ЭФЛ оказывают антиоксидантное, антихолестатическое и противовоспалительное действие, восстанавливают целостность клеточных мембран. У больных НАЖБП они способствуют регрессии стеатоза печени (по данным УЗИ) и снижению активности сывороточных трансаминаз. В зависимости от соотношения количества линолевой и линоленовой кислот, у препаратов ЭФЛ могут отмечаться дополнительные (гиполипидемические) свойства. Долгосрочный благоприятный эффект пероральной лекарственной формы ЭФЛ в лечении стеатоза печени подтвержден в различных клинических исследованиях. Действие ЭФЛ усиливает незаменимая аминокислота метионин, которая является источником метильных групп. Метионин необходим для синтеза холина, и увеличение его содержания способствует увеличению синтеза эндогенных фосфолипидов и уменьшению отложения в печени триглицеридов. Метионин также необходим для детоксикации ксенобиотиков.

Дополнительные сывороточные маркеры фиброза [23]

Таблица 2

Тест	Автор	Параметры	Диагностическая ценность
APRI	Kruger et al, 2011	АСТ, количество тромбоцитов	AUROC 0,788, Ч. 71%
BARD	Harrison et al, 2008	ИМТ, АСТ/АЛТ, сахарный диабет	AUROC 0,81, ППР 43%, ПОР 96%
FIB-4	McPherson et al, 2010	Возраст, АСТ, АЛТ, количество тромбоцитов	AUROC 0,86, Ч. 85%, С. 65%, ПОР 95%
NAFLD fibrosis score	Angulo et al, 2007	Возраст, ИМТ, уровень глюкозы натощак, сахарный диабет, АСТ/АЛТ, количество тромбоцитов, альбумин	AUROC 0,84, Ч. 82%, С. 98%, ППР 90%, ПОР 93%
Нepасcore	Adams et al, 2005	Возраст, пол, билирубин, ГГТП, гиалуроновая кислота, α 2-макроглобулин	AUROC 0,814, Ч. 85%, С. 76%, ППР 57%, ПОР 92%
Фибротест	Ratziu et al, 2006	Возраст, уровень глюкозы, АСТ, АЛТ, ферритин, количество тромбоцитов, вес	AUROC 0,75-0,86, Ч. 77%, С. 98%, ППР 90%, ПОР 93%
ФиброМетр	Cales et al, 2009	Возраст, уровень глюкозы, АСТ, АЛТ, ферритин, количество тромбоцитов, вес	AUROC 0,943, Ч. 79%, С. 86%, ППР 88%, ПОР 92%
ELF-тест	Guha et al, 2008	Гиалуроновая кислота, аминокислотный пропептид проколлагена II типа, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1	AUROC 0,87, Ч. 89%, С. 96%, ППР 80%, ПОР 90%

Примечание. АСТ — аспарагиновая аминотрансфераза, АЛТ — аланиновая аминотрансфераза, ИМТ — индекс массы тела, ГГТП — гамма-глутаминтранспептидаза, AUROC — результат ROC-анализа метода, Ч. — чувствительность, С. — специфичность, ППР — прогностическая ценность положительного результата, ПОР — прогностическая ценность отрицательного результата.

Хирургическое лечение НАЖБП

Эффективность бариатрических вмешательств в лечении НАСГ при морбидном ожирении доказана: почти у всех пациентов после операций уменьшается степень поражения печени и выраженность фиброза. Кроме того, при снижении массы тела одновременно уменьшается количество принимаемых пациентами лекарственных средств (в частности, антидиабетических). Варианты бариатрических хирургических вмешательств включают установку «желудочных шаров», бандажирование желудка и наложение анастомозов. Эти процедуры являются экономически эффективными и должны рассматриваться как вариант лечения при морбидном ожирении [30, 31].

Прогноз при НАЖБП

Общий прогноз при НАЖБП благоприятный. При НАСГ риск развития цирроза в течение 10 лет достигает 5–20% [22]. Общая летальность во многом определяется сердечно-сосудистыми проявлениями метаболического синдрома, а также осложнениями на стадии цирроза печени, в частности, кровотечением из расширенных вен пищевода. Ожирение и НАЖБП в значительной степени ассоциированы с развитием гепатоцеллюлярного рака, ежегодная кумулятивная частота развития этой опухоли при НАЖБП достигает 2–12% [32]. Хотя вероятность развития опухоли на стадии цирроза печени выше, согласно последним данным, канцерогенез может происходить и в отсутствие выраженного фиброза [32].

Заключение

Современная концепция этиопатогенеза НАЖБП связана с развитием инсулинорезистентности, а поражение печени при НАЖБП возможно в различных формах, значительно различающихся по закономерностям течения и прогнозу. В рамках инсулинорезистентности наблюдается не только поражение печени, но и системы кровообращения, сахарный диабет II типа. Дальнейшее детальное изучение вклада факторов прогрессирования поражения печени, сердца, поджелудочной железы и других органов у пациентов с инсулинорезистентностью и НАЖБП позволит разработать и применить, с целью популяционно-скрининга неинвазивные методы с высокой диагностической точностью для оценки поражения печени.

Список литературы

1. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2009; 1: 3-9.
2. Джоши Д., Кин Дж., Бринд Э. *Наглядная гепатология*. Пер. Ю.О. Шульпековой, под ред. Ч.С. Павлова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 162 с.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Тихонов И.Н., Широкова Е.Н., Буеверов А.О., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О., Цуканов В.В., Маммаев С.Н., Маев И.В., Пальгова Л.К. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26(2): 24-42.
4. Brenner C., Galluzzi L., Kepp O., Kroemer G. Decoding cell death signals in liver inflammation. *J. Hepatol.* 2013; 59(3): 583-594. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.033

5. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России: проспективное исследование DIREGL 01903. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2014; 24(4): 32-38.
6. Bhatia L.S., Curzen N.P., Calder P.C., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Europ. Heart J.* 2012; 33(10): 1190-1200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr453
7. Calori G., Lattuada G., Ragona F., Garancini M.P., Crosignani P., Villa M., Bosi E., Ruotolo G., Piemonti L., Perseghin G. Fatty Liver Index and Mortality: Cremona Study in the 15th Year of Follow-Up. *Hepatology*, 2011; 124 (6): 867-872. DOI: 10.1002/hep.24356
8. Trivedi I., Rinella M.E. NAFLD and cardiovascular disease: can the real association be determined? *Curr. Hepatology Rep.* 2014; 13(2): 130-141. DOI: 10.1007/s11901-014-0231-9
9. Boucher J., Kleinridders A., Kahn C.R. Insulin Receptor Signaling in Normal and Insulin-Resistant States. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014; 6(1): a009191. DOI:10.1101/cshperspect.a009191
10. Milic S., Lulic D., Stimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(28): 9330-9337. DOI:10.3748/wjg.v20.i28.9330
11. Luo J., Choi S.S., Diehl A.M. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin. Liver Dis.* 2008; 28(4): 370-379. DOI: 10.1055/s-0028-1091981
12. Zhang J., Zhao Y., Xu C., Hong Y., Lu H., Wu J., Chen Y. Association between serum free fatty acid levels and nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Sci. Rep.* 2014; 4: 5832. DOI:10.1038/srep05832
13. Dongiovanni P., Anstee Q.M., Valenti L. Genetic Predisposition in NAFLD and NASH: Impact on Severity of Liver Disease and Response to Treatment. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19(29): 5219-5238. DOI:10.2174/13816128113199990381
14. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*. 2012; 142(4): 711-725. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.003
15. Leamy A.K., Egnatchik R.A., Young J.D. Molecular Mechanisms and the Role of Saturated Fatty Acids in the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Prog. Lipid Res.* 2013; 52(1): 10.1016/j.plipres.2012.10.004. DOI:10.1016/j.plipres.2012.10.004
16. Chen Z., Yu R., Xiong Y., Du F., Zhu S. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2017; 16(1): 203. DOI: 10.1186/s12944-017-0572-9
17. Luo W., Xu Q., Wang Q., Wu H., Hua J. Effect of modulation of PPAR- γ activity on Kupffer cells M1/M2 polarization in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Sci. Rep.* 2017; 7: 44612. DOI: 10.1038/srep44612
18. de Lima V.M., Oliveira C.P., Alves V.A., Chammas M.C., Oliveira E.P., Stefano J.T., de Mello E.S., Cerri G.G., Carrilho F.J., Caldwell S.H. A rodent model of NASH with cirrhosis, oval cell proliferation and hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2008; 49(6): 1055-1561. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.07.024
19. Monteiro M.P., Batterham R.L. The Importance of the Gastrointestinal Tract in Controlling Food Intake and Regulating Energy Balance. *Gastroenterology*. 2017; 152(7): 1707-1717.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.053
20. Mikolasevic I., Orlic L., Milic S., Lukenda V., Racki S., Stimac D., Avdovic E., Zaputovic L. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) proven by transient elastography in patients with coronary heart disease. *Wien Klin. Wochenschr.* 2014; 126(15-16): 474-479. DOI: 10.1007/s00508-014-0538-0
21. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016; 64(6): 1388-1402, DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
22. Chin J.L., Pavlides M., Moolla A., Ryan J.D. Non-invasive Markers of Liver Fibrosis: Adjuncts or Alternatives to Liver Biopsy? *Front. Pharmacol.* 2016; 7: 159. DOI:10.3389/fphar.2016.00159
23. Parker B.M., Wu J., You J., Barnes D.S., Yerian L., Kirwan J.P., Schauer P.R., Sessler D.I. Reversal of fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis after gastric bypass surgery. *BMC Obes.* 2017; 4: 32. DOI: 10.1186/s40608-017-0168-y
24. Katsagoni C.N., Georgoulis M., Papatheodoridis G.V., Panagiotakos D.B., Kontogianni M.D. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease

se: A meta-analysis. *Metabolism*. 2017; 68: 119-132. DOI:10.1016/j.metabol.2016.12.006

25. Athyros V.G., Katsiki N., Mikhailidis D.P. Letter to the editor: Treating nonalcoholic fatty liver disease with statins. Are all statins equal? *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2017; 312(6): G681-G682. DOI: 10.1152/ajpgi.00101.2017

26. Hoofnagle J.H., Van Natta M.L., Kleiner D.E., Clark J.M., Kowdley K.V., Loomba R., Neuschwander-Tetri B.A., Sanyal A.J., Tonascia J.; Non-alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN). Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2013; 38(2):134-143. DOI: 10.1111/apt.12352

27. Klein E.A., Thompson I.M. Jr., Tangen C.M., Crowley J.J., Lucia M.S., Goodman P.J., Minasian L.M., Ford L.G., Parnes H.L., Gaziano J.M., Karp D.D., Lieber M.M., Walther P.J., Klotz L., Parsons J.K., Chin J.L., Darke A.K., Lippman S.M., Goodman G.E., Meyskens F.L. Jr., Baker L.H. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011; 306(14): 1549-1556. DOI: 10.1001/jama.2011.1437

28. Schurks M., Glynn R.J., Rist P.M., Tzourio C., Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2010; 341: c5702. DOI: 10.1136/bmj.c5702

29. Nostedt J.J., Switzer N.J., Gill R.S., Dang J., Birch D.W., de Gara C., Bailey R.J., Karmali S. The Effect of Bariatric Surgery on the Spectrum of Fatty Liver Disease. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 2016: 2059245. DOI:10.1155/2016/2059245

30. Vargas V., Allende H., Lecube A., Salcedo M.T., Baena-Fustegueras J.A., Fort J.M., Rivero J., Ferrer R., Catalan R., Pardiña E., Ramon Y., Cajal S., Guardia J., Peinado-Onsurbe J. Surgically induced weight loss by gastric bypass improves non alcoholic fatty liver disease in morbid obese patients. *World J. Hepatol.* 2012; 4(12): 382-388. DOI: 10.4254/wjh.v4.i12.382

31. Wong C.R., Nguyen M.H., Lim J.K. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(37): 8294-8303. DOI:10.3748/wjg.v22.i37.8294

32. Massoud O., Charlton M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Clin. Liver Dis.* 2018; 22(1): 201-211. DOI: 10.1016/j.cld.2017.08.014

References

1. Bueverov A.O., Bogomolov. P.O. [Non-alcoholic fatty liver disease: rationale for pathogenetic therapy]. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii [Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology]*. 2009; 1: 3-9. (in Russian)

2. Joshi D., Keane G., Brind A. *Hepatology at a Glance*. Transl. Yu.O. Shul'pekova, ed. Ch.S. Pavlov. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. 162 pp. (in Russian)

3. Ivashkin V.T., Maevskaja M.V., Pavlov Ch. S., Tihonov I.N., Shirokova E.N., Bueverov A.O., Drapkina O.M., Shul'pekova Ju.O., Cukanov V.V., Mammaev S.N., Maev I.V., Pal'gova L.K. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]*. 2016; 26(2): 24-42. (in Russian)

4. Brenner C., Galluzzi L., Kepp O., Kroemer G. Decoding cell death signals in liver inflammation. *J. Hepatol.* 2013; 59(3): 583-594. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.03.033

5. Drapkina O.M., Ivashkin V.T. [Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia: a prospective study DIREGL 01903]. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]*. 2014; 24(4):32-38. (in Russian)

6. Bhatia L.S., Curzen N.P., Calder P.C., Byrne C.D. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Europ. Heart J.* 2012; 33(10): 1190-1200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr453

7. Calori G., Lattuada G., Ragogna F., Garancini M.P., Crosignani P., Villa M., Bosi E., Ruotolo G., Piemonti L., Perseghin G. Fatty Liver Index and Mortality: Cremona Study in the 15th Year of Follow-Up. *Hepatology*. 2011; 124(6): 867-872. DOI: 10.1002/hep.24356

8. Trivedi I., Rinella M.E. NAFLD and cardiovascular disease: can the real association be determined? *Curr. Hepatology Rep.* 2014; 13(2): 130-141. DOI: 10.1007/s11901-014-0231-9

9. Boucher J., Kleinridders A., Kahn C.R. Insulin Receptor Signaling in Normal and Insulin-Resistant States. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2014; 6(1): a009191. DOI:10.1101/cshperspect.a009191

10. Milic S., Lulic D., Stimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: Biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20(28): 9330-9337. DOI:10.3748/wjg.v20.i28.9330

11. Jou J., Choi S.S., Diehl A.M. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin. Liver Dis.* 2008; 28(4): 370-379. DOI: 10.1055/s-0028-1091981

12. Zhang J., Zhao Y., Xu C., Hong Y., Lu H., Wu J., Chen Y. Association between serum free fatty acid levels and nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *Sci. Rep.* 2014; 4: 5832. DOI:10.1038/srep05832

13. Dongiovanni P., Anstee Q.M., Valenti L. Genetic Predisposition in NAFLD and NASH: Impact on Severity of Liver Disease and Response to Treatment. *Curr. Pharm. Des.* 2013; 19(29): 5219-5238. DOI:10.2174/13816128113199990381

14. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*. 2012; 142(4): 711-725. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.02.003

15. Leamy A.K., Egnatchik R.A., Young J.D. Molecular Mechanisms and the Role of Saturated Fatty Acids in the Progression of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Prog. Lipid Res.* 2013; 52(1): 10.1016/j.plipres.2012.10.004. DOI:10.1016/j.plipres.2012.10.004

16. Chen Z., Yu R., Xiong Y., Du F., Zhu S. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* 2017; 16(1): 203. DOI: 10.1186/s12944-017-0572-9

17. Luo W., Xu Q., Wang Q., Wu H., Hua J. Effect of modulation of PPAR- γ activity on Kupffer cells M1/M2 polarization in the development of non-alcoholic fatty liver disease. *Sci. Rep.* 2017; 7: 44612. DOI: 10.1038/srep44612

18. de Lima V.M., Oliveira C.P., Alves V.A., Chammas M.C., Oliveira E.P., Stefano J.T., de Mello E.S., Cerri G.G., Carrilho F.J., Caldwell S.H. A rodent model of NASH with cirrhosis, oval cell proliferation and hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2008; 49(6): 1055-1561. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.07.024

19. Monteiro M.P., Batterham R.L. The Importance of the Gastrointestinal Tract in Controlling Food Intake and Regulating Energy Balance. *Gastroenterology*. 2017; 152(7): 1707-1717.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.053

20. Mikolasevic I., Orlic L., Milic S., Lukenda V., Racki S., Stimac D., Avdovic E., Zaputovic L. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) proven by transient elastography in patients with coronary heart disease. *Wien Klin. Wochenschr.* 2014; 126(15-16): 474-479. DOI: 10.1007/s00508-014-0538-0

21. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.* 2016; 64(6): 1388-1402, DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004

22. Chin J.L., Pavlides M., Moolla A., Ryan J.D. Non-invasive Markers of Liver Fibrosis: Adjuncts or Alternatives to Liver Biopsy? *Front. Pharmacol.* 2016; 7: 159. DOI:10.3389/fphar.2016.00159

23. Parker B.M., Wu J., You J., Barnes D.S., Yerian L., Kirwan J.P., Schauer P.R., Sessler D.I. Reversal of fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis after gastric bypass surgery. *BMC Obes.* 2017; 4: 32. DOI: 10.1186/s40608-017-0168-y

24. Katsagoni C.N., Georgoulis M., Papatheodoridis G.V., Panagiotakos D.B., Kontogianni M.D. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism*. 2017; 68: 119-132. DOI:10.1016/j.metabol.2016.12.006

25. Athyros V.G., Katsiki N., Mikhailidis D.P. Letter to the editor: Treating nonalcoholic fatty liver disease with statins. Are all statins equal? *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2017; 312(6): G681-G682. DOI: 10.1152/ajpgi.00101.2017

26. Hoofnagle J.H., Van Natta M.L., Kleiner D.E., Clark J.M., Kowdley K.V., Loomba R., Neuschwander-Tetri B.A., Sanyal A.J., Tonascia J.; Non-alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN). Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther* 2013; 38(2):134-143. DOI: 10.1111/apt.12352

27. Klein E.A., Thompson I.M. Jr., Tangen C.M., Crowley J.J., Lucia M.S., Goodman P.J., Minasian L.M., Ford L.G., Parnes H.L., Gaziano J.M., Karp D.D., Lieber M.M., Walther P.J., Klotz L., Parsons J.K., Chin J.L., Darke A.K., Lippman S.M., Goodman G.E., Meyskens F.L. Jr., Baker L.H. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011; 306(14): 1549-1556. DOI: 10.1001/jama.2011.1437

28. Schurks M., Glynn R.J., Rist P.M., Tzourio C., Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2010; 341: c5702. DOI: 10.1136/bmj.c5702

29. Nostedt J.J., Switzer N.J., Gill R.S., Dang J., Birch D.W., de Gara C., Bailey R.J., Karmali S. The Effect of Bariatric Surgery on the Spectrum of Fatty Liver Disease. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016; 2016: 2059245. DOI:10.1155/2016/2059245

30. Vargas V., Allende H., Lecube A., Salcedo M.T., Baena-Fuste J.A., Fort J.M., Rivero J., Ferrer R., Catalan R., Pardina E.,

Ramon Y., Cajal S., Guardia J., Peinado-Onsurbe J. Surgically induced weight loss by gastric bypass improves non alcoholic fatty liver disease in morbid obese patients. *World J. Hepatol.* 2012; 4(12): 382-388. DOI: 10.4254/wjh.v4.i12.382

31. Wong C.R., Nguyen M.H., Lim J.K. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(37): 8294-8303. DOI:10.3748/wjg.v22.i37.8294

32. Massoud O., Charlton M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Clin. Liver Dis.* 2018; 22(1): 201-211. DOI: 10.1016/j.cld.2017.08.014

Сведения об авторах:

Кузнецова Екатерина Алевтиновна — студентка 5-го курса лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Семенистая Мариана Чавдаровна — клинический ординатор клиники пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Шульпекова Юлия Олеговна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Павлов Чавдар Савов — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)