

Информация для цитирования:

Морозова О.А., Морозова А.В., Мальцева Н.В., Бичан Н.А. НОВЫЙ ПОДХОД К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ И АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ // Медицина в Кузбассе. 2022. №3. С. 30-35.

Морозова О.А., Морозова А.В., Мальцева Н.В., Бичан Н.А.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия



НОВЫЙ ПОДХОД К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ И АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Дифференциальная диагностика неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и алкогольной болезни печени (АБП) на стадии стеатоза представляет значимые трудности в практике врача первичного звена здравоохранения. Малосимптомность проявлений и неспецифические симптомы на ранней стадии развития НАЖБП и АБП нередко затрудняют своевременную диагностику, что чревато прогрессированием этих распространенных заболеваний печени. В патогенезе НАЖБП лежит нарушение липидного обмена, которое имеет многофакторный характер, в том числе, нарушение синтеза гормона жировой ткани – лептина. Тогда как в развитии АБП ведущее значение имеет воздействие на гепатоциты этанола и его метаболита – ацетальдегида. Различия в этиопатогенезе НАЖБП и АБП послужили поводом для изучения содержания гормона жировой ткани в сыворотке крови у больных двух сравниваемых групп.

Цель – изучение уровня сывороточного лептина, как дополнительного дифференциально-диагностического критерия неалкогольной жировой болезни печени и алкогольной болезни печени.

Предмет исследования – содержание сывороточного лептина у больных НАЖБП и АБП.

Методы исследования. Проведен сравнительный анализ уровня сывороточного лептина у 108 больных НАЖБП и 80 больных АБП с учетом индекса массы тела, гендерных различий.

Результаты. Выявлены достоверные различия в содержании сывороточного лептина у больных НАЖБП и АБП. Полученные результаты могут служить дополнительным дифференциально-диагностическим критерием между НАЖБП и АБП на ранних стадиях.

Заключение. Полученные результаты исследования подтверждают участие гормона жировой ткани лептина в развитии НАЖБП независимо от гендерных различий, и может служить дифференциально-диагностическим критерием НАЖБП и АБП в амбулаторной практике врача-терапевта. Для более глубокого понимания механизма развития НАЖБП необходимо изучение полиморфизма гена рецептора лептина, как у больных НАЖБП, так и у больных АБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени; алкогольная болезнь печени; лептин; индекс массы тела

Morozova O.A., Morozova A.V., Maltseva N.V., Bichan N.A.

Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia

A NEW APPROACH TO THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF NON-ALCOHOLIC AND ALCOHOLIC LIVER DISEASE

Differential diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and alcoholic liver disease (ALD) at the stage of steatosis presents significant difficulties in the practice of a primary care physician. Low-symptomatic manifestations and non-specific symptoms at an early stage of NAFLD and ALD development often complicate timely diagnosis, which is fraught with the progression of these common liver diseases. In the NAFLD pathogenesis lies a violation of lipid metabolism, which has a multifactorial character, including a disturbance of the synthesis of the adipose tissue hormone - leptin. Whereas in the ALD development, the effect on hepatocytes of ethanol and its metabolite, acetaldehyde, is of leading importance. The differences in the NAFLD and ALD etiopathogenesis gave rise to the study of the content of adipose tissue hormone in blood serum in the patients of the two groups compared.

The aim is to study the level of serum leptin as an additional differential diagnostic criterion for non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease.

The subject of the study is the content of serum leptin in patients with NAFLD and ALD.

Research methods. A comparative analysis of the serum leptin level in 108 patients with NAFLD and 80 patients with ALD was carried out, taking into account the body mass index and gender differences.

Results. Significant differences in the serum leptin content in patients with NAFLD and ALD were revealed. The results obtained can serve as an additional differential diagnostic criterion between NAFLD and ALD at early stages.

Conclusion. The obtained results of the study confirm the participation of the adipose tissue hormone leptin in the NAFLD development, regardless of gender differences, and can serve as a differential diagnostic criterion for NAFLD and ALD in the outpatient practice of a general practitioner. For a deeper understanding of the mechanism of the NAFLD development, it is necessary to study the polymorphism of the leptin receptor gene both in the patients with NAFLD and in the patients with ALD.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease; alcoholic liver disease; leptin; body mass index

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и алкогольная болезнь печени (АБП) — два заболевания, которые занимают лидирующие места в структуре патологии печени в Российской Федерации (РФ). Распространенность НАЖБП, по данным эпидемиологического исследования DIREG-2, достигает 37,1 % среди населения РФ. Заболеваемость НАЖБП, как в Европе, так и в РФ, продолжает расти. У 3-16 % больных НАЖБП протекает в форме стеатогепатита, что является фактором риска прогрессирования заболевания до цирроза печени и, редко, гепатоцеллюлярной карциномы [10, 12, 20].

Не менее актуально стоит проблема высокой частоты алкогольной болезни печени в РФ. По данным Плюснина с соавт. [16], ежедневно в России от цирроза печени умирают 150 человек, из них 100 — в трудоспособном возрасте. Основная причина цирроза печени — хроническая алкогольная интоксикация. При этом растет доля женщин среди лиц, страдающих АБП.

Оба эти заболевания протекают стадийно [30]. Начальной стадией, как НАЖБП, так и АБП, является жировая инфильтрация печени (стеатоз), которая имеет бессимптомное течение или такие неспецифические симптомы, как слабость, диспепсические расстройства, повышенная утомляемость, снижение работоспособности [3]. Как правило, эти клинические проявления болезни игнорируются больными, и своевременная диагностика НАЖБП и АБП не проводится [7, 21, 23].

С другой стороны, дифференциальная диагностика НАЖБП и АБП на стадии стеатоза для врачей первичного звена здравоохранения представляет значительные трудности [24]. В настоящее время она включает в себя использование опросников CAGE или AUDIT, выполнение ряда лабораторных показателей, таких как ГГТП, асиглированный (углеводдефицитный) трансферрин, этилглюкуронид в моче, в волосах. Одни показатели изменяются на фоне употребления спиртных напитков и нормализуются при абстиненции, другие — недоступны для широкой врачебной практики [5]. Необходимы дополнительные дифференциально-диагностические критерии НАЖБП и АБП, доступные в амбулаторной практике врача терапевта. Они позволяют осуществлять раннюю диагностику этих двух заболеваний, проводить профилактические мероприятия, направленные на предотвращение их развития и прогрессирования [6].

Лептин представляет собой протеогормон, который синтезируется в жировой ткани [26, 27]. Основная функция его заключается в обеспечении афферентной сигнализации в центральную нервную систему о количестве жировой ткани [18, 25, 32]. Он свободно проникает через гематоэнцефалический барьер, оказывая влияние как на центральную нервную систему, так и на периферическую [22, 29]. Лептин играет важную роль в коррекции энергетического баланса организма, принимает участие в уменьшении массы тела и регуляции аппетита [1,

11, 14, 15, 28]. Лептин способен ингибировать по механизму обратной связи синтез гипоталамического нейропептида Y, продуцируемого нейронами дугообразного ядра, что приводит к повышению тонуса симпатической нервной системы и расходу энергии, а также изменению обмена веществ в периферических тканях и органах [2, 4, 31].

Цель нашего исследования — изучение уровня сывороточного лептина, как дополнительного дифференциально-диагностического критерия НАЖБП и АБП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели изучено содержание лептина в сыворотке крови у 108 больных НАЖБП (основная группа), у 80 больных АБП (группа сравнения) и у 126 человек без признаков поражения печени (контрольная группа).

В трех группах проведен расчет индекса массы тела, исследованы биохимические показатели липидного, углеводного и белкового обменов. Пристрастие к алкоголю оценивали с помощью анкетирования с опросника CAGE. В сравниваемых группах исключены маркеры вирусов гепатита В и С, прием потенциально гепатотоксичных препаратов, аутоиммунные заболевания печени.

Диагноз жировой инфильтрации печени устанавливался на основании сонографического исследования печени, включающего в себя четыре признака: дистальное затухание эхосигнала, диффузная гиперэхогенность печени, увеличение эхогенности печени по сравнению с почками, нечеткость сосудистого рисунка, гепатоспленомегалия различной выраженности.

Концентрацию лептина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора реагентов DRG Leptin (Sandwich) ELISA. Согласно инструкции по применению используемого набора, нормальные значения лептина составляют $7,36 \pm 3,73$ нг/мл для женщин и $3,84 \pm 1,79$ нг/мл для мужчин.

Статистический анализ выполнялся с помощью статистического пакета SPSS-22. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равное 0,05. Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для сравнения центральных параметров между отдельными группами использовались непараметрические методы: дискретный анализ, в том числе с критерием Манна-Уитни. Для количественных признаков производилась оценка средних арифметических и ошибки. Рассчитаны медианы (Me), верхний и нижний квартили (Q1 — Q3) [8, 19].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В группе больных с НАЖБП женщины составили 82,4 %, среди больных с АБП — 27,5 %, в кон-

трольной группе – 63,5 %. При сравнении среднего значения лептина у женщин с НАЖБП с нормальной массой тела демонстрирует его повышение в 3,5 раза выше, чем в контрольной группе ($p = 0,032$). С нарастанием веса до избыточного (ИМТ 25-29,9 кг/м²) отмечено повышение содержания среднего значения лептина в двух сравниваемых группах. Однако у женщин с НАЖБП оно оказалось достоверно выше, чем у женщин контрольной выборки ($p = 0,006$). Та же тенденция отмечается при увеличении ИМТ до ожирения 1 степени (30-39,9 кг/м²). Среднее значение лептина у женщин с НАЖБП было в 2,2 раза выше, чем у женщин контрольной группы ($p = 0,025$). В группе женщин с НАЖБП отмечено повышение среднего значения лептина с увеличением веса до ожирения II и III стадии от 54,09 нг/мл до 61,8 нг/мл соответственно. В контрольной группе женщин с ожирением II и III степени не оказалось (рис. 1).

Сравнительный анализ содержания среднего значения сывороточного лептина у женщин с АБП и контрольной группы с нормальной массой тела демонстрирует его нарастание у женщин с АБП относительно контрольной группы. В группе женщин с АБП и избыточной массой тела выявлено повышение уровня лептина в 1,7 раза, превышающее такое у женщин контрольной группы ($p = 0,01$). Увеличение ИМТ в сравниваемых группах до ожирения I степени не приводило к статистически значимой разнице в содержании сывороточного лептина ($p = 0,610$) (рис. 1). Исследование содержания сывороточного лептина у женщин с НАЖБП и АБП в зависимости от ИМТ позволило установить, что с увеличением ИМТ, соответствующего ожирению 1 степени, у женщин с НАЖБП уровень лептина в 1,7 раза выше, чем у женщин с АБП и тем же ИМТ ($p = 0,009$). Женщин с АБП и ИМТ, соответствующим II и III степени ожирения, не оказалось.

Необходимо дальнейшее исследование сывороточного лептина у женщин с АБП и ожирением II и III степени.

Изучено содержание сывороточного лептина у мужчин с НАЖБП и контрольной группы в зависимости от ИМТ. Больных НАЖБП и нормальной массой тела в изученной группе не оказалось, тогда как среди мужчин контрольной группы лица с нормальной массой тела составили 18,2 %.

Отмечено, с увеличением ИМТ у мужчин с НАЖБП нарастает и уровень лептина сыворотки крови: при избыточной массе тела его содержание превышало таковое в контрольной группе в 2,3 раза, при ожирении 1 степени – в 1,7 раза, при ожирении II и III степени оно достигало максимальных значений: в 7,5 раз и 9,3 раз верхней границы нормы (ВГН) соответственно. В контрольной группе мужчин лиц со II и III стадией ожирения не было (рис. 2).

Сравнительное исследование уровня сывороточного лептина у мужчин с АБП и контрольной группой с нормальным ИМТ показало отсутствие статистически значимых различий в его содержании. У мужчин с АБП и избыточной массой тела уровень лептина сыворотки крови оказался в два раза выше, чем у мужчин с тем же ИМТ в группе контроля ($p = 0,002$). Мужчины с АБП и ожирением 1 степени составили 32,7 % и в группе контроля мужчин с ожирением 1 степени – 13,6 %. Уровень сывороточного лептина у мужчин с АБП и ожирением 1 степени оказался в 2 раза выше, чем у мужчин с тем же ИМТ контрольной группы ($p = 0,002$). В группе контроля мужчин с ожирением II и III степени не оказалось, тогда как среди мужчин с АБП они составили 3,6 %. Уровень лептина в сыворотке крови у мужчин с АБП и ожирением II и III степени превысил верхнюю границу нормы в 5,6 и 3,6 раз соответственно.

Рисунок 1
Содержание лептина в сыворотке крови женщин с НАЖБП и АБП при различных показателях ИМТ
Figure 1

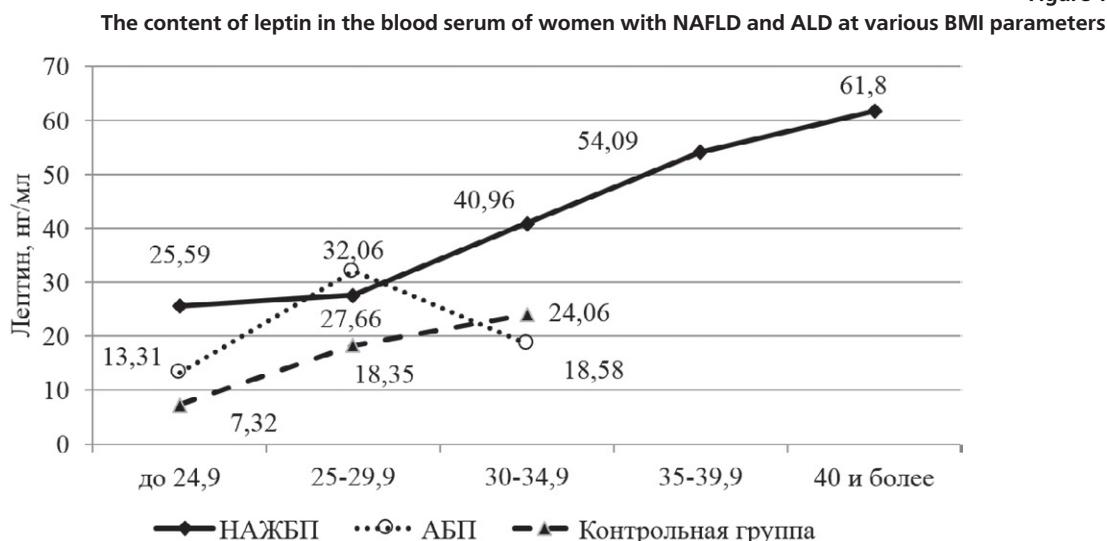
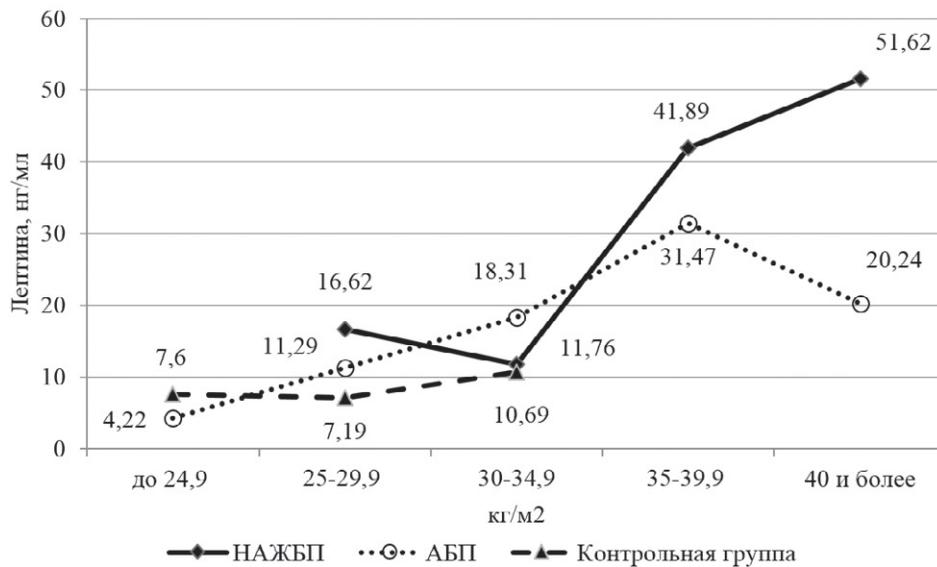


Рисунок 2
Содержание лептина в сыворотке крови мужчин с НАЖБП и АБП при различных показателях ИМТ
Figure 2
The content of leptin in the blood serum of men with NAFLD and ALD at various BMI parameters



При сравнении содержания сывороточного лептина у мужчин с НАЖБП и АБП в зависимости от ИМТ установлено, что у мужчин с НАЖБП имеет место неуклонное повышение лептина с нарастанием ИМТ. У мужчин с АБП подобной тенденции не отмечено: с увеличением ИМТ уровень лептина не только не нарастает, но и снижается.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное сравнительное исследование содержания сывороточного лептина у больных НАЖБП, АБП и контрольной выборки с учетом гендерных различий позволило выявить ряд особенностей. У женщин с НАЖБП с нарастанием ИМТ уровень лептина оказался значительно выше, чем у женщин с АБП. Гиперлептемия у женщин, превышающая в 2 раза и более ВГН, может служить биохимическим маркером данного заболевания. У женщин с НАЖБП с нарастанием индекса массы тела от избыточной до ожирения III степени значение лептина в сыворотке крови нарастает от 2-кратного до 6-кратного превышения ВГН. В группе женщин с АБП и

тем же индексом массы тела гиперлептемия не достигала 2-кратного значения ВГН.

Такая же тенденция отмечена у мужчин с НАЖБП. Повышение уровня лептина у мужчин с НАЖБП достигает 3-кратного значения ВГН при избыточной массе тела, до 10-кратного значения при ожирении III степени. В группе мужчин с АБП гиперлептемия не достигала 3-кратного значения ВГН при ожирении III степени.

По данным проведенного исследования, значение лептина в сыворотке крови как у мужчин, так и у женщин с избыточной массой тела и ожирением I-III степени может служить дополнительным дифференциально-диагностическим критерием НАЖБП и АБП. Уровень сывороточного лептина может использоваться врачами-терапевтами первичного звена здравоохранения.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Ametov AS. Type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: practical recommendations for endocrinologists. *Farmateka*. 2013; (5): 58-67. Russian (Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа и неалкогольная жировая болезнь печени: практические рекомендации для эндокринологов //Фарматека. 2013. № 5. С. 58-67.)
2. Bagmen AP, Korenblaitt K, Klein S. Nutrition and the liver. In: Schiff ER, Maddrey WC, Sorrell MF; transl. from the English Ivashkin VT, Bueverov AO, Maevskaya MV. *Fundamentals of Hepatology*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011: 551-592. Russian (Багмен А.П., Коренблайт К., Клейн С. Питание и печень //Введение в гепатологию /Шифф Ю.Р., Мэддрей У.С., Соррел М.Ф.; пер. с англ. под ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Бувверова, М.В. Маевской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 551-592.)

3. Bogomolov PO, Shulpekova YuO. Liver steatosis and non-alcoholic steatohepatitis. In: Ivashkin VT. *Diseases of the liver and biliary tract*. 2-nd ed. Moscow: M-Vesti; 2005: 205-216. Russian (Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит //Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей. 2-е изд. М.: М-Вести. 2005. С. 205-216.)
4. Bubnova MG. Obesity: causes and mechanisms of weight gain, approaches to correction. *Consilium Medicum*. 2005; 7(5): 23-26. Russian (Бубнова М.Г. Ожирение: причины и механизмы нарастания массы тела, подходы к коррекции // Consilium Medicum. 2005. Т. 7, № 5. С. 23-26.)
5. Bueverov AO, Bogomolov PO, Maevskaya MV. Pathogenetic treatment of non-alcoholic steatohepatitis: rationale, efficacy, safety. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2007; (8): 1-4. Russian (Буеверов А.О., Богомолов П.О., Маевская М.В. Патогенетическое лечение неалкогольного стеатогепатита: обоснование, эффективность, безопасность //Терапевтический архив. 2007. № 8. С. 1-4.)
6. Kozlov VK, Radchenko VG, Anikonova LI, Budai AP, Mekhtieva OA, Polyakova VV, et al. Questions of strategy and tactics for the prevention of pre-nosological conditions and diseases of internal organs. М.: 4TE Art; 2011. Russian (Козлов В.К., Радченко В.Г., Аниконова Л.И., Будай А.П., Мехтиева О.А., Полякова В.В., и др. Вопросы стратегии и тактики профилактики донозологических состояний и заболеваний внутренних органов. М.: 4TE Art, 2011.)
7. Gerok V, Blyum KhE. Diseases of the liver and biliary system. М.: MEDpress-inform, 2009. Russian (Герок В., Блюм Х.Е. Заболевания печени и желчевыводящей системы. М.: МЕДпресс-информ, 2009.)
8. Glants S. Medico-biological statistics. М.: Practice, 1998. Russian (Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998.)
9. Dedov II, Romantseva TI. Central and peripheral mechanisms of body mass regulation. In: Dedov II., ed. *Morbid obesity*. М., 2014: 17-56. Russian (Дедов И.И., Романцева Т.И. Центральные и периферические механизмы регуляции массы тела //Морбидное ожирение /под ред. И.И. Дедова. М., 2014. С. 17-56.)
10. Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014; (4): 32-38. Russian (Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L01903) //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. № 4. С. 32-38.)
11. Zvenigorodskaya LA, Kucherenko TV. Types of eating behavior and hormones of eating behavior in patients with metabolic syndrome. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2007; (1): 24-7. Russian (Звенигородская Л.А., Кучеренко Т.В. Типы пищевого поведения и гормоны пищевого поведения у больных с метаболическим синдромом //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007. № 1. С. 24-27.)
12. Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Ed. Ivashkin VT. М., 2015. Russian (Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени /под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2015.)
13. Kytikova OYu, Novgorodtseva TP, Denisenko YuK, Kovalevsky DA. Metabolic and genetic determinants of lipid metabolism disruption in non-alcoholic fatty liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020; 30(2): 15-25. Russian (Кытикова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Ковалевский Д.А. Метаболические и генетические детерминанты нарушения липидного обмена при неалкогольной жировой болезни печени //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Т. 30, № 2. С.15-25.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-2-15-25>
14. Livzan MA, Kolbina MV, Matoshina IV, Zherebilov VV, Nikolaev NA, Khrapova IA, Loseva YuP. Hormones adipose tissue and non-alcoholic fatty liver disease at metabolic syndrome. *Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly*. 2014; (1): 44-8. Russian (Ливзан М.А., Колбина М.В., Матошина И.В., Жеребилов В.В., Николаев Н.А., Храпова И.А., Лосева Ю.П. Гормоны жировой ткани и неалкогольная жировая болезнь печени при метаболическом синдроме //Дневник казанской медицинской школы. 2014. № 1. С. 44-48.)
15. Mantsoros KhS. Modern ideas about the role of leptin in the development of obesity and related human diseases. *International Journal of Medical Practice*. 2000; (9): 57-67. Russian (Мансорос Х.С. Современные представления о роли лептина в развитии ожирения и связанных с ним заболеваний человека //Международный журнал медицинской практики. 2000. № 9. С. 57-67.)
16. Plyusnin SV, Ivashkin KV, Bobrov AN, Belyakin SA, Plyusnina IV. Alcohol-induced liver disease: primary and secondary prevention. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015; (3): 42-48. Russian (Плюснин С.В., Ивашкин К.В., Бобров А.Н., Белякин С.А., Плюснина И.В. Алкогольная болезнь печени: первичная и вторичная профилактика //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. № 3. С. 42-48.)
17. Boytsov SA, Chuchalin AG, Arutyunov GP, Bilichenko TN, Bubnova MG, Ipatov PV et al. Prevention of chronic non-communicable diseases. Recommendations. М., 2013. Russian (Бойцов С.А., Чучалин А.Г., Арутюнов Г.П., Биличенко Т.Н., Бубнова М.Г., Ипатов П.В. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний: рекомендации. М., 2013.)
18. Tkachenko EV, Varvanina GG. Gastrointestinal hormones in clinical gastroenterology. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2009; (2): 87-90. Russian (Ткаченко Е.В., Варванина Г.Г. Гастроинтестинальные гормоны в клинической гастроэнтерологии // Терапевтический архив. 2009. № 2. С. 87-90.)
19. Fletcher R, Fletcher S, Wagner E. Clinical epidemiology. Fundamentals of evidence-based medicine. М.: Media Sphere, 1998. Russian (Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 1998.)

20. Adams LA, Lymp J.E., St. Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The nature history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005; 129(1): 113-121. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.04.014
21. Sanyal AJ. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2002; 123(5): 1705-1725. DOI: 10.1053/gast.2002.36572
22. Ben AS, Kallel A, Sediri Y, Ftouhi B, Feki M, Slimene H, et al. LEPR p.Q223R Polymorphism influences plasma leptin levels and body mass index in Tunisian obese patients. *Arch Med Res*. 2009; 40(3): 186-190. DOI: 10.1016/j.arcmed.2009.02.008
23. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012; 142(7): 1592-1609.
24. Dixon YB, Bhathal DS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology*. 2001; 121(1): 91-100. DOI: 10.1053/gast.2001.25540
25. Farooqi IS, O'Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89: 980-984.
26. Friedman JM. Leptin at 14 y of age: an ongoing story. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89(3): 980S-984S. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26788C
27. Friedman JM. Leptin, leptin receptors, and the control of body weight. *Eur J Med Res*. 1997; 2(1): 7-13.
28. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997; 387(6636): 903-908. DOI: 10.1038/43185
29. Mori S, Yamasaki T, Sakaida I, Takami T, Sakaguchi E, Kimura T, et al. Hepatocellular carcinoma with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol*. 2004, 39(4): 391-396.
30. Pessayre D, Mansouri A, Fromenty B. Non-alcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanisms. In: *Hepatology 2000. Falk symposium 117*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2000: 57-76.
31. Quinton ND, Lee AJ, Ross RJ, Eastell R, Blakemore AI. A single nucleotide polymorphism (SNP) in the leptin receptor is associated with BMI, fat mass and leptin levels in postmenopausal Caucasian women. *Hum Genet*. 2001; 108(3): 233-236. DOI: 10.1007/s004390100468
32. Woods AJ, Stock MJ. Leptin activation in hypothalamus. *Nature*. 1996; 381: 745.

Сведения об авторах:

МОРОЗОВА Ольга Александровна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: o_a_morozova@mail.ru

МОРОЗОВА Александра Валерьевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

МАЛЬЦЕВА Нина Васильевна, доктор биологических наук, заведующая научно-исследовательской лабораторией, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

БИЧАН Николай Андреевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

Information about authors:

MOROZOVA Olga Alexandrovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the therapy sub-department, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: o_a_morozova@mail.ru

MOROZOVA Alexandra Valerievna, candidate of medical sciences, assistant of the therapy sub-department, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

MALTSEVA Nina Vasilievna, doctor of biological sciences, head of the research laboratory, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

BICHAN Nikolai Andreevich, doctor of medical sciences, professor, head of the therapy sub-department, Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

Корреспонденцию адресовать: Морозова Ольга Александровна, 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Тел: 8 (3843) 32-46-24 E-mail: o_a_morozova@mail.ru