

Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2)

Евстифеева С. Е.¹, Шальнова С. А.¹, Куценко В. А.^{1,2}, Яровая Е. Б.^{1,2}, Баланова Ю. А.¹, Имаева А. Э.¹, Капустина А. В.¹, Муромцева Г. А.¹, Максимов С. А.¹, Карамнова Н. С.¹, Сопленкова А. Г.¹, Филичкина Е. М.¹, Викторова И. А.³, Прищепа Н. Н.⁴, Редько А. Н.⁵, Якушин С. С.⁶, Драпкина О. М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБОУ ВО "Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова". Москва; ³ФГБОУ ВО "Омский государственный медицинский университет" Минздрава России. Омск; ⁴ГБУЗ Республики Карелия "Городская поликлиника № 1". Петрозаводск, Республика Карелия; ⁵ФГБОУ ВО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России. Краснодар; ⁶ФГБОУ ВО "Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова" Минздрава России. Рязань, Россия

Цель. Оценить распространенность неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с использованием индекса ожирения печени — FLI (Fatty Liver Index), и изучить его ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска развития НАЖБП.

Материал и методы. В работе использованы данные многоцентрового исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) — выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 25-64 лет. Включено 5161 респондента, из них 2275 (44,1%) мужчин. Для оценки распространенности НАЖБП использовали индекс ожирения печени FLI, рассчитанный по формуле Bedogni G, et al. (2006). Высокий индекс FLI ≥ 60 считали предиктором стеатоза печени.

Результаты. Высокий FLI ≥ 60 выявлен у 38,5% мужчин и 26,6% женщин. Многофакторный анализ ассоциаций высокого индекса FLI у мужчин и женщин показал сильную связь: с возрастом: мужчины — отношение шансов (ОШ) 5,01, 95% доверительный интервал (ДИ): 3,82-6,59 ($p < 0,0001$) и женщины — ОШ 8,58, 95% ДИ: 6,39-11,64 ($p < 0,0001$), проживанием в сельской местности: мужчины — ОШ 1,32, 95% ДИ: 1,06-1,63 ($p = 0,011$) и женщины — ОШ 1,4, 95% ДИ: 1,15-1,71 ($p = 0,001$). Индекс FLI ≥ 60 значимо был связан с низкой физической активностью ($p = 0,001$) у мужчин и курением в настоящее время у женщин ($p = 0,013$).

Заключение. Высокий индекс FLI ≥ 60 наиболее распространен среди мужчин, значимо ассоциируется с возрастом, проживанием в сельской местности, курением в настоящее время у женщин и низкой физической активностью у мужчин. Высшее образование, по отношению к FLI ≥ 60 , обладало защитным действием у женщин.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, распространенность, Fatty Liver Index.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания "Развитие системы динамического наблюдения за эпидемиологической ситуацией, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска, в регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ-2)" (№ госрегистрации АААА-А17-117070760036-6).

Поступила 06/07-2022

Рецензия получена 04/08-2022

Принята к публикации 22/08-2022



Для цитирования: Евстифеева С. Е., Шальнова С. А., Куценко В. А., Яровая Е. Б., Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Капустина А. В., Муромцева Г. А., Максимов С. А., Карамнова Н. С., Сопленкова А. Г., Филичкина Е. М., Викторова И. А., Прищепа Н. Н., Редько А. Н., Якушин С. С., Драпкина О. М. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(9):3356. doi:10.15829/1728-8800-2022-3356. EDN SITSBL

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: sevstifeeva@gnicpm.ru

Тел.: +7 (916) 780-42-27

[Евстифеева С. Е. — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0002-7486-4667, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела, ORCID: 0000-0003-2087-6483, Куценко В. А. — м.н.с. лаборатории биостатистики отдела, аспирант кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., профессор, руководитель лаборатории биостатистики отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, профессор кафедры теории вероятностей механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Баланова Ю. А. — д.м.н., в.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, ORCID: 0000-0001-8011-2798, Имаева А. Э. — д.м.н., с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-9332-0622, Капустина А. В. — с.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-9624-9374, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0002-0240-3941, Максимов С. А. — д.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-0545-2586, Карамнова Н. С. — к.м.н., руководитель лаборатории эпидемиологии питания отдела, ORCID: 0000-0002-8604-712X, Сопленкова А. Г. — лаборант лаборатории биостатистики отдела, ORCID: 0000-0003-0703-146X, Филичкина Е. М. — лаборант лаборатории биостатистики отдела, ORCID: 0000-0003-3715-6896, Викторова И. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии и внутренних болезней, главный внештатный специалист по терапии и общей врачебной практике Минздрава Омской области, ORCID: 0000-0001-8728-2722, Прищепа Н. Н. — и.о. главного врача, ORCID: 0000-0001-8066-228X, Редько А. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общественного здоровья, здравоохранения и истории медицины, ORCID: 0000-0002-3454-1599, Якушин С. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, ORCID: 0000-0002-1394-3791, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data)

Evstifeeva S. E.¹, Shalnova S. A.¹, Kutsenko V. A.^{1,2}, Yarovaya E. B.^{1,2}, Balanova Yu. A.¹, Imaeva A. E.¹, Kapustina A. V.¹, Muromtseva G. A.¹, Maksimov S. A.¹, Karamnova N. S.¹, Soplenkova A. G.¹, Filichkina E. M.¹, Viktorova I. A.³, Prishchepa N. N.⁴, Redko A. N.⁵, Yakushin S. S.⁶, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Lomonosov Moscow State University. Moscow; ³Omsk State Medical University. Omsk; ⁴City polyclinic No. 1. Petrozavodsk, Republic of Karelia; ⁵Kuban State Medical University. Krasnodar; ⁶I. P. Pavlov Ryazan State Medical University. Ryazan, Russia

Aim. To assess the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) using the liver obesity index — FLI (Fatty Liver Index), and to study its associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors for NAFLD.

Material and methods. The data from the multicenter ESSE-RF study (Epidemiology of cardiovascular diseases in the regions of the Russian Federation) — samples from the unorganized male and female population aged 25-64 years were used. 5,161 respondents were included, of which 2,275 (44,1%) were men. To assess the prevalence of NAFLD, the liver obesity index FLI was used, calculated according to the formula by Bedogni G, et al. (2006). A high FLI index ≥ 60 was considered a predictor of liver steatosis.

Results. High FLI ≥ 60 was detected in 38,5% of men and 26,6% of women. Multivariate analysis of associations of high FLI index in men and women showed a strong relationship with age: men — odds ratio (OR) 5,01, 95% confidence interval (CI): 3,82-6,59 ($p < 0,0001$) and women — OR 8,58, 95% CI: 6,39-11,64 ($p < 0,0001$), living in rural areas: men — OR 1,32, 95% CI: 1,06-1,63 ($p = 0,011$) and women — OR 1,4, 95% CI: 1,15-1,71 ($p = 0,001$). The FLI index ≥ 60 was significantly associated with low physical activity ($p = 0,001$) in men and current smoking in women ($p = 0,013$).

Conclusion. A high FLI index ≥ 60 is most common among men, significantly associated with age, living in rural areas, currently smoking women, and low physical activity men. Higher education, in relation to FLI ≥ 60 , had a protective effect on women.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, prevalence, Fatty Liver Index.

Relationships and Activities. The study was carried out within the framework of the state task "Development of a system of dynamic monitoring of the epidemiological situation associated with cardiovascular diseases

and their risk factors in the regions of the Russian Federation (ESSAY-RF-2)" (state registration No. AAAA-A17-117070760036-6).

Evstifeeva S. E. * ORCID: 0000-0002-7486-4667, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Balanova Yu. A. ORCID: 0000-0001-8011-2798, Imaeva A. E. ORCID: 0000-0002-9332-0622, Kapustina A. V. ORCID: 0000-0002-9624-9374, Muromtseva G. A. ORCID: 0000-0002-0240-3941, Maksimov S. A. ORCID: 0000-0003-0545-2586, Karamnova N. S. ORCID: 0000-0002-8604-712X, Soplenkova A. G. ORCID: 0000-0003-0703-146X, Filichkina E. M. ORCID: 0000-0003-3715-6896, Viktorova I. A. ORCID: 0000-0001-8728-2722, Prishchepa N. N. ORCID: 0000-0001-8066-228X, Redko A. N. ORCID: 0000-0002-3454-1599, Yakushin S. S. ORCID: 0000-0002-1394-3791, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: sevstifeeva@gnicpm.ru

Received: 06/07-2022

Revision Received: 04/08-2022

Accepted: 22/08-2022

For citation: Evstifeeva S. E., Shalnova S. A., Kutsenko V. A., Yarovaya E. B., Balanova Yu. A., Imaeva A. E., Kapustina A. V., Muromtseva G. A., Maksimov S. A., Karamnova N. S., Soplenkova A. G., Filichkina E. M., Viktorova I. A., Prishchepa N. N., Redko A. N., Yakushin S. S., Drapkina O. M. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease among the working-age population: associations with socio-demographic indicators and behavioral risk factors (ESSE RF-2 data). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(9):3356. (In Russ.) doi:10.15829/1728-8800-2022-3356. EDN SITSBL

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, Ме — медиана, М — модель, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НАСГ — неалкогольный стеатогепатит, НФА — низкая физическая активность, ОТ — окружность талии, ОШ — отношение шансов, СД-2 — сахарный диабет 2 типа, ТГ — триглицериды, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФА — физическая активность, ХС — холестерин, ЩФ — щелочная фосфатаза, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации, FLI — Fatty Liver Index (индекс ожирения печени).

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — хроническое заболевание печени метаболического генеза, распространенность которой растет во всем мире. НАЖБП представляет интерес не только для гастроэнтерологов и гепатологов, но и для широкого круга специалистов ввиду ее синтропии с другими заболеваниями — сахарный диабет 2 типа (СД-2), сердечно-сосудистые заболевания, метаболический синдром и др. [1-3].

Как показывают авторы метаанализа исследований 22 стран (2016) [4], общая распространенность НАЖБП в популяциях значительно варьирует (10-46%), в среднем, она составляет 26,3% (85,3 млн случаев). Изучая 20-летнюю эволюцию распространенности НАЖБП, Younossi ZM, et al. (2011) проде-

монстрировали ее двукратное увеличение — с 5,5% в 1988-1994гг до 11,0% в 2005-2008гг [5]. Аналогичные данные были представлены в исследовании NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), где стеатоз печени определялся с помощью расчетного индекса Fatty Liver Index (FLI ≥ 30 (US)), а его распространенность составила 18% в 1988-1991гг и 31% в 2011-2012гг [4]. В российском клинико-эпидемиологическом исследовании DIREG (регистр заболевания НАЖБП), которое проводилось в разные годы, авторы также указывают на рост распространенности НАЖБП: с 27,0% в 2007г до 37,3% в 2014г [6].

Построенная Estes C, et al. (2018) математическая модель с использованием данных о распространенности ожирения и СД-2 в 8 государствах (Китай, Франция, Германия, Италия, Испания,

Ключевые моменты**Что известно о предмете исследования?**

- Увеличение заболеваемости и смертности от запущенной неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) требует своевременной диагностики и профилактики этого заболевания в популяции.
- В России отсутствуют эпидемиологические данные о распространенности НАЖБП и ее ассоциативных связях с различными факторами в популяции.

Что добавляют результаты исследования?

- При скрининге на наличие НАЖБП, в случае невозможности проведения лучевой диагностики, показана важная роль индекса ожирения печени FLI (Fatty Liver Index).
- Изучение связей НАЖБП с различными факторами, помимо получения фундаментальных знаний об условиях формирования популяционного здоровья, позволит разработать профилактические мероприятия, которые могут замедлить развитие заболевания до и после появления клинических симптомов.

Key messages**What is already known about the subject?**

- The increase in morbidity and mortality from neglected non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) requires timely diagnosis and prevention in the population.
- There is no epidemiological data on the prevalence of NAFLD and its association with various factors in the population in our country.

What might this study add?

- When screening for NAFLD, in case of impossibility of radiation diagnosis, the important role of the FLI index is shown.
- The study of the relationship of NAFLD with various factors, in addition to obtaining fundamental knowledge about the conditions of formation of population health, will allow the development of preventive measures that can slow down the development of the disease both before and after the appearance of clinical symptoms.

Япония, Великобритания, США), свидетельствует об увеличении распространенности НАЖБП (0-30%) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) (15-56%), а также прогнозирует увеличение смертности к 2030г от запущенных случаев НАЖБП [7].

НАЖБП эволюционирует со временем, развиваясь от стеатоза до цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Поражение печени подчас столь велико, что требует ее пересадки. По данным GODT (Global Observatory on Donation and Transplantation) в 2018г трансплантация печени была проведена 34074 (23%) пациентам¹. В России с 2012 по 2019гг, по данным национального регистра, число нуждающихся в трансплантации печени увеличилось в 4 раза — с 488 до 2060 человек, соответственно [8-10].

Вокруг диагностики НАЖБП >20 лет продолжают дебаты, в т.ч. о ее метаболической составляющей. Наконец, в недавно опубликованном (2020) международном экспертном консенсусном заявлении был предложен новый термин — "метаболически ассоциированная жировая болезнь печени" и приведены ее диагностические критерии [11-13].

Для НАЖБП характерно бессимптомное течение заболевания, особенно на ранних стадиях, и зачастую болезнь диагностируется врачами слу-

чайно при биохимическом и/или ультразвуковом исследовании (УЗИ). По данным литературы, на стадии НАСГ до 90% случаев повышается активность в крови гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), на стадии НАСГ в 5-7 раз может повыситься активность аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы (АЛТ/АСТ), а уровень общего билирубина повышается, как правило, на стадии цирроза. Биохимические (сыворотка крови) маркеры поражения печени (общий билирубин, АСТ, АЛТ, ГГТ, щелочная фосфатаза (ЩФ)) часто используются как суррогатные маркеры при постановке диагноза, но они имеют низкую диагностическую значимость, т.к. нормальный уровень этих показателей не исключает наличия НАЖБП [14, 15].

Несмотря на ограниченность чувствительности УЗИ по сравнению с другими методами лучевой диагностики (магниторезонансная и компьютерная томография) и биопсией, которая по-прежнему остается "золотым стандартом" в диагностике НАЖБП, УЗИ печени рекомендовано в качестве первой линии диагностики НАЖБП в клинической практике [1]. Перечисленные методы лучевой диагностики затратны и не всегда доступны для проведения крупномасштабного скрининга в популяции. Европейскими ассоциациями EASL-EASD-EASO (European Association for the Study of the Liver — European Association for the Study of Diabetes — European Association for the Study of Obesity) при проведении популяционных исследований реко-

¹ World Health Organization (WHO). Collaborating Centre Donation and Transplantation. <https://www.transplant-observatory.org>. (19 июня 2022).

мендовано применение расчетных диагностических индексов и, в частности, индекса ожирения печени FLI (Fatty Liver Index) [12, 16]. Рекомендованный индекс FLI был разработан Bedogni G, et al. (2006) и основан на 4 показателях, включающих индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), уровень триглицеридов (ТГ) и ГГТ. Вышеперечисленные показатели были выбраны из 13 переменных (пол, возраст, потребление алкоголя, АСТ, АЛТ, ГГТ, ИМТ, ОТ, сумма 4 кожных складок, глюкоза, инсулин, ТГ и общий холестерин), которые пошагово вводили в различные модели и анализировали с помощью логистической регрессии. Площадь под кривой — ROC-AUC (Receiver Operating Characteristic — Area Under Curve) в этой модели составляла 0,85, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,81-0,88. Валидация индекса FLI показала хорошую чувствительность (87%) и специфичность (86%) [17].

Учитывая увеличивающийся рост заболеваемости НАЖБП в России, ее связь с различными заболеваниями и состояниями, рекомендации обществ по изучению печени, ожирения, СД и отсутствие российских эпидемиологических данных о распространенности НАЖБП, проведение исследования с использованием индекса FLI представляется актуальным.

Цель исследования — оценить распространенность НАЖБП с использованием индекса FLI и изучить его ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска развития НАЖБП.

Материал и методы

Объектом одномоментного многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2 (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации, 2017г) были представительные выборки из неорганизованного мужского и женского населения в возрасте 25-64 лет из 4 регионов РФ — Краснодарский край, Республика Карелия, Омская и Рязанская области. Многоступенчатая стратифицированная выборка была сформирована по методу Киша. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ "Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации ("ГНИЦПМ") (в настоящее время — ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России)². Все обследуемые подписали информированное согласие на обследование и обработку персональных данных. Исследование проводилось в соответствии с этическими положениями Хельсинкской декларации и Национальным стандартом Российской Федерации "Надлежащая клиническая практика

GCP (Good Clinical Practice)" ГОСТ P52379-2005. В целом отклик приглашенных респондентов на исследование составил 80,0%. Дизайн и протокол исследования ЭССЕ-РФ были опубликованы ранее [18].

Критериями исключения из настоящего анализа являлись: злоупотребление алкоголем (прием этанола — мужчины ≥ 40 г/сут. и женщины ≥ 20 г/сут.), гепатит (В, С и др.), онкологические заболевания и прием липидснижающих препаратов (статинов).

В работе рассчитывали индекс FLI по формуле Bedogni G, et al. (2006):

$$FLI = (e^{0,953 \times \ln(TG) + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \ln(ГГТ) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745}) / (1 + e^{0,953 \times \ln(TG) + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \ln(ГГТ) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745}) \times 100.$$

Считали, если индекс FLI < 30 — отсутствие стеатоза, ≥ 30 — < 60 — "Серая зона" (сомнительное наличие стеатоза) и ≥ 60 — предиктор стеатоза печени (высокий индекс) [17].

Наличие заболевания в анамнезе оценивалась при положительном ответе на вопрос: "Говорил ли Вам когда-нибудь врач, что у Вас имеются/имелись следующие заболевания? — гепатит, онкологические заболевания". Прием статинов оценивался при положительном ответе на вопрос: "Принимали ли Вы в последние 2 недели препараты, снижающие холестерин?" Если "Да" — Укажите, какие это препараты.

Курящими считали лиц, выкуривавших хотя бы одну сигарету/папиросу в сутки или бросивших курить < 1 года назад. Проводился расчет употребления чистого этанола (г/сут.), при этом принималось во внимание возможность приема всех алкогольных напитков.

Физическая активность (ФА) оценивалась с помощью валидированного международного вопросника GPAQ (Global Physical Activity Questionnaire)³. За низкую ФА (НФА) принимали уровень физической нагрузки, при котором обследуемый затрачивал < 150 мин/нед., что соответствует энергозатратам < 600 MET (метаболических эквивалентов нагрузки)/мин/нед.

Определение уровня благосостояния проводилась на основании ответов на вопросы (модуль 9), косвенно отражающие уровень доходов: "Какая часть Вашего дохода обычно тратится на еду?" (около 1/3, 1/2, 2/3, почти все); "Выберите высказывание, которое наиболее точно описывает финансовые возможности Вашей семьи?" (не хватает на самое необходимое; можем приобретать все самое необходимое, но не можем покупать дорогие товары длительного пользования и др.); "Как Вы оцениваете обеспеченность Вашей семьи по сравнению с другими?" (она очень обеспечена, относительно обеспечена и др.). Уровень благосостояния оценивали с помощью специальной шкалы, позволяющей выделять 3 уровня благосостояния: высокий (8-12 баллов), средний (5-7 баллов) и низкий (0-4 баллов).

За референсные значения принимали: не курит в настоящее время vs курит в настоящее время, умеренная и интенсивная ФА vs НФА, образование среднее и ниже vs высшее образование, доход низкий и средний vs высокий/очень высокий доход.

Инструментальные методы исследования. Все антропометрические измерения проводились в соответствии со стандартной процедурой, используемой в большин-

² Выписка из протокола № 03-01/17 от 18.04.2017 Заседания Независимого Этического Комитета ФГБУ "ГНИЦПМ" Министерства здравоохранения России.

³ The WHO STEPwise approach to noncommunicable disease risk factor surveillance (STEPS). Geneva. World Health Organization. <https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/en>. (19 июня 2022).

Таблица 1

Характеристика социально-демографических и биохимических показателей
в зависимости от уровня индекса FLI

Показатели	Мужчины, n=2275 (%)			Женщины, n=2886 (%)		
	FLI <30 n=823 (36,2)	FLI ≥30 — <60 n=576 (25,3)	FLI ≥60 n=876 (38,5)	FLI <30 n=1630 (56,5)	FLI ≥30 — <60 n=489 (16,9)	FLI ≥60 n=767 (26,6)
Регионы, n (%)						
Карелия	169 (43,1)	96 (24,5)	127 (32,4) ^b	512 (65,8)	112 (14,4)	154 (19,8) ^c
Краснодар	262 (36,2)	161 (22,3)	300 (41,5)	430 (58,1)	128 (17,3)	182 (24,6)
Омск	202 (36,9)	154 (28,1)	192 (35,0)	370 (53,5)	134 (19,4)	188 (27,2)
Рязань	190 (31,0)	165 (27,0)	257 (42,0)	318 (47,0)	115 (17,0)	243 (35,9)
Возраст, n (%)						
25-34 (1)	394 (47,9)	147 (25,5)	121 (13,8) ^c	644 (39,5)	70 (14,3)	74 (9,6) ^c
35-44	198 (24,1)	137 (23,8)	235 (26,8)	501 (30,7)	103 (21,1)	131 (17,1)
45-54	129 (15,7)	156 (27,1)	249 (28,4)	308 (18,9)	157 (32,1)	250 (32,6)
55-64	102 (12,4)	136 (23,6)	271 (30,9)	177 (10,9)	159 (32,5)	312 (40,7)
Образование, n (%)						
Высшее	400 (48,6)	262 (45,5)	382 (43,6)	963 (59,1)	204 (41,7)	256 (33,4) ^c
Среднее	396 (48,1)	288 (50,0)	453 (51,7)	628 (38,5)	264 (54,0)	481 (62,7)
Ниже среднего	26 (3,2)	26 (4,5)	40 (4,6)	37 (2,3)	19 (3,9)	28 (3,7)
Место проживания, n (%)						
Город	654 (79,5)	448 (77,8)	639 (72,9) ^a	1234 (75,7)	341 (69,7)	505 (65,8) ^c
Село	169 (20,5)	128 (22,2)	237 (27,1)	396 (24,3)	148 (30,3)	262 (34,2)
Доход, n (%)						
Высокий	193 (23,5)	133 (23,1)	171 (19,5)	316 (19,4)	62 (12,7)	94 (12,3%) ^c
Средний	564 (68,5)	393 (68,2)	626 (71,5)	1133 (69,5)	341 (69,7)	498 (64,9)
Низкий	66 (8,0)	50 (8,7)	79 (9,0)	181 (11,1)	86 (17,6)	175 (22,8)
Курение, n (%)						
Не курит	382 (46,4)	256 (44,5)	348 (39,9) ^c	1189 (73,1)	371 (76,3)	576 (75,4)
Бросил курить	158 (19,2)	138 (24,0)	253 (29,0)	215 (13,2)	55 (11,3)	87 (11,4)
Курит	283 (34,4)	181 (31,5)	272 (31,2)	222 (13,7)	60 (12,3)	101 (13,2)
ФА, n (%)						
Умеренная и интенсивная	701 (85,2)	469 (81,4)	678 (77,4) ^c	1290 (79,1)	375 (76,7)	583 (76,0)
Низкая	122 (14,8)	107 (18,6)	198 (22,6)	340 (20,9)	114 (23,3)	184 (24,0)
Биохимические показатели, Ме [Q25; Q75]						
Общий билирубин, мкмоль/л	13 [9; 18]	12 [9; 16]	12 [9; 16] ^c	10 [7; 13]	9 [7; 13]	9 [7; 12] ^a
АСТ, Ед/л	18 [15; 21]	19 [16; 22]	21 [17; 26] ^c	15 [13; 18]	17 [14; 21]	18 [15; 22] ^c
АЛТ, Ед/л	13 [10; 17,5]	16 [12; 21]	21 [16; 31] ^c	10 [8; 13]	13 [10; 18]	15 [12; 22] ^c
ЩФ, Ед/л	65 [55; 76]	69 [59; 79]	71 [61; 84] ^c	54 [45; 67]	69 [58; 84]	75 [61; 89] ^c

Примечание: ^a — $p < 0,005$, ^b — $p < 0,001$, ^c — $p < 0,0001$; биохимические показатели представлены в виде медианы (Ме) и интерквартильного размаха [Q25; Q75]; FLI: <30 — отсутствие НАЖБП, ≥30 — <60 — "Серая зона" или сомнительное наличие НАЖБП, ≥60 — предиктор НАЖБП (высокий индекс); курит — курение в настоящее время (текущее); АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ФА — физическая активность, ЩФ — щелочная фосфатаза, FLI — Fatty Liver Index (индекс ожирения печени).

стве исследований. ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: $\text{ИМТ} = \text{Рост (м)} / \text{Вес (кг}^2\text{)}$. За ожирение принимали значения $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/кг}^2$. За абдоминальное ожирение принимали $\text{ОТ} \geq 94/80 \text{ см}$ для мужчин/женщин [19].

Лабораторные методы исследования. Во всех центрах осуществляли взятие крови из локтевой вены натощак, после 12 ч голодания. Сыворотку крови получали путем низкоскоростного центрифугирования при 900 g в течение 20 мин при температуре +4° С. Образцы биологического материала замораживались и хранились при температуре не >-20° С до момента отправки в федеральный

центр. Транспортировку биоматериалов осуществляли специализированные службы. Показатели липидного спектра, включая уровни ТГ, глюкозы натощак, трансаминаз (АЛТ и АСТ), ГГТ, общий билирубин и ЩФ определяли на автоанализаторе Abbott Architect c8000 с использованием диагностических наборов фирмы "Abbott Diagnostic" (США). Стандартизацию и контроль качества исследований проводили в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований. Референсные интервалы для биохимических показателей крови: ТГ

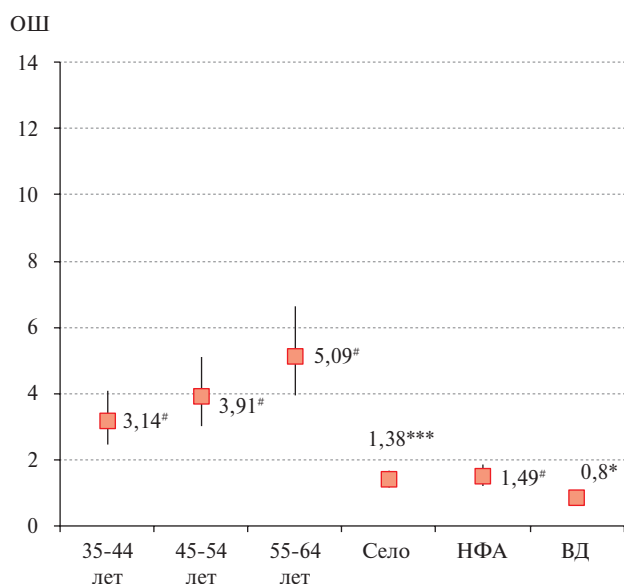


Рис. 1 Однофакторная логистическая регрессия для FLI ≥ 60 у мужчин.

Примечание: * — $p < 0,05$, *** — $p < 0,001$, # — $p < 0,0001$; ВД — высокий доход, НФА — низкая физическая активность, ОШ — отношение шансов.

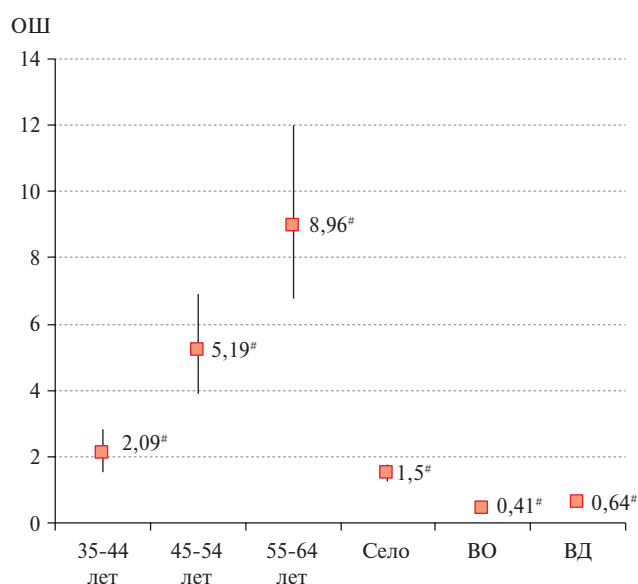


Рис. 2 Однофакторная логистическая регрессия для FLI ≥ 60 у женщин.

Примечание: # — $p < 0,0001$; ВО — высшее образование, ВД — высокий доход, ОШ — отношение шансов.

$\leq 1,7$ ммоль/л, глюкоза натощак 3,89–6,1 ммоль/л, общий билирубин 3,4–20,5 мкмоль/л, активность АЛТ 0,0–55,0 Ед/л, АСТ 5,0–34,0 Ед/л, ЩФ 40–150 Ед/л, ГГТ — для женщин 9–36 Ед/л и мужчин — 12–64 Ед/л.

Статистический анализ данных. Статистический анализ проведен с помощью языка статистического программирования и среды R (версия 3.6.1) с открытым исходным кодом.

Количественные переменные описаны медианой и интерквартильным размахом — медиана (Me) [Q25; Q75]. Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Оценка ассоциации между показателями и FLI в таблице 1 проведена для непрерывных переменных при помощи критерия Краскела-Уоллиса, для качественных переменных — при помощи точного теста Фишера. Оценка ассоциации между показателями и FLI ≥ 60 с поправкой на ковариаты проводилась при помощи модели логистической регрессии. Целевая переменная принимала значение "1" при FLI ≥ 60 и "0" — иначе. В качестве ковариат использовались: возраст, образование, ФА, курение, доход и регион. Оценивались отношения шансов (ОШ) и 95% ДИ. Уровень статистической значимости принят равным 0,05.

Результаты

В таблице 1 представлены характеристики социально-демографических и биохимических показателей в зависимости от уровня индекса FLI.

В анализ включен 5161 респондент, из них — 2275 (44,1%) мужчин и 2886 (55,9%) женщин.

Распространенность различных категорий индекса FLI (< 30 , ≥ 30 — < 60 и ≥ 60) в когорте составляла 47,5%, 20,6% и 31,8% соответственно. Высокий уровень FLI ≥ 60 в когорте выявлен у 38,5% мужчин и у 26,6% женщин.

В регионах наибольшая распространенность высокого индекса FLI (≥ 60) отмечалась в Рязанской области (мужчины — 42,0% и женщины — 35,9%) и минимального индекса (FLI < 30) в Республике Карелия (мужчины — 43,1 и женщины — 65,8%).

Распространенность индекса FLI (≥ 60) увеличивалась с возрастом у мужчин (25–34 лет — 13,8%; 55–64 лет — 30,9%, $p < 0,0001$) и у женщин (25–34 лет — 9,6%; 55–64 лет — 40,7%, $p < 0,0001$). Высокий индекс регистрировался чаще ($p < 0,0001$) среди мужчин с НФА. Распространенность индекса FLI (≥ 60) была статистически значимо ниже ($p < 0,05$) среди женщин с высшим образованием, высоким доходом и у некурящих мужчин. Уровень биохимических показателей поражения печени (АСТ, АЛТ, и ЩФ), за исключением общего билирубина, статистически значимо повышался с увеличением уровня индекса FLI у мужчин и женщин.

С помощью однофакторной логистической регрессии у мужчин и женщин была подтверждена ассоциация индекса FLI ≥ 60 с возрастом ($p < 0,0001$) и проживанием в сельской местности — ОШ 1,38, 95% ДИ: 1,13–1,67 ($p < 0,001$) и ОШ 1,5, 95% ДИ: 1,26–1,79 ($p < 0,0001$), соответственно. Выявлена статистически значимая связь FLI ≥ 60 с НФА у мужчин — ОШ 1,49, 95% ДИ: 1,21–1,84 ($p < 0,0001$). Высокий доход у мужчин и женщин — ОШ 0,8, 95% ДИ: 0,65–0,98 ($p < 0,0001$) и ОШ 0,64, 95% ДИ: 0,5–0,82 ($p < 0,0001$), соответственно, и высшее образование у женщин — ОШ 0,41, 95% ДИ: 0,34–0,49 ($p < 0,0001$) обладали защитным действием (отрицательная связь) по отношению к высокому индексу FLI ≥ 60 .

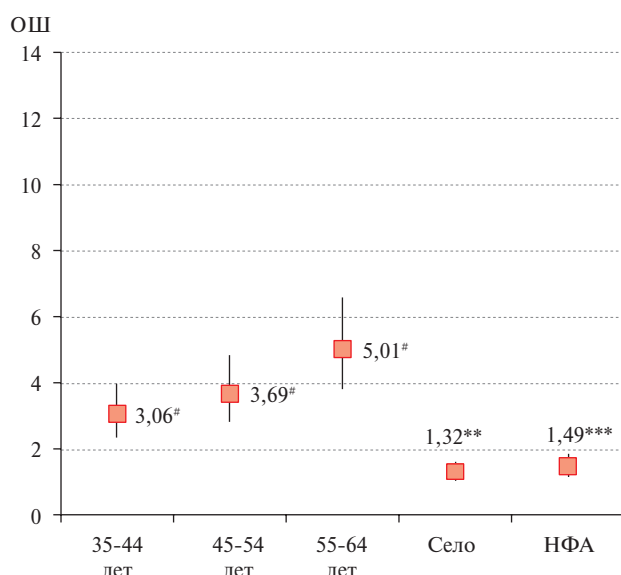


Рис. 3 Многофакторная логистическая регрессия для FLI ≥ 60 у мужчин с поправкой на регионы и биохимические маркеры поражения печени (АЛТ, АСТ, общий билирубин и ЩФ).

Примечание: ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$, # — $p < 0,0001$; НФА — низкая физическая активность, ОШ — отношение шансов.

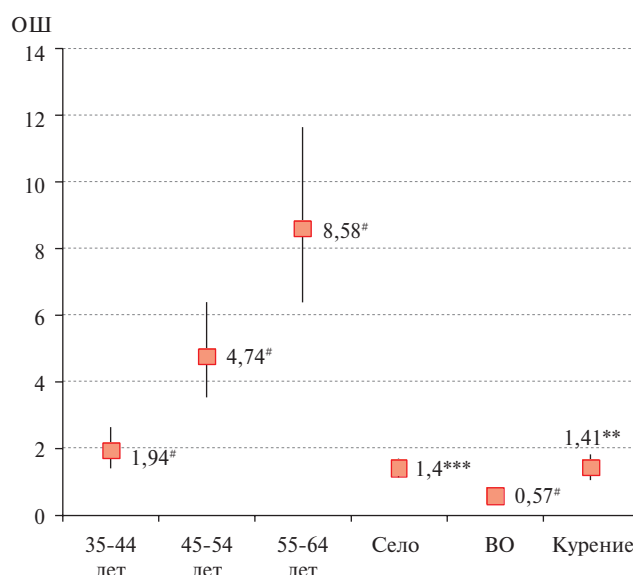


Рис. 4 Многофакторная логистическая регрессия для FLI ≥ 60 у женщин с поправкой на регионы и биохимические маркеры поражения печени (АЛТ, АСТ, общий билирубин и ЩФ).

Примечание: ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$, # — $p < 0,0001$; ВО — высшее образование, ОШ — отношение шансов.

Индекс FLI ≥ 60 не ассоциировался с курением в настоящее время (текущее) в обеих гендерных группах (рисунки 1, 2).

Многофакторный анализ ассоциаций высокого индекса FLI у мужчин и женщин позволил сформировать набор показателей с наиболее сильной связью: возраст, особенно у женщин после 55 лет (55-64 лет: мужчины — ОШ 5,01, 95% ДИ: 3,82-6,59 ($p < 0,0001$) и женщины — ОШ 8,58, 95% ДИ: 6,39-11,64 ($p < 0,0001$), проживание в сельской местности: мужчины — ОШ 1,32, 95% ДИ: 1,06-1,63 ($p = 0,011$) и женщины — ОШ 1,4, 95% ДИ: 1,15-1,71 ($p = 0,001$). Индекс FLI ≥ 60 был значимо связан с НФА — ОШ 1,49, 95% ДИ: 1,18-1,87 ($p = 0,001$) у мужчин и текущим курением у женщин — ОШ 1,41, 95% ДИ: 1,07-1,84 ($p = 0,013$). Высшее образование у женщин сохраняло отрицательную связь с повышенным индексом FLI — ОШ 0,57, 95% ДИ: 0,47-0,69 ($p < 0,0001$) (рисунки 3, 4).

Обсуждение

В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ-2 распространенность стеатоза печени (FLI ≥ 60) составила 31,8%, в т.ч. у мужчин — 38,5% и женщин — 26,6% и значимо увеличивалась с возрастом, преобладая среди мужчин и сельских жителей. Кроме того, высокий индекс FLI у мужчин статистически значимо ассоциировался с НФА, а у женщин с курением. Высокий образовательный уровень у женщин обладал защитным действием по отношению к высокому индексу (FLI ≥ 60). Результаты исследования подтвердили данные, представленные Younossi ZM, et al. (2016), которые показыва-

ли, что глобальная распространенность НАЖБП составляла 25,2%, с самой высокой распространенностью на Ближнем Востоке — 31,8% и в Южной Америке — 30,4% и самой низкой в Африке — 13,5%. В среднем, распространенность НАЖБП в Европе и Северной Америке составляла 23,7% и 24,1%, соответственно, и в Азии — 27,4% [5].

Исследования по изучению распространенности индекса FLI в зарубежных странах продемонстрировали, что показатель стеатоза печени варьирует от 20% в США и Германии до 33% во Франции [7]. Сравнение данных литературы показывает, что Россия относится к странам с высоким уровнем распространенности стеатоза печени ($> 30\%$).

В последние десятилетия наблюдается рост распространенности НАЖБП. Так, по данным Jianghua Zhou, et al. (2020), распространенность этого показателя в Китае выросла с 23,8% в 2000г до 32,9% в 2018г. Ученые прогнозируют, что к 2030г распространенность НАЖБП в китайской популяции составит около 314,58 млн случаев и будет самой большой в мире [20].

Как и в регионах РФ, Xu C, et al. (2013) показали, что НАЖБП чаще регистрировалась у мужчин, и увеличивалась с возрастом [21]. Следует заметить, что в большинстве проведенных исследований указывается, что распространенность НАЖБП среди мужчин выше, чем у женщин, что согласуется с нашими данными. Вместе с тем, исследователи не столь единодушны в оценке связи НАЖБП с полом. В некоторых зарубежных исследованиях сообщалось, что у женщин риск НАЖБП был выше, чем у мужчин [5]. Исследователи указывают, что

это может отражать как более высокую заболеваемость среди женщин, так и их высокую обращаемость за медицинской помощью. Однако надо отметить, что эти исследования не были эпидемиологическими. Еще одной из причин в половых различиях упоминается фактор распространенности умеренного потребления алкоголя среди мужчин и женщин, а также гормональный фактор (менопауза) после 45-50 лет у женщин [14, 22].

Проведенные когортные исследования в Иране (2009-2010гг и 2016-2017гг) продемонстрировали одинаково хорошую предсказательную способность индекса FLI в прогнозировании НАЖБП, как у мужчин: ОШ — 1,038, 95% ДИ: 1,029-1,047 ($p < 0,001$), так и у женщин: ОШ 1,032, 95% ДИ: 1,023-1,041 ($p < 0,001$) [23].

Большинство исследователей показывают связь НАЖБП с НФА. Так, в общей голландской популяции (Dutch Nutrition, 2011-2013гг) распространенность жировой дистрофии печени ($FLI \geq 60$), составляла 21,5%. Высокий индекс FLI отмечался у мужчин, старшей возрастной категории, курящих и менее физически активных [24].

В Роттердамском исследовании, была выявлена высокая распространенность НАЖБП (35,1%). Основными факторами риска НАЖБП являлись возраст, снижение ФА и курение [25]. Аналогичные данные были получены в исследовании ЭССЕ-РФ-2, где основными факторами высокого индекса FLI являлись возраст, НФА у мужчин и текущее курение у женщин.

Данные о связи НАЖБП с курением противоречивы. В крупном метаанализе (2018), были проанализированы данные из 20 наблюдательных исследований (9 поперечных, 6 исследований случай-контроль, 4 когортных исследований и 1 ретроспективное когортное исследование), которые показали связь распространенности НАЖБП не только при активном, но и пассивном курении. Однако авторы отмечают, что связь с текущим курением не была выявлена — ОШ 1,034, 95% ДИ 0,899-1,188 ($p = 0,642$) [26].

Популяционные исследования позволяют оценить различные социальные показатели, влияющие на здоровье населения. В 2015г китайские и американские исследователи провели анализ 21 популяционного исследования (7 в Восточной и 5 в Южной Азии, 3 на Ближнем Востоке, 6 в Европе) о связи распространенности НАЖБП с экономическим положением в стране. Проведенный анализ показал, что глобальная распространенность НАЖБП положительно коррелировала с высоким национальным доходом на душу населения ($r = 0,478$, $p = 0,028$). В Европе отмечалась более высокая распространенность НАЖБП (28,0%), чем на Ближнем Востоке (12,9%, $p = 0,009$) и Восточной Азии (19,2%, $p = 0,0083$). Среди мужчин НАЖБП была бо-

лее распространена, чем среди женщин ($p = 0,019$), особенно в Европе ($p = 0,013$). Кроме того, распространенность НАЖБП среди мужчин и среди респондентов, проживающих в сельской местности, коррелировала с экономическим статусом ($r = 0,572$, $p = 0,026$ и $r = 0,739$, $p = 0,006$, соответственно). Распространенность НАЖБП, в странах с высоким доходом на душу населения (< 10 тыс. долларов США), в городах была выше, чем в сельской местности (12,6%, $p = 0,014$) [27, 28].

В Китайском исследовании (2020), распространенность НАЖБП была тесно связана с социально-экономическим уровнем. Интересно, по мнению авторов, если доход увеличивается без повышения уровня образования и осведомленности о здоровье, распространенность НАЖБП будет расти [29].

В Американской работе (NHANES 2017-2018гг) было продемонстрировано, что распространенность НАЖБП была ниже у физически активных респондентов (≥ 600 MET мин/нед.) (ОШ: 0,71, $p = 0,043$), а более высокое образование (колледж или выше) (0,65, $p = 0,034$), но не доход, снижал риск развития НАЖБП [30]. В исследовании ЭССЕ-РФ-2, высшее образование также обладало защитным действием, а уровень дохода не был связан с высоким индексом FLI.

В геномном и эпидемиологическом исследовании риска атеросклероза в сельских районах среди корейского населения в целом (KoGES-ARIRANG 2008-2011гг), распространенность более высокого FLI (≥ 60) значительно чаще ($p < 0,0001$) отмечалась у мужчин, среди курящих в настоящее время и не выполняющих регулярную физическую нагрузку [31].

Ограничения исследования. В настоящем исследовании не проводилась лучевая диагностика, в частности УЗИ печени, которая могла бы подтвердить признаки НАЖБП.

Заключение

Индекс стеатоза печени ($FLI \geq 60$) выявлен у 31,8% населения. Высокий индекс чаще регистрируется у мужчин, статистически значимо ассоциируется с возрастом, проживанием в сельской местности, с текущим курением у женщин и НФА у мужчин. Высшее образование у женщин обладало защитным (отрицательная связь) действием по отношению к высокому индексу $FLI \geq 60$. Отмечены достоверные региональные различия распространенности НАЖБП.

Учитывая увеличивающуюся распространенность НАЖБП, ее связь со многими заболеваниями и состояниями, различные взгляды на причины, диагностику и даже термин (НАЖБП или метаболически ассоциированная жировая болезнь печени) а также отсутствие эпидемиологических знаний о жировой болезни печени в России, исследование в этой области будет продолжено.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках государственного задания "Развитие системы динамического наблюдения за эпидемиологической ситуацией, связанной с сердеч-

но-сосудистыми заболеваниями и их факторами риска, в регионах Российской Федерации (ЭССЕ-РФ-2)" (№ госрегистрации АААА-А17-117070760036-6).

Литература/References

- Ivashkin VT, Mayevskaya MV, Pavlov ChS, et al. Diagnostics and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society and the Russian gastroenterological association. *Russ J of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(2):24-42. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российского гастроэнтерологической ассоциации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(2):24-42. doi:10.22416/1382-4376-2016-26-2-24-42.
- Maevskaya MV, Kotovskaya YuV, Ivashkin VT, et al. The National Consensus statement on the management of adult patients with non-alcoholic fatty liver disease and main comorbidities. *Russ J Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(2):216-53. (In Russ.) Маевская М.В., Котовская Ю.В., Ивашкин В.Т. и др. Национальный Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями. *Терапевтический архив*. 2022;94(2):216-53. doi:10.26442/00403660.2022.02.201363.
- Nelidova AV, Livzan MA, Nikolaev NA, et al. Cardiovascular Diseases and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Relationship and Pathogenetic Aspects of Pharmacotherapy. *Russ J Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2021;17(6):880-8. (In Russ.) Нелидова А.В., Ливзан М.А., Николаев Н.А. и др. Сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольная жировая болезнь печени: связь и патогенетические аспекты фармакотерапии. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(6):880-8. doi:10.20996/1819-6446-2021-12-14.
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431.
- Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):524-30. doi:10.1016/j.cgh.2011.03.020.
- Drapkina OM, Ivashkin VT. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903). *Russ J of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2014;24(4):32-8. (In Russ.) Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России. (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(4):32-8.
- Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *Hepatology*. 2018;69:896-904. doi:10.1016/j.jhep.2018.05.036.
- Blinov DV. Non-alcoholic fatty liver disease outcomes funnel. *Russ J FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya /PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology*. 2015;3:14-9. (In Russ.) Блинов Д.В. Воронка исходов неалкогольной жировой болезни печени. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2015;8(3):14-9. doi:10.17749/2070-4909.2015.8.3.014-019.
- Korobka VL, Kostykin MY, Passetchnikov VD, et al. Prioritization for liver transplantation. *Russ J of Transplantology and Artificial Organs*. 2020;22(3):26-35. (In Russ.) Коробка В.Л., Костыкин М.Ю., Пасечников В.Д. и др. Определение приоритетности в выборе пациентов из листа ожидания для трансплантации печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020;22(3):26-35. doi:10.15825/1995-1191-2020-3-26-35.
- Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2019. 12th report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russ J of Transplantology and Artificial Organs*. 2020;23(2):8-34. (In Russ.) Готье С.В., Хомяков С.М. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2019 году. XII сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2020;23(2):8-34. doi:10.15825/1995-1191-2010-2-8-34.
- Eslam M, Sanyal AJ, George J. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014. doi:10.1053/j.gastro.2019.11.312.
- NAFLD in adults: clinic, diagnosis, treatment. Recommendations for therapists (third version). Russian Scientific Medical Society of Therapists. Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. *Russ J Experimental and clinical gastroenterology*. 2021;185(1):1-47. (In Russ.) НАЖБП у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов (третья версия). Российское научное медицинское общество терапевтов. Научное общество гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;185(1):1-47. doi:10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.
- Balanova YuA, Imaeva AE, Kutsenko VA, et al. Metabolic syndrome and its associations with socio-demographic and behavioral risk factors in the Russian population aged 25-64 years. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(4):2600. (In Russ.) Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Куценко В.А. и др. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в Российской популяции 25-64 лет. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(4):2600. doi:10.15829/1728-8800-2020-2600.
- Tkachev AV, Tarasov GN, Groshilin VS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in outpatients in Rostov-on-Don: Regional results of the DIREG-2 study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2016;88(8):59-66. (In Russ.) Ткачев А.В., Тарасова Г.Н., Грошили В.С. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Ростове-на-Дону: региональные результаты исследования DIREG-2. *Терапевтический архив*. 2016;88(8):59-66. doi:10.17116/terarkh20168859-66.
- Nosov AE, Zenina MT, Gorbushina OYu, et al. Diagnostic significance of clinical and laboratory indices in predicting

- non-alcoholic fatty liver disease during screening studies. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(8):883-9. (In Russ.) Носов А. Е., Зенина М. Т., Горбушина О. Ю. и др. Значимость клинико-лабораторных индексов в диагностике неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):883-9. doi: 10.26442/00403660.2021.08.200973.
16. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2016;64(6):1388-402. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.004.
17. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: A simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33. doi:10.1186/1471-230X-6-33.
18. Boytsov SA, Chazov EI, Shlyakhto EV, et al. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Preventive Medicine*. 2013;16(6):25-34. (In Russ.) Бойцов С. А., Чазов Е. И., Шляхто Е. В. и др. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследований. *Профилактическая медицина*. 2013;16(6):25-34.
19. Balanova YuA, Imaeva AE, Kontsevaya AV, et al. Epidemiological monitoring of risk factors for chronic non-communicable diseases in public health practice at the regional level. Guidelines edited by Boytsov SA. M.: Media Sfera, 2016; p. 111. (In Russ.) Баланова Ю. А., Имаева А. Э., Концевая А. В. и др. Эпидемиологический мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении на региональном уровне. Методические рекомендации под редакцией Бойцова С. А. М: Медиа Сфера, 2016. с. 111. doi:10.17116/profmed2016metod01.
20. Zhou J, Zhou F, Wang W, et al. Epidemiological Features of NAFLD From 1999 to 2018 in China. *Hepatology*. 2020;71(5):1851-64. doi:10.1002/hep.31150.
21. Xu C, Yu C, Ma H, et al. Prevalence and risk factors for the development of nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: the Zhejiang Zhenhai Study. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1299-304. doi:10.1038/ajg.2013.104.
22. Pan JJ, Fallon MB. Gender and racial differences in nonalcoholic fatty liver disease. *World Hepatology*. 2014;6(5):274-83. doi:10.4254/wjh.v6.i5.
23. Motamed N, Faraji AH, Khonsari MR, et al. Fatty liver index (FLI) and prediction of new cases of non-alcoholic fatty liver disease: A population-based study of northern Iran. *Clin Nutr*. 2020;39:468-74. doi:10.1016/j.clnu.2019.02.024.
24. Rietman A, Sluik D, Feskens EJM, et al. Associations between dietary factors and markers of NAFLD in a general Dutch adult population. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72:117-23. doi:10.1038/ejcn.2017.148.
25. Ikram MA, Brusselle GGO, Murad SD, et al. The Rotterdam Study: 2018 update on objectives, design and main results. *Eur J Epidemiol*. 2017;32:807-50. doi:10.1007/s10654-017-0321-4.
26. Rezayat AA, Moghadam MD, Nour MG, et al. Association between smoking and non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med*. 2018;6:1-12. doi:10.1177/2050312117745223.
27. Zhu JZ, Dai YN, Wang YM, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Economy. *Dig Dis Sci*. 2015;60(11):3194-202. doi:10.1007/s10620-015-3728-3.
28. Nikonov EL, Aksenov VA. Current approaches to diagnosing and treating nonalcoholic fatty liver disease. *Preventive Medicine*. 2018;21(3):62-9. (In Russ.) Никонов Е. Л., Аксенов В. А. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Профилактическая медицина*. 2018;3:62-9. doi:10.17116/profmed201831262.
29. Hu W, Liu Z, Hao HR, et al. Correlation between income and non-alcoholic fatty liver disease in a Chinese population. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020;81(6):561-6. doi:10.1016/j.ando.2020.07.1109.
30. Vilar-Gomez E, Nephew LD, Vuppalanchi R, et al. High-quality diet, physical activity, and college education are associated with low risk of NAFLD among the US population. *Hepatology*. 2022;75(6):1491-1506. doi:10.1002/hep.32207.
31. Huh JH, Ahn SV, Koh SB, et al. Prospective Study of Fatty Liver Index and Incident Hypertension: The KoGES-ARIRANG Study. *PLoS ONE*. 2015;10:11:e0143560. doi:10.1371/journal.pone.0143560.