

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И.ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ШАРХУН ОЛЬГА ОЛЕГОВНА

**ФОРМИРОВАНИЕ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ**

14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

**Научный консультант:
Ройтберг Григорий Ефимович
доктор медицинский наук, профессор,
академик Российской академии наук**

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ (Обзор литературы)	17
1.1. Неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность и метаболический синдром: общность патогенетических механизмов и факторов риска	17
1.2. Патогенетические ассоциации неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний	37
1.3. Клиническое значение неалкогольной жировой болезни печени: вопросы диагностики и ведения пациентов	43
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	61
2.1. Дизайн исследования	61
2.2. Методы исследования	67
2.3. Клиническая характеристика группы	92
Результаты собственных исследований	
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ	108
3.1. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в изучаемой популяции	108
3.2. Оценка синергизма факторов риска возникновения и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени	119
3.2.1. Оценка инсулинорезистентности	119
3.2.2. Абдоминальное ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени	138
3.2.3. Факторы образа жизни	140
ГЛАВА 4. КАРДИО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПРИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ	144
4.1. Формирование нарушений углеводного и липидного обмена у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью	144
4.2. Интегральный анализ взаимосвязи неалкогольной жировой болезни печени с метаболическим синдромом и его компонентами	159
4.3. Предикторы прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени: комплексная оценка метаболических факторов риска	170
4.3.1. Прогностический индекс жирового гепатоза	170

4.3.2. Прогностический индекс висцерального ожирения	173
4.4. Развитие атеросклероза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью	175
4.5. Формирование гепатокардиальных связей при неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с инсулинорезистентностью.....	180
4.5.1. Изменение геометрических параметров сердца и ремоделирование миокарда при неалкогольной жировой болезни печени	180
4.5.2. Оценка метаболической миокардиальной дисфункции у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с помощью позитронно-эмиссионной томографии	192
4.5.3. Перфузионно-метаболические нарушения миокарда и формирование диастолической дисфункции	197
ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ 5-ЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ	202
5.1. Характеристика групп пациентов, включенных в исследование к окончанию пятилетнего наблюдения	202
5.2. Клинические исходы и метаболические нарушения к окончанию пятилетнего наблюдения у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью	204
5.2.1. Развитие заболеваний и состояний, патогенетически связанных с инсулинорезистентностью и неалкогольной жировой болезнью печени	204
5.2.2. Анализ коморбидных состояний, развившихся у пациентов изучаемых групп за 5 лет	213
5.3. Состояние неалкогольной жировой болезни печени к окончанию пятилетнего наблюдения, особенности прогрессирования поражения печени при инсулинорезистентности	215
5.3.1. Вновь выявленные случаи неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности в изучаемых группах через 5 лет	215
5.3.2. Прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени: развитие стеатогепатита и формирование фиброза печени	217
5.3.3. Мониторинг развития фиброза печени при неалкогольной жировой болезни (сопоставление морфологической картины, лабораторных данных, эластометрии).....	219
5.4. Основные стратегии лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени	229

5.5. Алгоритмы скрининга неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности, дополнительного обследования и методов лечения.....	235
5.5.1. Алгоритм 1 – Скрининг неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности в группе пациентов, не имеющих жалоб или установленного диагноза, в возрасте 20-60 лет.....	235
5.5.2. Алгоритм 2 – Дополнительное обследование пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью и методы лечения	239
ЗАКЛЮЧЕНИЕ (Обсуждение результатов)	242
ВЫВОДЫ	272
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	275
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	277
ПРИЛОЖЕНИЯ	311

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

К изучению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), являющейся в настоящее время одной из наиболее приоритетных и социально-значимых проблем современной медицины, приковано пристальное внимание широкого круга специалистов: эпидемиологов, гастроэнтерологов, фармакологов, эндокринологов [1; 14; 15; 26; 32; 44; 55; 129; 157; 164]. Актуальность изучения НАЖБП обусловлена, прежде всего, ее высокой распространенностью, истинные масштабы которой оценить сложно из-за особенностей течения этого заболевания. По данным литературы в среднем НАЖБП встречается в 20-33% случаев у взрослого населения и варьирует в различных странах [153; 159; 164]. Первые сведения о частоте НАЖБП в Российской Федерации получены из популяционного исследования DIREG_L_01903 (2007), согласно которому распространенность НАЖБП составила 27,0% и определила ее на первое место среди всех заболеваний печени [24]. Следующее исследование DIREG 2 (2015) с участием уже 50 145 пациентов амбулаторно-поликлинической практики в 16 городах России показало встречаемость НАЖБП уже в 37,3% [33]. Данные по распространенности НАЖБП в России в целом соответствуют показателям стран Евросоюза, где этот показатель в общей популяции взрослого населения составляет около 20-30% [46; 55; 108; 166; 186; 225]. Следует отметить, что при наличии метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета (СД) частота встречаемости НАЖБП увеличивается до 70-90%, при этом до 30% пациентов имеют признаки неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [48; 187; 141; 216; 239; 267].

Актуальность изучения НАЖБП, ее медико-социальная значимость определяется также и неблагоприятным прогнозом для выживаемости у этой категории больных, высокой частотой развития у них жизнеугрожающих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным, представленным в мае

2015 года на юбилейном конгрессе Европейской ассоциации по изучению печени (The European Association for the Study of the Liver – EASL) в Вене, распространенность ССЗ (хроническая сердечная недостаточность, инсульт, хроническая болезнь почек, прогрессирование атеросклеротического поражения коронарных и каротидных сосудов) и смертность от них увеличиваются на поздних стадиях НАЖБП [254].

Наконец, до настоящего времени информированность врачей о НАЖБП является недостаточной, недооценивается ее клиническое значение, а рекомендации по стратегическим подходам к лечению НАЖБП остаются неоднозначными, и поэтому ведение пациентов сводится нередко к пассивному наблюдению за течением заболевания [88; 143; 152; 275]. Отметим также, что в настоящее время не существует лекарственной терапии НАЖБП, основанной на принципах доказательной медицины [231].

Степень разработанности темы исследования

Согласно литературным данным только за последние 20 лет количество пациентов с подозрением на НАЖБП увеличилось более чем в 2 раза; из них приблизительно 11% составляют подростки и 50% – мужчины с ожирением. Было сделано предположение, что кроме ожирения, ряд других факторов риска вносят существенный вклад в увеличение распространенности данного заболевания, в частности, речь идет о роли инсулинорезистентности (ИР) в формировании НАЖБП [136; 155; 168; 236]. Данные остаются противоречивыми, поскольку ИР рассматривается и как причина, и как следствие НАЖБП. При этом отсутствуют данные об особенностях метаболических нарушений у пациентов, имеющих НАЖБП и ИР, в сравнении с пациентами, имеющими только НАЖБП, что требует проведения дополнительного обследования.

Чрезвычайно широк интерес специалистов и к естественному течению НАЖБП [17; 39; 272]. В настоящее время нет однозначного ответа, насколько безобидной является НАЖБП, и какой вклад она вносит в развитие так

называемых криптогенных циррозов печени [138; 213; 227; 244]. До сих пор нет четких данных о роли ИР в прогрессировании НАЖБП, а также количественной оценки прогностической значимости их сочетания в прогрессировании стеатоза и фиброза печени и в развитии кардиометаболических заболеваний [27; 106; 126; 226; 265].

Актуальным вопросом является своевременная диагностика НАЖБП и тактика ведения пациентов с этой патологией. Экспертами в области изучения болезней печени был проведен обзор и анализ мировых публикаций по проблеме НАЖБП, на основе полученных данных было создано первое практическое руководство по диагностике и лечению НАЖБП, опубликованное в 2012 году и обновленное в 2018 году [153]. В последние годы появились Российские и Европейские рекомендации по ведению пациентов с НАЖБП [32; 160; 188]. Однако на настоящее время не определен четкий диагностический алгоритм и стандарты лечения этого заболевания.

В настоящее время НАЖБП рассматривается в тесной связи с МС и его компонентами – абдоминальным ожирением (АО), нарушениями углеводного и липидного обменов, артериальной гипертензией (АГ) [44; 171; 181; 238]. В свою очередь НАЖБП является не только дополнительным фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, но, как утверждается в последних исследованиях, определяет их исход даже в большей степени, чем исход самих заболеваний печени [21; 27; 122; 156; 212; 215]. В большинстве случаев развитие НАЖБП связывают с метаболическими факторами риска, что определяет развитие и прогрессирования СД 2-го типа, атеросклероза и его проявлений [29; 66; 85; 94; 123]. При этом до сих пор нет четких данных о клинических исходах и формировании коморбидных состояний у пациентов с НАЖБП, имеющих ИР. Таким образом, дальнейшего изучения требует синергетический подход к метаболическим факторам риска НАЖБП и ИР с установлением причинно-следственных связей между ними.

В течение последних лет появились данные о патогенетических взаимосвязях между НАЖБП, ИР и поражением сердечной мышцы [25; 36; 163; 183; 212; 263]. В настоящее время накоплены данные о наличии определенных гепатокардиальных связей, характеризующихся изменением геометрии сердца, структурно-функциональных параметров сердца, а также диастолической дисфункцией у пациентов с НАЖБП [146; 203; 218]. Однако механизмы, лежащие в основе изменений сердечно-сосудистой системы, остаются мало изученными и до конца неясными. Отсутствие проспективных продолжительных клинико-эпидемиологических исследований требует дополнительного изучения данного вопроса.

Ранняя диагностика ИР у пациентов с НАЖБП является актуальной в связи с возможностью своевременной коррекции этого состояния и первичной профилактики кардиоваскулярной патологии, однако пока не существует четких рекомендаций по ведению пациентов с сочетанием НАЖБП и ИР. Все это определило цель и задачи нашего исследования.

Цель исследования

У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью оптимизировать алгоритм ранней диагностики и профилактики кардиометаболических осложнений с определением возможных механизмов формирования гепатокардиальных связей.

Задачи исследования:

1. Проанализировать распространенность инсулинорезистентности и неалкогольной жировой болезни печени в изучаемой популяции пациентов амбулаторно-поликлинического звена.
2. Оценить диагностическую значимость нового Метаболического индекса для диагностики инсулинорезистентности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

3. Изучить влияние инсулинорезистентности на состояние печени, основные виды обмена веществ, особенности кардиометаболических факторов риска, их синергизм и формирование метаболического синдрома у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

4. Установить взаимосвязи структурно-функциональных параметров сердца с неалкогольной жировой болезнью печени в условиях инсулинорезистентности.

5. С помощью метода позитронно-эмиссионной компьютерной томографии проанализировать возможные патогенетические механизмы формирования гепатокардиальных связей, определить причинно-следственные связи, лежащие в основе изменений сердечной мышцы у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентности.

6. Оценить частоту развития клинические исходов и их сочетаний у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью к окончанию пятилетнего динамического наблюдения.

7. Определить особенности прогрессирования поражения печени при инсулинорезистентности и оценить прогностическую значимость инсулинорезистентности в возникновении неалкогольной жировой болезни печени через 5 лет наблюдения

8. Обосновать целесообразность немедикаментозного лечения в сочетании с патогенетической терапией препаратами, улучшающими чувствительность тканей к инсулину и функциональное состояние печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом.

9. Оптимизировать алгоритм диагностики, профилактики и лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью с учетом кардиометаболических факторов риска и определением возможных механизмов формирования гепатокардиальных связей.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка кардиометаболических факторов риска, а также состояния печени у пациентов с НАЖБП и ИР в сравнении с пациентами с НАЖБП без ИР. Показано, что наиболее прогностически неблагоприятной группой в отношении развития нарушений углеводного и липидного обменов, прогрессирования поражения печени является группа с НАЖБП в сочетании с ИР по сравнению с пациентами с НАЖБП без ИР, что подтверждается также большей частотой встречаемости метаболического синдрома в этой группе пациентов.

Впервые продемонстрированы гепатокардиальные связи у пациентов с НАЖБП и ИР в виде развития дезадаптивного ремоделирования и диастолической дисфункции, раннего атеросклероза, реализующиеся формированием артериальной гипертензии и нарушения сердечного ритма в течение 5 лет наблюдения. Показано, что наиболее прогностически неблагоприятным типом ремоделирования в нашем исследовании была концентрическая гипертрофия левого желудочка сердца, на фоне которой чаще формируется артериальная гипертензия и нарушения сердечного ритма.

Установлено, что в основе формирующихся гепатокардиальных связей лежит метаболическая миокардиальная дисфункция. При наличии системной ИР метаболические процессы нарушаются не только в печеночных клетках, но и в клетках сердечной мышцы, изменяется перфузия и скорость утилизации глюкозы, ее трансмембранный перенос в кардиомиоциты, нарушаются обменные процессы, приводящие к структурно-функциональным нарушениям миокарда. НАЖБП становится предиктором нарушений функции сердца в результате ухудшения обмена глюкозы в кардиомиоцитах.

Доказана ведущая роль инсулинорезистентности и абдоминального ожирения в формировании НАЖБП, при этом шансы развития жирового гепатоза у пациентов с ИР выше, чем у пациентов с ожирением. Показано,

что шансы формирования гепатоза у пациентов с ИР выше, чем формирование ИР у пациентов с НАЖБП.

Впервые описаны в динамике через 5 лет клинические исходы у пациентов с НАЖБП и ИР в виде отдельных нозологических форм и их коморбидных сочетаний.

Обосновано применение комплексного лечебного подхода у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и ИР с проведением комбинированной патогенетической медикаментозной терапии метформином и витамином Е в сочетании с изменением образа жизни. Установлено, что терапевтическая эффективность медикаментозного лечения при НАЖБП печени сопоставима с мероприятиями по изменению образа жизни.

Предложен комплексный подход и разработан алгоритм обследования, диагностики и диспансерного наблюдения пациентов с НАЖБП с учетом клинико-патогенетических особенностей повреждения печени при ИР, обеспечивающий выбор адекватных и своевременных лечебно-профилактических мероприятий.

Практическая значимость исследования

Определены критерии для формирования групп пациентов с повышенным риском кардиометаболических нарушений с учетом особенностей патогенеза НАЖБП, позволяющие проводить целенаправленную профилактику и эффективное лечение пациентов, имеющих НАЖБП и ИР.

Предложен простой и доступный Метаболический индекс, позволяющий на этапе скрининга с высокой чувствительностью выявить пациентов и сформировать группу риска, требующую дополнительного обследования для выявления НАЖБП и ИР.

Обосновано применение комбинации метформина и витамин Е у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и ИР и назначение монотерапии витамином Е у пациентов с изолированным НАСГ. Показана

эффективность применения указанной терапии в течение 6 месяцев. Продемонстрирована значимость модификации образа жизни в лечении разных форм НАЖБП.

Предложен алгоритм рациональной диагностики, профилактики и лечения пациентов с НАЖБП и ИР с учетом кардиометаболических факторов риска и определением возможных механизмов формирования гепатокардиальных связей.

Положения, выносимые на защиту:

1. Сочетание НАЖБП и ИР характеризуется более выраженным повреждением печени и сопровождается формированием ранних нарушений углеводного обмена, развитием атерогенных типов гиперлипидемий, более выраженного атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий, дезадаптивного ремоделирования и диастолической дисфункции левого желудочка сердца. Важнейшим патогенетическим фактором развития НАЖБП является ИР, а также абдоминальное ожирение, что определяет направления профилактики и лечения как НАЖБП, так и кардиометаболических нарушений.

2. Тяжесть течения сочетания НАЖБП и ИР определяется наличием гепатокардиальных связей, а также частотой формирования через 5 лет коморбидных состояний и количеством компонентов коморбидности, развившихся у пациентов этой группы, что определяет более неблагоприятный прогноз по сравнению с пациентами, имеющими изолированную НАЖБП. Большая частота формирования НАЖБП на фоне ИР, чем развитие ИР на фоне НАЖБП позволяет предположить, что в основе развития НАЖБП лежит нарушенная чувствительность к инсулину.

3. Комплексный лечебный подход с проведением патогенетической медикаментозной терапии и изменением образа жизни демонстрирует наилучшие результаты динамики клинических данных, показателей углеводного и липидного обменов и динамики функциональных проб печени.

Изменение образа жизни по эффективности сопоставимо с проведением лекарственной терапии у пациентов с ИР и НАСГ, получавших комбинацию метформина и витамин Е и у пациентов с изолированной НАСГ, получавших терапию только витамином Е.

4. Предложенный алгоритм включает в себя расчетные математические индексы и позволяет на новом научно-практическом уровне проводить диагностические и лечебно-профилактические мероприятия пациентам с НАЖБП и ИР с учетом гепатокардиальных связей и кардиометаболических факторов риска.

Методология и методы диссертационного исследования

Работу проводили в 3 этапа. На 1 этапе было проведено амбулаторное обследование 1985 пациентов в возрасте 20-65 лет (895 женщин и 1090 мужчин) по ранее разработанному и внедренному алгоритму диспансерного обследования. В исследование были включены пациенты, обратившиеся на прием к врачу-терапевту или врачу-гастроэнтерологу в поликлинику АО «Медицина» в 2009-2010 гг. По результатам первичного обследования были сформированные группы сравнения по двум основным критериям – ИР и НАЖБП. На 2 этапе пациенты этих групп были обследованы с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методы исследования с целью определения показателей основных видов обмена веществ, а также состояния печени и сердечно-сосудистой системы. Через пять лет от начала исследования (2014-2015 гг.) пациенты были приглашены для контрольного обследования (3 этап). Точками контроля на 3 этапе являлись: динамика показателей углеводного обмена и клинические исходы по критериям ВОЗ (1999-2006 гг.); динамика показателей липидного обмена и риск формирования атеросклероза по критериям ВНОК (2012); лабораторно-инструментальная оценка состояния печени через 5 лет наблюдения; оценка состояния сердечно-сосудистой системы (ремоделирование сердца, диастолическая дисфункция, артериальная

гипертензия); установленные клинические диагнозы и проводимое лечение (по данным амбулаторной карты пациента). В течение 5-ти лет пациенты получали различные варианты медикаментозной терапии. Из каждой группы наблюдения были выбраны пациенты, которые получали инсулиновые сенситайзеры и гепатопротекторы. Проведена оценка эффективности лечения.

Степень достоверности и апробация диссертации

Достоверность основных научных положений диссертационного исследования определяется репрезентативностью выборки, строгим соблюдением дизайна, достаточным объёмом проведённых клинических, лабораторных и инструментальных методов исследований, использованием положений и критериев доказательной медицины. Полученные данные статистически обработаны с применением современных компьютерных программ, параметрических и непараметрических методов, логистического регрессионного анализа. Первичная документация подтверждает высокую степень достоверности материала, включённого в диссертационную работу.

Результаты исследований доложены на российских и международных конгрессах: II, III, X Национальные конгрессы терапевтов, Москва 2007г., 2008г., 2015г.; II и III научно-практические конгрессы «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы», Санкт-Петербург 2012г. и Санкт-Петербург 2013г.; V Международный конгресс по преддиабету и метаболическому синдрому, Вена (Австрия) 2013г.; IV Всероссийский съезд врачей общей практики (семейных врачей), Казань 2013г.; 16-й международный Славяно-Балтийский научный форум «Гастро-2014», Санкт-Петербург 2014г.; I Европейский конгресс по гастроэнтерологии Gastro Update Europe 2014, Вена (Австрия) 2014г.; XXXII Мировой конгресс по внутренним болезням, Сеул (Южная Корея) 2014г.

Основные положения настоящей работы обсуждены на совместном заседании кафедры терапии и семейной медицины ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, кафедры общей терапии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России 25 декабря 2018 года.

Личный вклад

Все использованные в работе данные получены при непосредственном участии автора как на этапе постановки цели и задач, разработки методических подходов и их выполнения, так и при сборе первичных данных, проведении исследований, обработке, анализе и обобщении полученных результатов для написания и оформления рукописи. Автором лично сформирована программа исследования, разработаны первичные учетные документы и определен индивидуальный план обследования пациентов на всех этапах исследования и проведена комплексная оценка полученных результатов, даны рекомендации по медикаментозным и немедикаментозным методам лечения; выполнен статистический анализ данных, разработана концепция и алгоритм диагностики, профилактики и лечения пациентов с НАЖБП и/или ИР. Участие автора составляет: сбор первичных материалов 90%; клиническое обследование пациентов и комплексный анализ результатов – 98%. Анализ и обобщение материалов по всем направлениям исследования проведены лично автором (100%).

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 29 научных работ, в том числе 17 статей в рецензируемых журналах. Имеется патент на изобретение № 2493566 «Способ скрининговой диагностики инсулинорезистентности».

Практическое внедрение полученных результатов

Результаты исследования внедрены в практику лечебно-диагностической и профилактической деятельности Клиники АО «Медицина». На внутреннем сайте ОАО «Медицина» размещены калькуляторы расчета Метаболического индекса, индекса жирового гепатоза (Fatty Liver Index), индекса жировой ткани (Visceral Adiposity Index). Разработаны рекомендации для пациентов, представленные на «Школе здоровья» в Клинике АО «Медицина». Положения диссертационной работы включены в программу лекционного курса и практических занятий для врачей, проходящих обучение на сертификационных циклах по терапии и по семейной медицине на кафедре терапии и семейной медицины факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 317 страницах машинописного текста, иллюстрирована 45 рисунками, содержит 104 таблицы, 13 формул, состоит из введения, обзора литературы, описания используемых методов исследования и групп обследованных пациентов, 3 глав результатов собственных исследований с их обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 275 источников, в том числе 126 отечественных и 149 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ (Обзор литературы)

1.1. Неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность и метаболический синдром: общность патогенетических механизмов и факторов риска

На сегодняшний день во всем мире НАЖБП признается самым распространенным заболеванием печени и рассматривается в тесной связи с метаболическими нарушениями.

Возможность развития патологических изменений печени у пациентов, страдающих МС, описана давно. Еще в 1884 году Т. F. Frerichs изучал и описал изменения, происходящие в печени у больных «сахарной болезнью» [165]. Во второй половине XX века благодаря введению в клиническую практику пункционной биопсии печени морфологами была изучена ассоциация крупнокапельного стеатоза в гепатоцитах с воспалительными изменениями и фиброзом у лиц, злоупотребляющих и не злоупотребляющих алкоголем. При этом были описаны сходные микроскопические изменения в печени (тельца Mallory, баллонная дистрофия, преимущественно лобулярная нейтрофильная инфильтрация, перисинусоидальный фиброз в III зоне дольки). Гистологическая картина жирового перерождения печени при сахарном диабете впервые была описана Н. В. Thaler в 1957 году. Автор охарактеризовал изменения как «стеатоз с воспалительной реакцией» [144]. В 1958 г. J. Westwater и D. Fainer подтвердили, что у большинства пациентов с ожирением выявляются отклонения печеночных тестов и морфологические изменения, которые уменьшаются после снижения веса [261]. В 1980 году J. Ludwig впервые сформулировал термин «неалкогольный стеатогепатит», описав характер изменений биоптатов печени у пациентов с ожирением и СД [198]. Он выделил НАСГ как самостоятельное заболевание и обозначил его

основные диагностические критерии: признаки жировой дистрофии печени с лобулярным гепатитом и отсутствие употребления алкоголя в анамнезе. Синонимами НАСГ термина в разное время были «неалкогольный стеатонекроз», «гепатит жировой печени», «неалкогольный жировой гепатит» и другие. В итоге сформировался устойчивый термин «стеатогепатит» (алкогольный и неалкогольный).

Современная терминология НАЖБП была предложена американскими гепатологами в 2000 году, определившими состояние как «nonalcoholic fatty liver disease» или NAFLD, в переводе – «неалкогольная жировая болезнь печени» [273]. Согласно ведущим организациям в области гепатологии – Американской ассоциации по изучению печени (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD), Американской гастроэнтерологической ассоциации (American Gastroenterological Association – AGA) и Американского колледжа гастроэнтерологии (American College of Gastroenterology – ACG), под термином НАЖБП в настоящее время принято понимать наличие признаков стеатоза печени при исключении хронической алкогольной интоксикации (употребление алкогольсодержащей продукции в пересчете на чистый этанол более 20 г/сутки для женщин и 40 г/сутки для мужчин), а также при отсутствии причин для вторичного накопления жира. НАЖБП рассматривается как самостоятельная нозологическая форма хронического поражения печени невирусного генеза, представленная спектром морфологических изменений, включающих стеатоз или жировой гепатоз, стеатогепатит, фиброз и цирроз печени, развивающихся у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксичных дозах [32; 46; 153; 160; 252]. Морфологическими критериями стеатоза является макровезикулярное накопление жира более чем в 5% гепатоцитов [40; 42; 111].

Эпидемиология НАЖБП. Эпидемиологические данные о распространенности НАЖБП в общей популяции сильно варьируют в зависимости от характера обследованных популяций, особенностей

изучаемых групп, используемых методов диагностики, а также сопутствующей патологии.

По мнению экспертов трех профессиональных ассоциаций Европы (Европейская ассоциация по изучению печени – European Association for the Study of the Liver (EASL), Европейская ассоциация по изучению диабета – European Association for the Study of Diabetes (EASD) и Европейская ассоциация по изучению ожирения – European Association for the Study of Obesity – (EASO)), НАЖБП является самым распространенным заболеванием печени в странах Запада, его распространенность составляет от 17 до 46% взрослого населения [160; 252; 257].

В 2016 году Z. M. Younossi et al. представили данные глобального эпидемиологического исследования, основанного на мета-анализе распространенности, заболеваемости и исходов НАЖБП за период с 1989 по 2015 годы [273]. Были проанализированы результаты 86 крупнейших эпидемиологических исследований из 22 стран мира с размером выборки 8 515 431 пациентов с НАЖБП. Глобальная распространенность НАЖБП составила 25,24% с самой высокой распространенностью на Ближнем Востоке (31,79%) и в Южной Америке (30,45%) и самой низкой в Африке (13,48%). Согласно исследованию метаболические сопутствующие заболевания, связанные с НАЖБП, включали ожирение (51,3%), СД 2-го типа (22,5%), гиперлипидемию (69,2%) гипертонию (39,3%) и МС (42,5%). В целом мета-регрессионный анализ показал увеличение распространенности НАЖБП в мире за последние годы – с 15% в 2005 году до 25% в 2010 году, что согласуется с растущей глобальной распространенностью ожирения как самого популярного фактора риска НАЖБП [77; 100; 181; 186].

Эпидемиологические данные распространенности НАЖБП зависят от применяемых методов диагностики этого заболевания. Так, в исследованиях, основанных на ультразвуковых исследованиях (УЗИ) печени, частота встречаемости НАЖБП оценивалась в 17-46% в зависимости от исследуемой популяции [220; 256]. В другом исследовании, включавшем почти 400 лиц

среднего возраста, распространенность НАЖБП по данным УЗИ составила 46%, а по данным гистологического исследования – 12,2% [263]. В Далласском исследовании (Dallas Heart Study) распространенность НАЖБП, определенная с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), составила 31% [147]. Среди населения Саудовской Аравии при проведении компьютерной томографии (КТ) печени выявляемость НАЖБП составляет около 10% [133]. Распространенность заподозренной НАЖБП по результатам биохимической активности без использования технологий визуализации или гистологических методов варьировала от 7 до 11% [189; 194]. По данным мета-анализа (2016) в Северной Америке частота встречаемости НАЖБП составила 24% с помощью УЗИ, но только 13% на основании отклонений биохимического анализа крови [164; 230].

По данным литературы среди пациентов с НАЖБП, которым была выполнена биопсия печени, распространенность такой формы как НАСГ в среднем составила 59,1% [153; 273]. При этом в азиатских странах стеатогепатит при морфологическом исследовании был диагностирован в 63,5% случаев, в европейских странах – в 69,3% случаев, в странах Северной Америки – в 60,6% [176; 179; 237]. С другой стороны, распространенность НАСГ среди пациентов с НАЖБП, которым биопсия печени не проводилась, составила по данным мета-анализа 6,7% в странах Азии и 29,5% в Северной Америке [260; 267]. Такие разные данные могут быть объяснены относительно небольшим количеством исследований, включавшем биопсию печени и гистологическую оценку наличия НАСГ, поскольку выполнение биопсии всем пациентам с НАЖБП не всегда является целесообразным. По данным американских авторов общая распространенность НАСГ в популяции составляет от 1,5 до 6,5% [139; 209; 271]. НАСГ выявляют во всех возрастных группах, но в 60–75% случаев он встречается у женщин в возрасте 40–50 лет.

Данные о распространенности НАЖБП свидетельствуют о ее тесной ассоциации с абдоминально-висцеральным ожирением, периферической ИР,

АГ и дислипидемией. По данным литературы ожирение наблюдается у 51,3% пациентов с НАЖБП и 81,8% пациентов с НАСГ [15; 28; 258]. При этом наибольшая распространенность ожирения среди пациентов с НАЖБП отмечена в азиатских странах – 63,9%, в то время как в Северной Америке эти показатели составили 57,0%, в странах Европы – 36,7% [230]. Средние показатели распространенности СД 2-го типа в общей популяции пациентов с НАЖБП и НАСГ составили соответственно 22,5 и 43,63%, дислипидемия отмечалась в 69,2 и 72,1% соответственно [7; 18; 61; 65; 238]. АГ среди НАЖБП и НАСГ регистрировалась у 39,3 и 67,9% пациентов соответственно [238; 243]. Обобщенные данные показали также, что среди пациентов с НАЖБП МС был диагностирован у 42,5% обследованных, у пациентов с НАСГ – в 70,6% [1; 44; 187].

Анализ эпидемиологических данных показал, что еще одной «проблемной» категорией пациентов, у которых именно в последние годы регистрируется значительный рост распространенности НАЖБП, являются подростки и лица пожилого возраста [11; 112; 157; 204; 206]. Распространенность НАЖБП, как и морбидного ожирения, неуклонно увеличивается у городских детей и подростков: за последние 20 лет распространенность морбидного ожирения среди детей в возрасте 6-11 лет увеличилась с 7 до 13%, а среди подростков 12-19 лет – с 5 до 14% (ВОЗ, 2006). Более 20% американских подростков страдают избыточным весом, а 10,5% – ожирением [101; 162; 169; 238; 257]. НАЖБП чаще встречается у мальчиков, чем у девочек. Эти половые различия обусловлены тем, что андрогены не оказывают протекторного действия, а по некоторым данным, даже могут способствовать прогрессированию НАЖБП [124; 132; 239].

Следует отметить, что не все пациенты с ожирением имеют НАЖБП, и, с другой стороны, возможно развитие НАЖБП у лиц с нормальной массой или с ее дефицитом, что вызывает ряд вопросов, ответы на которые пока четко не сформулированы. Интересно, что НАЖБП у лиц с дефицитом массы тела наиболее часто встречается среди лиц азиатской расы, даже с поправкой

на более строгие значения индекса массы тела (ИМТ). По данным D. Kim et al. (2017), у азиатов встречаемость НАСГ и фиброза не отличается у лиц с ожирением и без такового [180]. В то же время у лиц с дефицитом массы тела НАЖБП имеет более мягкую гистологическую картину фибротических изменений [182; 240]. В 2018 году опубликованы результаты исследования H. Hagström et al. (2018), изучавших долгосрочный риск развития тяжелых печеночных осложнений у пациентов с НАЖБП, верифицированной путем биопсии, со средним периодом наблюдения 19,3 года [173]. Около 19% пациентов составляли лица с ИМТ < 25 кг/м². Исследователи обнаружили, что лица с дефицитом массы тела и НАЖБП обычно старше по возрасту и имеют более благоприятный базовый печеночный прогностический профиль (меньший уровень трансаминаз, меньшую выраженность фиброза, более низкую встречаемость НАСГ), чем у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. Наряду с этим выявлен парадоксально худший прогноз в плане развития тяжелого НАСГ у пациентов с дефицитом массы тела и НАЖБП в долгосрочной перспективе. В то же время проведенный S. Sookoian et al. в 2017 году крупный метаанализ 15 исследований показал, что НАЖБП у лиц с дефицитом массы тела несет те же метаболические и кардиоваскулярные риски, в конечном итоге приводящие к развитию СД 2-го типа и ИБС, что и НАЖБП при наличии ожирения [241].

В Российской Федерации частота выявления НАЖБП в 2007 году составила 27,0%, а в 2014 году – уже 37,1% (прирост более 10%), в результате чего она заняла первое место среди заболеваний печени [24; 33; 159]. Сведения о распространенности НАЖБП в Российской Федерации основаны на результатах популяционных исследований DIREG 1, DIREG_L_01903 и DIREG 2. В исследование DIREG_L_01903 были включены 30754 человека, их них женщины составили 56% (17208 человека), средний возраст участников исследования 47,8±16,4 года. Согласно полученным данным, распространенность НАЖБП среди лиц, обратившихся за амбулаторной терапевтической помощью, составила 27,0%, при этом лишь

у 2,9% пациентов была выявлена цирротическая стадия заболевания, у 80,3% диагностирован стеатоз, у 16,8% – стеатогепатит. Чаще всего НАЖБП выявляли в следующих возрастных группах: 50–59 лет (31,1%), 40–49 лет (23,6%), 60–69 лет (18,1%). Наиболее распространенными факторами риска развития НАЖБП были дислипидемия (75,9% пациентов), АГ (69,9%) и гиперхолестеринемия (68,8%) [21; 79; 86; 89; 119]. В 2014 г. опубликованы результаты проспективного популяционного исследования, в которое были включены 5000 жителей г. Москвы в возрасте от 18 до 75 лет, выбранные случайным образом в рамках проекта «Проверь свою печень» [37]. Согласно полученным результатам, отклонения в печеночных функциональных тестах выявлены у 30,6% жителей Москвы, при этом достоверно чаще у мужчин в сравнении с женщинами (49,7 и 25,5% соответственно). В исследовании Л. К. Пальговой и соавт. распространенность НАЖБП у пациентов Северо-Западного региона Российской Федерации в целом составила 49,1% [75]. В то же время доля пациентов с выявленным диагнозом НАЖБП, первично или повторно обратившихся в амбулаторные лечебные учреждения города Новосибирска (Сибирский федеральный округ) составила 56,9% [253].

Таким образом, анализ эпидемиологических данных показывает высокую распространенность НАЖБП как во всем мире, так и в Российской Федерации с тенденцией к дальнейшему росту. НАЖБП тесно ассоциирована с метаболическими дисфункциями и во многом определяет их дальнейшее развитие и прогрессирование. Это определяет актуальность дальнейшего изучения особенностей этого заболевания в медицинском и социально-экономическом аспекте.

Этиологические аспекты НАЖБП. НАЖБП относится к числу полиэтиологических заболеваний и в зависимости от непосредственной причины, вызвавшей жировое перерождение печени, подразделяется на первичную и вторичную [22; 104; 188; 247]. Первичная НАЖБП устанавливается при исключении следующих основных причин вторичной патологии, которые систематизируют следующим образом:

1. Токсические повреждения печени:
 - а) прием лекарственных препаратов: глюкокортикоиды, амиодароны, синтетические эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, НПВП, метотрексат, соматостатин, рифампицин, амитриптилин, нифедипин, высокоактивная антиретровирусная терапия;
 - б) влияние химических веществ: мышьяк, хлоронафтален, тетрахлорид углерода, хлороформ, хрома, дихлордифенилтрихлорэтан, диоксин, свинец, фосфор, тетрахлорэтан, пентахлорэтан;
 - в) воздействие фитотоксинов и микотоксинов: афлатоксинов, аманицинов и горимитрина.
2. Быстрое уменьшение массы тела:
 - а) при неадекватном проводимом лечении ожирения;
 - б) при голодании.
3. Синдром мальабсорбции вследствие хирургических вмешательств:
 - а) наложение илеоюнального анастомоза;
 - б) наложение билиарно-панкреатической стомы;
 - в) гастропластика по поводу ожирения;
 - г) расширенная резекция тонкой кишки.
4. Длительное полное парентеральное питание.
5. Вирусный гепатит С.
6. Синдром избыточного бактериального роста.
7. Врожденные обменные нарушения:
 - а) абета- и гипобеталипопротеинемия;
 - б) семейная комбинированная гиперлипидемия;
 - в) гликогеноз;
 - г) болезнь Вильсона-Коновалова;
 - д) целиакия.

В свою очередь, первичная НАЖБП тесно связана с нарушениями липидного и углеводного обмена, с ожирением и инсулинорезистентностью и рассматривается в тесной связи с метаболическим синдромом.

Патогенетические аспекты НАЖБП во взаимосвязи с инсулинорезистентностью. Существует две основные теории относительно отправных точек патогенеза первичной НАЖБП. Согласно одной из них, в основе развития жирового гепатоза лежат нарушения углеводного обмена, в частности, ИР, согласно другой – нарушения липидного обмена – АО и дислипидемия. Детальное изучение и уточнение ведущих звеньев патогенеза заболевания является актуальным, поскольку открывает дополнительные возможности для проведения целенаправленной профилактики и эффективного лечения как НАЖБП, так и МС в целом.

В настоящее время предложено множество теорий патогенеза НАЖБП. Большинство авторов склоняются к «теории двух ударов» («two hit theory»). Её авторы, С. Р. Day и О. F. W. James (1998), рассматривают накопление жира гепатоцитами (стеатоз) в качестве «первого удара», а каскад реакций, приводящий к развитию стеатогепатита с последующим фиброзом и циррозом, так называемым «вторым ударом» формирования НАЖБП [91; 157; 234].

В основе патогенеза НАЖБП лежит накопление избыточного количества триглицеридов (ТГ) в гепатоцитах вследствие нарушения баланса между их синтезом и утилизацией. Для синтеза эндогенных ТГ основными субстратами являются свободные жирные кислоты (СЖК) и глицерофосфат. Существует ряд факторов, определяющих накопление СЖК в печени с последующим синтезом и отложением ТГ в гепатоцитах и формированием жирового гепатоза: повышенное поступление жирных кислот из пищи; усиление синтеза СЖК в печени *de novo* из глюкозы и аминокислот; подавление β -окисления СЖК в митохондриях гепатоцитов; повышение содержания в печени глицерофосфата, с которым эстерифицируются жирные кислоты (например, при злоупотреблении алкоголем).

ИР играет принципиальную роль в формировании НАЖБП. ИР и компенсаторная гиперинсулинемия способствуют накоплению ТГ в печени и формированию жирового гепатоза. При этом с одной стороны, наличие ИР

стимулирует липолиз висцерального жира и приводит к увеличению поступления в печень СЖК, с другой стороны, гиперинсулинемия стимулирует в гепатоцитах синтез СЖК *de novo*, а также тормозит их β -окисление. Все это способствует избыточному накоплению СЖК в печени и образованию из них ТГ.

Накопление ТГ в печени происходит не только вследствие их повышенного образования, но и в результате нарушения их утилизации. ИР уменьшает активность микросомального белка-переносчика ТГ, способствующего их включению в аполипопротеин В и синтезу транспортной формы липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Дефицит этого переносчика нарушает выведение ТГ из гепатоцитов, тем самым способствуя их накоплению в клетке. Так же имеет значение то, что коферментами системы, отвечающей за соединение ТГ с белком-переносчиком, является инсулин и витамин В₁₂. Наличие ИР способствует нарушению этой связи. Дефицит витамина В₁₂, например, при регулярном употреблении алкоголя также способствует отложению ТГ в гепатоцитах. К дополнительным факторам формирования жирового гепатоза следует отнести нарушение синтеза аполипопротеидов классов А и С, образование которых снижается на фоне дисбиотических изменений в кишечнике.

В большинстве исследований показано, что степень стеатоза печени коррелирует с массой висцеральной жировой ткани. Установлено, что периферическая жировая ткань может быть основным источником СЖК. У больных НАЖБП примерно 60% ТГ, накапливающихся в печени, синтезируются из СЖК, циркулирующих в крови, и большая часть этих СЖК образуется в процессе липолиза именно периферической жировой ткани. Как уже говорилось, ИР и гиперинсулинемия активируют липолиз жировой ткани. С другой стороны, сама висцеральная жировая ткань является источником биологически активных веществ, которые, в свою очередь, способны усиливать выраженность ИР [168]. К таким веществам относятся адипонектин, лептин, резистин, активатор β -окисления жирных кислот,

интерлейкин 6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и другие. Следовательно, накопление жира в ткани печени (в гепатоцитах и звездчатых клетках) связано с повышением поступления СЖК в печень, усилением липолиза в клетках жировой ткани, снижением скорости β -окисления СЖК в митохондриях печени, увеличением синтеза СЖК в клетках печени, снижением синтеза или секреции ЛПОНП. Содержание ТГ при НАЖБП может достигать до 40% от массы печени (при норме около 5%).

Механизм трансформации стеатоза в стеатогепатит включает несколько патогенетических звеньев. Сегодня доказано, что ведущая роль в прогрессировании доброкачественной жировой инфильтрации печени, развитии НАСГ и фиброза печени принадлежит феномену липотоксичности, который развивается при нарушении утилизации глюкозы как основного энергетического субстрата [31; 94]. Феномен липотоксичности можно объяснить следующим образом: в условиях ИР глюкоза перестает быть источником энергии, что сопровождается активацией липолиза с последующим образованием большого количества СЖК, обладающих потенциалом токсичности и реализующих метаболические нарушения в органах-мишенях, в том числе в печени, сердце, сосудах, поджелудочной железе, мышцах [168; 236; 269]. Таким образом, липотоксичность является характерным для ИР результатом активации липолиза с образованием большого количества СЖК, преимущественно стеариновой и пальмитиновой кислот, и усилением их притока к печени. Сами СЖК не обладают собственно токсичностью, но они приводят к оксидативному стрессу и активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран митохондрий, других органелл и наружной клеточной мембраны. Одновременно с усилением процессов свободнорадикального ПОЛ в гепатоцитах снижается скорость митохондриального β -окисления жирных кислот, возрастает роль β -пероксисомного и Ω -микросомального окисления, протекающего с участием субъединиц цитохрома P450 (CYP2E1, CYP4A), что сопровождается накоплением реактивных форм кислорода (РФК). РФК

обладают прямой цитотоксичностью и могут провоцировать гибель гепатоцитов и способствовать секреции провоспалительных цитокинов мононуклеарными фагоцитами, потенцирующими указанные патологические процессы. Различные токсины, включая кишечную эндотоксемию, в реакциях окисления индуцируют избыточную продукцию и накопление в печеночной клетке свободных радикалов и других токсических метаболитов. Роль митохондриального окисления уменьшается, это приводит к дефициту аденозинтрифосфата (АТФ) в клетке. В процессе оксидативного стресса происходит чрезмерная мобилизация свободных ионов железа из ферритина, что в свою очередь увеличивает содержание гидроксильных радикалов. На фоне имеющегося стеатоза это создает предпосылки к активации ПОЛ, следствием чего являются накопление высокотоксичного малонового диальдегида и развитие окислительного стресса. Эти патологические реакции приводят к некрозу гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации. Многими авторами именно активация процессов ПОЛ рассматриваются в качестве причины системного провоспалительного статуса и форсированного атерогенеза, а также как основного триггера прогрессирования НАЖБП и развития НАСГ [56; 62; 170; 187; 257].

Фиброгенез НАЖБП. Формирующееся в печени хроническое воспаление, некроз гепатоцитов, продукты ПОЛ, цитокины являются активаторами звездчатых клеток печени (клетки Ито, липоциты, stellatные клетки), расположенных в субэндотелиальном пространстве Диссе между эндотелиальными клетками и гепатоцитами [127; 130; 270]. Основной функцией клеток Ито в здоровой печени является накопление запасов витамина А. Хроническое повреждение печени сопровождается утратой запасов витамина А и секрецией трансформирующего фактора роста- α , под действием которого клетки Ито приобретают способность к самоактивации, миграции в участки воспаления и дифференцировки в миофибробластоподобные клетки. Миофибробласты способны к выработке внеклеточного матрикса печени, прежде всего коллагена I типа, и активному

делению в участках воспаления. Важный фактор печеночного фиброгенеза – деградация внеклеточного матрикса под действием специфических ферментов – тканевых металлопротеиназ, основными источниками синтеза которых являются клетки Купфера и сами клетки Ито. В норме активность металлопротеиназ подавляется их тканевыми ингибиторами, а при хроническом воспалении в печени в условиях ИР этот баланс нарушается, и синтез внеклеточного матрикса значительно преобладает над процессами его разрушения, что является причиной формирования фиброза и цирроза печени [118; 142]. Процесс формирования фиброза при НАСГ начинается в области центральной печеночной вены и сопровождается капилляризацией синусоидов. Далее фиброз распространяется по направлению к портальным трактам и характеризуется образованием портоцентральных септ. Заключительная стадия фиброза – цирроз печени с нарушением архитектоники и функции органа [156].

Подводя итоги можно сказать, что НАЖБП является результатом сложного взаимодействия между ИР с гиперинсулинемией, повышением оксидативного стресса, развитием воспаления в печени и системного воспаления, активацией звездчатых клеток, процессами фиброгенеза и трансформации в цирроз [24; 31; 41; 77; 80]. Сформулированная в настоящее время гипотеза мультифакторного воздействия или «множественных ударов» (multi-hit) в возникновении и прогрессировании НАЖБП наиболее полно отражает патогенетические особенности этого заболевания.

Жировая ткань и прогрессирование НАЖБП. Особую роль в прогрессировании НАЖБП играет жировая ткань. Согласно современным представлениям, жировая ткань играет центральную роль в метаболизме липидов, глюкозы, продуцирует широкий спектр адипоцитокинов, включая ангиотензиноген, ФНО- α , ИЛ-6, адипонектин, лептин, ингибитор активатора плазминогена-1 (РАI-1) и ряд других факторов [117]. Адипоцитокины, в свою очередь, вовлечены в процессы воспаления, коагуляции, активации макрофагов, участвуют в регулировании артериального давления (АД) крови

через ангиотензиноген и ангиотензин II, контролируют потребления пищи (например, через лептин) [127; 136; 221]. Важным является способность адипоцитокинов прямо или опосредованно влиять на чувствительность рецепторов к инсулину. Основными адипокинами, усиливающими эффект инсулина, являются адипонектин и лептин. Напротив, ФНО- α , ИЛ-6 и резистин способствуют развитию ИР. Так, адипонектин является инсулиновым сенситайзером и антиатерогенным фактором, проявляет защитные свойства при стеатозе печени, предотвращает апоптоз и некроз в гепатоцитах. Лептин является антагонистом адипонектина. Его основное действие на гепатоциты заключается в повышении печеночного глюкотолиза, захвата глюкозы скелетными мышцами, а также снижение содержания ТГ в печени, скелетных мышцах и поджелудочной железе без повышения СЖК в плазме. Лептин обладает профиброгенными и провоспалительными эффектами. Гормон резистин при повреждении печеночной ткани положительно коррелирует с гистологическими маркерами воспаления, такими как инфильтрация CD4-клетками, а гормон грелин вызывает чувство голода и, видимо, участвует в адаптивном ответе на потерю веса, т.е. увеличение его уровня в ответ на потерю веса приводит к повышенному потреблению пищи. Хорошо изучена и роль ФНО- α . Этот цитокин, активируя ингибитор каппа-киназы-бета в адипоцитах и гепатоцитах, приводит к нарушению связывания инсулина с рецептором, а также обладает проатерогенным и провоспалительным эффектами. ФНО- α считается одним из ключевых цитокинов в прогрессировании стадий НАЖБП от простого стеатоза печени до НАСГ [97; 131; 184; 207]. Другим немаловажным цитокином в развитии и поддержании системного воспаления у больных НАЖБП является ИЛ-6, его уровень значительно увеличен у пациентов с НАЖБП. Кроме того, высокие значения ИЛ-6 в сыворотке крови и печени наблюдается у пациентов с НАСГ, у которых гистологически помимо процессов воспаления имеет место фиброз печени [130; 151; 174].

Генетические маркеры прогрессирования НАЖБП. Немаловажную роль в патогенезе НАЖБП отводят генетическому полиморфизму генов, участвующих в регуляции метаболизма липидов и углеводов. В целом, литературные данные свидетельствуют о том, что к настоящему времени известно более 150 генов-кандидатов, участвующих в развитии НАСГ. Наиболее изученными являются, например, рибонуклеотид микроРНК-10b (miRNA-10b), регулирующий дифференцировку адипоцитов, метаболизм липидов и глюкозоопосредованную секрецию инсулина. В 2008 году S. Romeo et al. сообщили о полиморфизме другого гена – PNPLA3/148M (Patatin-like Phospholipase Domain-containing 3 – пататин-подобный домен, содержащий фосфолипазу 3), являющегося независимым генетическим предиктором прогрессирующего течения НАЖБП, формирования цирроза печени и трансформации в гепатоцеллюлярную карциному независимо от внешних факторов (ожирения, употребления алкоголя) [4; 106; 167; 204; 255]. Активно обсуждается роль полиморфизма генов, ответственных за активацию PPAR- α , из семейства рецепторов ядерных гормонов. PPAR- α активируют гены ферментов окисления СЖК и подавляют их транспорт в гепатоциты. Блокада этих рецепторов, вероятнее всего, и служит непосредственной причиной развития стеатоза [79; 106]. Предметом исследования в механизмах формирования системного воспаления и некрвоспалительной реакции печени при развитии НАСГ является также полиморфизм генов трансмембранного Toll-подобного рецептора 4 (TLR-4), который регулирует активацию ядерного фактора κB (NF- κB), определяющего в конечном итоге активность воспаления, выраженность апоптоза и фиброгенеза [63; 99; 106; 255].

Таким образом, полиморфизм основных генов-кандидатов обуславливает нарушение процессов накопления жирных кислот в гепатоцитах, их окисления, пролонгированию оксидативного стресса и активации факторов воспаления и фиброгенеза. Прикладное значение выявленных генетических aberrаций нуждается в исследовании и требует

достаточно большого временного периода для подтверждения их наследования.

Кишечная микробиота и НАЖБП. Одной из возможных причин, способствующих развитию воспалительного компонента при НАСГ, является эндотоксемия, связанная с нарушением качественного и количественного состава кишечной микрофлоры или синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке [3; 19]. Влияние нарушения кишечной микробиоты на морфофункциональное состояние печени многообразно. Одним из механизмов такого воздействия является эндотоксинообразование [51]. Предполагается, что с развитием СИБР происходит увеличение доли потенциально патогенных бактерий, синтезирующих в большом количестве эндотоксины. Последние, проникая через слизистую оболочку кишечника, попадают с портальным кровотоком в печень, воздействуя на клетки Купфера, клетки Ито, а также непосредственно на гепатоциты, приводя к дезорганизации их работы и потенцируя негативное действие других токсинов [202].

Другой механизм развития НАЖБП ассоциирован с нарушением холестеринового обмена [45; 67; 262]. Микробиота кишечника играет исключительно важную роль в холестериновом обмене, участвуя в процессах поступления экзогенного холестерина и влияя на биотрансформацию производных холестерина, а также на энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот. При СИБР тонкого кишечника происходит усиленная деконъюгация связанных желчных кислот, образуются их токсичные соли, которые нарушают микроциркуляцию в стенке кишки, способствуя увеличению всасывания и поступления в печень желчных кислот [29; 44; 107; 175]. В результате выключается естественный механизм фекальной экскреции желчных кислот, соответственно холестерин остается в плазме крови и/или в гепатоцитах, усугубляя дислипидемию, атеросклероз и/или стеатоз печени. В то же время нарушенная энтерогепатическая циркуляция желчных кислот приводит к их дефициту в кишечнике: в тонком кишечнике

нарушается процесс всасывания поступающих с пищей веществ из-за снижения активности внутрипросветных и пристеночных ферментов, то есть развивается синдром мальабсорбции. В толстой кишке на фоне дисбиоза (в том числе связанного с уменьшением поступления желчных кислот, обладающих бактерицидными свойствами) снижается синтез летучих жирных кислот, необходимых для водно-электролитного, кислотно-щелочного и энергетического баланса и замыкается «порочный круг»: СИБР приводит к дезорганизации энтерогепатической циркуляции желчных кислот, что снижает синтез желчных кислот, поддерживая [38; 45].

Исследования последних лет показали, что нарушение микробного сообщества кишечника может провоцировать и усугублять течение ожирения, которое лежит в основе развития НАСГ. Обсуждается связь ожирения с определенной микробиотой, которая в состоянии извлечь больше энергии из привычного рациона, и склонность к ожирению может быть детерминирована составом кишечной флоры [2; 46; 106].

Исходя из изложенного, механизмы влияния дисбиоза кишечника на печень можно представить следующим образом: эндотоксины микроорганизмов повреждают мембраны клеток, нарушают процессы ионного транспорта, индуцируют образование свободных радикалов, играющих ключевую роль в формировании стеатогепатита. В ответ на действие эндотоксинов вырабатываются провоспалительные цитокины и другие медиаторы воспаления, в том числе и оксид азота – главный патогенетический фактор эндотелиальной дисфункции. В результате высокой концентрации эндотоксинов бактерий и цитокинов, синтезированных клетками ретикулоэндотелиальной системы печени, происходят морфофункциональные изменения в этом органе, в гепатоцитах активируется синтез протеаз различной специфичности, при этом снижается объем желчи и количества продуцируемых и циркулирующих желчных кислот в кишечнике. Это, в свою очередь, создает благоприятные условия для размножения грамотрицательных микроорганизмов, усугубляет

эндотоксемию, способствующую угнетению клеток ретикулоэндотелиальной системы и антиоксидантной защиты. Таким образом, кишечная микрофлора и СИБР могут определять реализацию ключевого механизма развития НАСГ – оксидативного стресса, постепенно усугубляя его течение. Существование связи между высокими дозами бактериального эндотоксина, воспалением, повреждением печени и дальнейшим фиброгенезом на сегодняшний день доказано и экспериментально [3; 45; 202].

Ренин-ангиотензиновая система и НАЖБП. Ренин-ангиотензиновая система (РАС) служит ключевым регулятором сосудистого тонуса, гомеостаза натрия и воды, а также ответа организма на повреждение тканей. Основным действующим компонентом РАС считается ангиотензин-II (АТ-II), который вместе с ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ) представляет собой «классическую» ось регуляции РАС. Представления о РАС как об исключительно циркуляторной системе в последние годы несколько изменились. Доказано существование автономной внутриорганной или тканевой РАС в различных органах, в частности в сердце, почках, печени, поджелудочной железе [27; 52; 129]. Секретируемые в этих органах фрагменты ангиотензина оказывают различные эффекты и участвуют в регуляции роста, пролиферации, апоптоза клеток, образования активных форм кислорода, воспаления и фиброгенеза. Кроме того, было показано, что широко используемые в настоящее время препараты, воздействующие на РААС посредством ингибирования АПФ или блокирования ангиотензиновых рецепторов, могут вмешиваться в процессы фиброза как в сердце, так и в печени. В печени в условиях жирового гепатоза и ИР именно под воздействием АТ-II происходит активация звездчатых клеток, сокращение миофибробластов, их пролиферации и высвобождение провоспалительных цитокинов, а также накопление внеклеточного матрикса [39; 162]. В печени экспрессируются два типа рецепторов к АТ-II – рецепторы АТ 1-го и 2-го типов. Стимуляция рецепторов АТ-II 1-го типа запускает процесс гипертрофии, накопления белков внеклеточного матрикса и фиброза;

напротив, стимуляция рецепторов АТ-II 2-го типа ингибирует процесс пролиферации. В гепатоцитах рецепторы АТ 1-го типа преобладают, и считается, что именно они играют решающую роль в фиброгенезе при воздействии АТ-II. В исследовании на мышях с делецией генов было показано, что у мышей с недостаточностью рецепторов АТ 1-го типа менее выражена инфильтрация клетками воспаления и степень прогрессирования фиброза печени [9], тогда как у мышей с недостаточностью рецепторов АТ 2-го типа наблюдается развитие значительно более выраженного фиброза [128; 147].

НАЖБП и метаболический синдром. Традиционно считается, что НАЖБП – это проблема гастроэнтерологии. И действительно, жировая дистрофия может трансформироваться в НАСГ, который в свою очередь, сменяется фиброзом, циррозом печени и, наконец, гепатоцеллюлярной карциномой. Но, как утверждает Академик В. Т. Ивашкин, «... у пациентов с НАЖБП мало шансов дожить до своей гепатоцеллюлярной карциномы» [32]. Умирают эти пациенты от инсульта, инфаркта или жизнеугрожающих нарушений ритма. Поэтому жировую дистрофию печени можно рассматривать как независимый предиктор ССЗ [32; 85; 163]. НАЖБП сопутствует не только абдоминальное ожирение, но и утолщение слоя эпикардальной жировой ткани. По данным G. Perseghin et al. (2007) толщина этого слоя более 5 мм ассоциируется с ИР и ростом риска сердечно-сосудистых катастроф [218]. Все это позволяет рассматривать НАЖБП как кардиологическую и общетерапевтическую проблему.

В настоящее время появились убедительные доказательства, что НАЖБП является составляющей МС, представляющего собой комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обмена, а также механизмов регуляции АД и функции эндотелия сосудов [61; 84; 86; 145]. Пациенты с МС имеют максимальный риск развития НАЖБП и, как следствие, НАСГ, который при МС выявляется в 37,5% случаев [55; 81]. У пациентов с СД 2-го типа и ожирением НАЖБП встречается от 70 до 100 %

случаев, у данной группы больных стеатогепатит встречается в 50 % случаев, а у каждого шестого в сочетании с СД 2-го типа выявлен цирроз печени [97; 254; 268]. В основе этих процессов лежит ИР, в развитии которой также имеет значение генетическая составляющая и особенности образа жизни пациента. По данным современной литературы отмечено, что каждый из компонентов МС сопровождается вторичным метаболическим поражением печени, преимущественно по типу НАЖБП [87; 183; 210]. Примерно 90% пациентов с НАЖБП имеют, по крайней мере, один из компонентов МС, и примерно в 33% регистрируется полный МС [64]. Распространенность метаболических нарушений, таких как СД и АГ, увеличены в 15 раз у больных с НАСГ по сравнению с жировой дистрофией печени, независимо от возраста или массы тела. Установлено, что наличие НАЖБП прогнозирует развитие СД 2-го типа и наоборот, и каждое условие может служить фактором прогрессии друг для друга [213].

Результаты исследований позволили выделить так называемые предикторы, позволяющие предположить высокий риск прогрессирования НАЖБП с формированием фиброза [91; 205]. К ним относят возраст старше 45 лет, женский пол, СД 2-го типа, индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – Модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности) более 5, ИМТ более 28 кг/м², увеличение активности АЛТ в 2 и более раза, уровень ТГ более 1,7 ммоль/л, наличие артериальной гипертензии. Наличие более 2-х критериев свидетельствует о высоком риске развития фиброза печени.

Анализ проблемы и ряд проведенных исследований позволили рассматривать печень как ключевое звено таких патологических процессов как ИР, гипергликемия и дислипидемия. Именно печень претендует на роль регулятора углеводного и липидного обменов. Вовлекаясь в патологический процесс, печень становится не только органом-мишенью, но и сама усиливает метаболические нарушения при ИР. Было показано, что в печени при жировом гепатозе нарушаются распад инсулина и утилизация глюкозы,

создаются условия для синтеза атерогенных фракций холестерина и ТГ, что способствует развитию нарушений углеводного и липидного обменов, раннему появлению атеросклероза и связанных с ним ССЗ [80; 96; 99; 245]. Таким образом, современное клиническое значение НАЖБП определяется ее ролью раннего маркера глубоких нарушений липидного и углеводного обмена, развивающихся у больных с морбидным ожирением, МС и СД 2-го типа. Анализ глобальных тенденций в эпидемиологии социально значимых заболеваний в конце первого десятилетия миллениума привел к ожидаемому, но очень неутешительному выводу: в первой половине XXI века заболевания сердца и сосудов останутся причиной более 50% летальных исходов. Более того, заболеваемость и смертность от кардиоваскулярной патологии будут возрастать пропорционально увеличению распространенности ожирения и его последствий – раннего атеросклероза и СД 2-го типа. Дальнейшего изучения требует синергетический подход метаболических факторов риска НАЖБП с установлением причинно-следственных связей между ними.

1.2. Патогенетические ассоциации неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний

По данным литературы, пациенты с диагностированной НАЖБП имеют более высокую распространенность кардиоваскулярных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, нарушения ритма, инсульты, критические стенозы магистральных артерий. При наличии НАЖБП риск развития ССЗ выше более чем в 4 раза. В группе пациентов с НАЖБП отмечается более высокая общая и сердечно-сосудистая смертность [161; 259]. С. Soderberg et al. (2010) отметили, что НАСГ ассоциируется с более высокой общей и сердечно-сосудистой смертностью пациентов, наблюдаемых в течение 28 лет [240]. Анализ механизмов формирования сердечно-сосудистых осложнений у

пациентов с НАЖБП является важным с точки зрения их ранних выявлений и своевременной коррекции.

По данным исследования DIREG 2 наиболее частыми кардиометаболическими нарушениями, ассоциированными с НАЖБП, являются дислипидемия (75,9% пациентов), АГ (69,9%) и гиперхолестеринемия (68,8%), что указывает на их тесную патогенетическую связь [24]. Доказано при этом, что у пациентов с НАЖБП наряду с большей распространенностью традиционных факторов риска развития ССЗ (ожирение, СД, МС и др.) встречаются «новые» (или «замещающие») факторы риска, такие как увеличение толщины перикардального жира, эндотелиальная дисфункция, утолщение комплекса интима-медиа, повышение в крови уровня С-реактивного белка (СРБ). По современным представлениям данные факторы риска ассоциированы с риском развития ССЗ не меньше, а в некоторых случаях даже больше, чем «традиционные». Следовательно, НАЖБП служит предиктором ССЗ независимо от других факторов риска.

Существует взаимосвязь между АГ и стеатозом печени. По данным А. López-Suárez et al. (2011) при наличии НАЖБП в общей популяции чаще выявляется АГ – 49,5% против 38,5% без НАЖБП [197]. По исследовании О. М. Драпкиной и соавт. (2010) у пациентов с НАЖБП и МС определены особенности клинического течения АГ: систоло-диастолическая АГ в дневные часы, систолическая АГ в ночные часы, повышение индексов гипертонической нагрузки в дневные и ночные часы по систолическому и диастолическому АД, дополнительное повышение пульсового АД, нарушение суточного профиля АД с недостаточным снижением систолического АД в ночные часы не только у больных со стеатозом печени и АГ, но и у больных НАЖБП без АГ [21].

Известно, что эпикардальный жир, который служит постоянным депо висцерального жира сердца, связан с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений. Толщина эпикардального жира тесно коррелирует

с толщиной висцерального жира, атеросклерозом сонных и коронарных артерий, параметрами жесткости сосудов, и является независимым фактором риска ССЗ. Показано, что толщина эпикардального жира у пациентов с тяжелым стеатозом выше, чем у пациентов с умеренным стеатозом [25; 47; 203].

Одним из механизмов увеличения риска ССЗ при НАЖБП считается усиление тромбообразования [26]. При НАЖБП повышается риск тромбообразования за счет повышения пула провоспалительных цитокинов, проатерогенной дислипидемии, гиперкоагуляции и гипофибринолиза.

При анализе гендерных особенностей выяснилось, что корреляция между НАЖБП и ССЗ сильнее у женщин – риск развития кардиоваскулярной патологии у женщин при наличии НАЖБП возрастал в 7,32, а у мужчин – в 3,56 раза [116].

Имеются сведения, что наличие у пациентов НАЖБП независимо коррелирует с нарушением диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), что было показано на пациентах с НАЖБП без ожирения, АГ, СД 2-го типа, у которых были выявлены нарушение геометрии ЛЖ и признаки его диастолической дисфункции (ДД) [25; 203; 146; 212]. Кроме того, доказано, что у пациентов со стеатогепатозом отмечается наличие стеатоза миокарда, который является предиктором дисфункции ЛЖ.

Риск развития ССЗ при НАЖБП отличается в зависимости от уровня системного воспаления, которое является известным медиатором и биомаркером неблагоприятных исходов у пациентов [15]. Лица с НАЖБП и более высокими уровнями СРБ имеют самый высокий риск формирования ССЗ, что позволяет предположить, что одновременное существование НАЖБП и системного воспаления значительно увеличивает риск развития ССЗ [162; 212].

Доказано, что для развития атеросклероза необходимы два основных условия: нарушения в обмене липидов и нарушения со стороны интимы сосудов. Первое условие при НАЖБП проявляется в виде повышения

холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижения ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), гипертриглицеридемии. Повреждение интимы артерий при болезнях печени опосредованы окисленными липидами ХС ЛПНП, повышением концентрации СРБ, повышением липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А₂, гипергликемией, ИР, повышением уровня гомоцистеина, увеличением содержания фибриногена, дефицитом оксида азота (NO).

Помимо этих факторов большое внимание уделяется повышенной жесткости артерий при НАЖБП. НАЖБП позиционируется как индикатор повышенной артериальной жесткости. Артериальная жесткость независимо от классических сердечно-сосудистых факторов риска ассоциирована с НАЖБП [24]. У больных с НАЖБП нарушаются эластические свойства и податливость аорты. Наличие и выраженность НАЖБП ассоциированы с увеличением артериальной жесткости даже у лиц без АГ и СД [25]. В исследовании «Cardio-GOOSE» оценивалась артериальная жесткость на основании измерения каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны и наличие субклинического атеросклероза по толщине комплекса интима-медиа (КИМ). Была отмечена более высокая жесткость сосудистой стенки у пациентов при наличии НАЖБП [229].

Большое количество крупных популяционных исследований, использующих показатели гиперферментемии в качестве суррогатных маркеров НАЖБП, отметили высокий риск кардиоваскулярной смертности, ассоциированный с повышением уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), которая рассматривается в настоящее время не только как маркер НАЖБП, но и независимый, долгосрочный предиктор сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин [86; 94; 162; 190]. В работе К. С. Sung et al. (2008), включающей более 30 000 пациентов с НАЖБП, было показано увеличение 10-летнего риска сердечно-сосудистых событий ≥ 10 % (по Фрамингемской шкале) в 5,3 раза у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и повышенным уровнем аланиновой аминотрансферазы

[242]. В некоторых работах отмечено, что появление ультразвуковых признаков НАЖБП, еще не сопровождающихся гиперферментемией, значительно повышает риск сердечно-сосудистых событий [47].

В настоящее время накоплены данные о наличии определенных гепатокардиальных связей, характеризующихся изменением геометрии сердца, структурно-функциональных параметров сердца, а также ДД у пациентов с НАЖБП [146; 203; 218]. Однако механизмы, лежащие в основе изменений сердечно-сосудистой системы, остаются мало изученными и до конца неясными. Энергетический метаболизм сердечной мышцы представляет собой многоэтапный процесс, который включает образование высокоэнергетического соединения АТФ в митохондриях, внутриклеточный транспорт молекул АТФ и их утилизацию в ходе энергозависимых процессов жизнедеятельности клетки [10; 26; 109]. Основными метаболическими источниками биологического синтеза АТФ являются длинноцепочечные СЖК, а также глюкоза, обеспечивающая нормальное функционирование ферментов дыхательной цепи в митохондриях и регулирующая процессы окислительного фосфорилирования с образованием АТФ [76; 109]. В нормальных физиологических условиях утилизация жирных кислот и углеводов абсолютно сбалансирована и зависит от доступности каждого из этих субстратов. При достаточном поступлении кислорода 60-80% АТФ образуется за счет окисления длинноцепочечных СЖК. Однако, по сравнению с глюкозой жирные кислоты считаются менее рентабельным источником энергии, так как при их окислении на выработку одного и того же количества АТФ требуется примерно на 10% больше кислорода. Вклад СЖК в энергетический метаболизм уменьшается при физической нагрузке, в стрессовой ситуации, при курении, в условиях гипоксии, а также при гипергликемии или гиперинсулинемии. ИР тканей и нарушение транспорта глюкозы сопровождаются митохондриальной дисфункцией и, как следствие, нарушением энергетического метаболизма клеток, в том числе кардиомиоцитов. В таких условиях существенно снижается бета-окисление

СЖК и основным источником АТФ для клетки становится гликолиз [76; 183; 212]. В связи с этим, количественная оценка потребления глюкозы может быть использована для изучения активности этого метаболического пути с целью оценки функционального состояния миокарда. В настоящее время наиболее информативным является метод позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). Попадая в клетку, ^{18}F -ФДГ фосфорилируется под действием гексокиназы до фтордезоксиглюкозо-6-фосфата – соединения, которое не вступает в дальнейшие реакции обмена. Так как клеточные мембраны для него непроницаемы, то проникновение ^{18}F -ФДГ в клетку необратимо. Таким образом, накопление ^{18}F -ФДГ в миокарде пропорционально потреблению глюкозы и может быть использовано для расчета скорости ее утилизации и определения активности гликолиза. В настоящее время ПЭТ широко применяется в различных областях медицины, например, в онкологии для диагностики опухолей разных локализаций, в кардиологии для изучения поражения миокарда и оценки уровня кровоснабжения сердечной мышцы, в неврологии для диагностики болезни Альцгеймера [232; 238]. Метод позволяет объединить КТ и введение короткоживущих изотопов, которые необходимы для определения функциональной активности изучаемой ткани. Основным преимуществом метода является возможность оценки энергетических метаболических нарушений исследуемого органа [10; 109].

Таким образом, данные современной литературы свидетельствуют о том, что НАЖБП является независимым фактором повышенного риска формирования ССЗ, при этом риск смерти от кардиальной патологии может быть выше у пациентов со стеатогепатитом и выраженным фиброзом по сравнению с лицами с начальной стадией заболевания – стеатозом. Риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с НАЖБП зависит не только от традиционных факторов риска ССЗ и компонентов МС. В настоящее время неизвестно, возможно ли предотвратить или замедлить развитие и прогрессирование ССЗ при лечении НАЖБП. Остается

дискуссионным также ее прогностическое значение в стратификации сердечно-сосудистого риска. Тем не менее, имеющиеся данные означают целесообразность проведения пациентам с НАЖБП скрининга на наличие заболевания сердечно-сосудистой системы. И наоборот, наблюдая пациента с ССЗ, нельзя забывать о возможности наличия у него НАЖБП, которая отягощает течение кардиоваскулярной патологии. Не зря подобный «перекрестный» скрининг (у пациентов с НАЖБП на МС и ССЗ, а у пациентов с МС и/или ССЗ на НАЖБП) входит в современные международные рекомендации по диагностике и лечению НАЖБП [152; 160]. Поэтому немедикаментозная и медикаментозная терапия пациентов с НАЖБП, особенно на этапе стеатоза, является крайне значимой в плане снижения у них риска формирования и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

1.3. Клиническое значение неалкогольной жировой болезни печени: вопросы диагностики и ведения пациентов

Несмотря на кажущуюся простоту диагностики НАЖБП верификация этой нозологии в клинической практике вызывает определенные сложности [41; 68; 119]. НАЖБП устанавливается как диагноз исключения при отсутствии у пациентов других этиологических факторов поражения печени [74; 121]. Чаще всего заболевание диагностируется в возрасте 40–60 лет, преимущественно у женщин, хотя имеются сообщения об обнаружении НАЖБП у детей и лиц молодого возраста.

Клиническая картина НАЖБП. Как правило, для НАЖБП характерно бессимптомное течение. Нередко подозрение на НАЖБП появляется при случайном проведении ультразвукового исследования печени или биохимического анализа крови. Жалобы, предъявляемые пациентами неспецифичны. Часть больных отмечают повышенную утомляемость, неопределенную боль или ощущение тяжести в правом подреберье. При

объективном осмотре у 50-75% больных НАЖБП может выявляться гепатомегалия, а у 25% пациентов и спленомегалия. У большинства больных может быть отмечена избыточная масса тела или ожирение. Печеночные знаки в виде телеангиоэктазий встречаются редко. Появление кожного зуда, анорексии, диспепсического синдрома, наряду с развитием желтухи и симптомокомплекса портальной гипертензии, свидетельствуют о далеко зашедшей стадии НАЖБП.

Особенности лабораторной диагностики НАЖБП. Наиболее характерным лабораторным проявлением неалкогольной жировой болезни печени служит незначительное или умеренное повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) сыворотки крови в среднем в 3-4 раза. В большинстве случаев активность АЛТ выше уровня АСТ, однако обнаруженный у больного более высокий уровень АСТ нередко может свидетельствовать о наличии выраженного фиброза в печени или наличии фонового употребления алкоголя. Убедительных данных о том, что активность аминотрансфераз коррелирует со степенью поражения печени в настоящее время нет, их уровень может оставаться нормальным даже у пациентов с тяжелым течением НАЖБП.

У ряда больных отмечаются признаки холестаза. Как правило, активность щелочной фосфатазы (ЩФ) у пациентов с НАЖБП повышена незначительно, до 2-х норм. Увеличение этого показателя более 2 норм может косвенно свидетельствовать о наличии другого заболевания печени. Повышение активности ГГТП чаще также незначительное и отмечается менее, чем у половины больных. Следует учитывать, что его повышение может свидетельствовать об алкогольной или лекарственной болезни печени, заболеваниях сердца и других состояниях.

При оценке нарушений липидного обмена обращают внимание на повышение триглицеридов сыворотки крови, отмечающееся по разным данным у 20-92% пациентов с НАЖБП. Нарушения углеводного обмена могут проявляться нарушенной толерантностью к глюкозе (у 30-50%

пациентов), а также повышением уровня инсулина крови, как правило, свидетельствующем о наличии ИР. Для оценки ИР в клинической практике наиболее простым и удобным является индекс НОМА-IR, рассчитываемый по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$. Уровень НОМА-IR у здоровых лиц составляет менее 2. Чем выше индекс, тем ниже чувствительность периферических тканей к инсулину.

Особенности инструментальной диагностики НАЖБП. УЗИ печени позволяет верифицировать наличие гепатомегалии, косвенно оценить степень выраженности стеатоза печени, а также выявить признаки формирования портальной гипертензии. Выделяют 4 основных ультразвуковых признаков НАЖБП: диффузная гиперэхогенность печени («яркая» печень); дистальное затухание эхо-сигнала; увеличение эхогенности паренхимы печени по сравнению с почками; стертость (нечеткость) сосудистого рисунка. К преимуществам метода относится его доступность и относительно низкая стоимость. Недостатки УЗИ заключаются в том, что чувствительность и специфичность метода варьируют в зависимости от степени стеатоза и колеблются от 60 до 90 и от 90 до 97% соответственно; информативность метода снижена у больных с ожирением; метод не позволяет оценить степень отложения жира в печени и провести дифференциальную диагностику между стеатозом и стеатогепатитом [71].

К дополнительным методам исследования при НАЖБП относят КТ печени, МРТ печени, биопсию печени.

КТ печени направлена на косвенную оценку степени стеатоза. Основными признаками НАЖБП при проведении КТ являются следующие параметры: снижение рентгенологической плотности печени на 3–5 HU (норма 50–75 HU); рентгенологическая плотность печени меньше рентгенологической плотности селезенки; более высокая плотность внутрипеченочных сосудов, воротной и нижней полой вен по сравнению с плотностью печеночной ткани; пересечение нормальными кровеносными

сосудами печени зон пониженной рентгеноконтрастности (характерно для очаговой жировой дистрофии). В целом КТ менее информативна, чем УЗИ при диффузных поражениях печени, однако является методом выбора при очаговых заболеваниях.

МРТ печени с использованием фазового контраста позволяет оценить количественное содержание жировой ткани. Очаги снижения интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях могут свидетельствовать о локальном накоплении жира в печени. Преимуществами современной высокопольной МРТ по сравнению с другими методами визуализации является высокая тканевая контрастность изображения за счет выгодного соотношения сигнал-шум, возможность получения целостного изображения органа в любой проекции, а также большие ресурсы программного обеспечения, используемые для дифференциальной диагностики. Для МРТ характерна высокая корреляция с результатами гистологического исследования, чувствительность и специфичность метода при этом составляет 100% и 92% соответственно. Широкое применение метода в клинической практике ограничено его высокой стоимостью, невозможностью применения у больных с клаустрофобией, различными металлическими конструкциями (кардиостимуляторы, клипсы после операций и т.д.) и снижением его диагностической значимости при «перегрузке» печени железом.

В целом все визуализационные методы диагностики НАЖБП, несмотря на их достаточно высокую информативность, не позволяют оценить наличие признаков стеатогепатита, степень его активности и стадию фиброзных изменений в печени. Поэтому морфологическое исследование ткани печени считается «золотым стандартом» в диагностике НАЖБП.

Пункционная биопсия печени. Значение этого метода диагностики в клинической практике неоднозначно. С одной стороны, только биопсия печени позволяет провести дифференциальный диагноз между стеатозом и стеатогепатитом, оценить стадию фиброза, исключить другие причины

поражения печени [173; 233]. Однако отсутствие информированности врачей о ее целесообразности, а пациентов о безопасности метода сдерживают активное внедрение пункционной биопсии в практику. Помимо этого, до сих пор активно обсуждаются морфологические критерии НАЖБП.

В большинстве случаев при морфологическом исследовании выявляются следующие признаки:

1) Жировая дистрофия (крупнокапельный, мелкокапельный, смешанный стеатоз) в основном – в зоне 3, т.е. центролобулярно. Крупнокапельный стеатоз характеризуется наличием крупных одиночных липидных капель в цитоплазме гепатоцитов со смещением ядра к периферии клетки. При мелкокапельном стеатозе в гепатоцитах выявляется множество мелких липидных капель, ядро располагается в центре клетки. Микровезикулярный стеатоз ассоциирован с повреждением митохондрий, поэтому при нем уменьшается количество митохондриальной ДНК в гепатоцитах. Стеатоз смешанного типа следует классифицировать как мелкокапельный, так как последний прогностически более неблагоприятен.

2) Центролобулярная (реже поральная и перипортальная) воспалительная инфильтрация нейтрофилами, лимфоцитами, гистиоцитами.

3) Фиброз (перигепатоцеллюлярный, перисинусоидальный, перивенулярный) различной степени выраженности.

4) Тельца Маллори.

В практике патоморфологов широко используется классификация, которая подразделяет НАЖБП в зависимости от степени стеатоза, степени стеатогепатита и стадии фиброза [42; 43; 111].

Широкое внедрение биопсии печени в клиническую практику ограничивается наличием нескольких проблем: отсутствие нормативных документов, регламентирующих проведение манипуляции; нехватка квалифицированных морфологов, способных объективно описать и дать количественную оценку морфологическим признакам; инвазивный характер процедуры и потенциальный риск развития осложнений, которые напрямую

связаны с опытом врача, выполняющего биопсию печени. Страх пациентов перед проведением биопсии, возможность болевых ощущений в месте прокола и побочные эффекты на анестезию заставляют до 1/3 больных отказываться от выполнения биопсии, что приводит к замедлению принятия решения о начале противовирусной терапии и продлению сроков госпитализации.

Фиброэластометрия печени. Современный этап развития гепатологии характеризуется постепенным отходом от традиционно принятого и служившего в течение веков основного пути накопления врачебных знаний – морфологического метода исследования ткани печени. В последние годы активно ведутся разработки неинвазивных методов диагностики фиброза [235; 259]. Эластометрия (ЭМ) печени позволяет оценить наличие фиброза печени, генерируя вибрационные импульсы, и путем компьютерного анализа судить об изменении ее эластических свойств и темпов прогрессирования процесса [95]. Теоретической предпосылкой для разработки ЭМ послужил клинический опыт расшифровки уплотнения печени при пальпации в пользу ее выраженного фиброза или цирроза [41; 91; 256]. Преимуществами методики являются её неинвазивность, отсутствие побочных эффектов и осложнений, немедленный результат, получаемый сразу после окончания исследования, возможность использовать аппарат для мониторинга проводимой терапии и оценки ее эффективности. Недостатки метода заключаются в отсутствии возможности оценки выраженности некрвоспалительного процесса, низкой информативности у пациентов с избытком подкожного жирового слоя, возможном искажении значения результатов у пациентов в стадии биохимической ремиссии, с острым воспалением и с острым гепатитом.

Данные исследования показывают, необходимость тщательной диагностики НАЖБП с исключением всех возможных причин жирового перерождения печени. Диагноз НАЖБП – это диагноз исключения, устанавливается при отсутствии у пациентов других этиологических

факторов поражения печени. При диагностике НАЖБП в первую очередь следует исключить пациентов с избыточным потреблением алкоголя. Количество принимаемого алкоголя и стиль его употребления необходимо систематизировано изучать в клинической практике врача любого профиля, в частности у пациентов с заболеваниями печени. В международном сообществе принято выражать количество алкоголя в граммах, рассчитывая его по количеству принятых стандартных доз – СД («standart drink» в англоязычной литературе). Одна СД равна 10 г этанола, что соответствует 30 мл крепких напитков (водка, коньяк и т.п.), 250 мл 5%-го пива, 100 мл 12%-го вина. Гепатотоксичные дозы алкоголя: для мужчин 40-80 г/сут в пересчете на чистый этанол, что составляет 100–200 мл водки (крепость 40 об%), 400–800 мл сухого вина (крепость 10%), 800–1600 мл пива (крепость 5 об%); для женщин более 20 г этанола в сутки. Сбор алкогольного анамнеза (скрининг) должен быть стандартизован. Для этого существуют валидизированные опросники, «золотым стандартом» среди которых остается вопросник AUDIT (Alcohol Use Disorders Inventory Test), разработанный ВОЗ в 1982 году, который демонстрирует высокую чувствительность и специфичность в разных странах. Вопросник AUDIT включает 10 вопросов, которые можно условно разделить на секции: вопросы № 1–3 дают возможность получить от пациента информацию о количестве принимаемого алкоголя, вопросы № 4–6 направлены на выявление зависимости, вопросы № 7–10 позволяют получить информацию о проблемах, которые ассоциированы с приемом алкоголя. Каждый пункт оценивают путем выбора варианта ответа пациентом с последующим подсчетом баллов. В зависимости от количества набранных баллов производят интерпретацию теста (Приложение 1).

Ведение пациентов с НАЖБП. НАЖБП стала ведущей причиной хронической болезни печени и основной проблемой здравоохранения в силу роста печеночной и внепеченочной смертности. На фоне большого числа неоднозначных рекомендаций по диагностике и лечению данного заболевания у практических врачей возникает множество вопросов, так как к

ведению таких больных необходимо применять мультидисциплинарный подход с целью максимального влияния на все модифицируемые факторы [22; 156; 120; 202]. Информированность врачей о НАЖБП остается недостаточной. Так, в исследовании С. М. Leung et al. показано, что 83% врачей никогда не встречали термин НАЖБП, среди тех, кто слышал о НАЖБП, 42% понятия не имели о распространенности, 47% врачей ничего не знали о клинических проявлениях, 78% считали, что анализ крови может помочь в верификации диагноза, около 50% знали ассоциированные факторы риска и 81% врачей воспринимали свои знания о НАЖБП как недостаточные [88; 275]. Результаты другого исследования – Р. Blais et al. показали, что 75% врачей недооценивают распространенность НАЖБП в общей популяции, 57% считают, что употребление алкоголя тесно связано с НАЖБП и 71% специалистов не направляют пациентов с подозрением на НАЖБП к гепатологу [143]. Аналогичных данных по РФ в доступной литературе практически не встречается. Однако данные Д. И. Трухан свидетельствуют, что ведение пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза часто сводится к пассивному наблюдению за больными [108; 113]. Следует учитывать, что строгие клинические рекомендации по стратегическим подходам к лечению пациентов с НАЖБП остаются неоднозначными до настоящего времени. Отметим также, что в настоящее время не существует лекарственной терапии НАЖБП, основанной на принципах доказательной медицины [231].

Диетотерапия и модификация образа жизни. В 2018 году ведущими экспертами Американской ассоциации по изучению болезней печени, Американского колледжа гастроэнтерологии и Американской гастроэнтерологической ассоциации было опубликовано практическое руководство «Диагностика и ведение неалкогольной жировой болезни печени», в котором указано, что снижение массы тела, достигнутое благодаря только гипокалорийной диете или комбинации диеты с увеличением физической активности, приводит к уменьшению выраженности стеатоза печени [153; 258; 275]. Действительно, в настоящее

время мероприятия, направленные на снижение массы тела: изменение образа жизни, уменьшения калорийности питания, увеличение двигательной активности, являются первичными и общепризнанными. В ряде исследований показано, что для уменьшения выраженности стеатоза необходимо снижение массы тела на 3-5%, в то время как для ослабления признаков некроза и воспаления (стеатогепатита) требуется снижение массы тела не менее чем на 10% [2; 9; 22]. При этом считается недопустимым применение оздоровительного голодания, поскольку при этом жировой гепатоз трансформируется в стеатогепатит с активацией фиброза [50; 58]. Не оправдали себя и краткосрочные медикаментозные и немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение веса.

Накопленные данные демонстрируют положительное влияние на течение НАЖБП изменения образа жизни пациентов. Показано, что регулярные физические упражнения в течение как минимум 200 минут в неделю способствуют значительному улучшению уровня ферментов печени, глюкозы в крови, снижению резистентности тканей к инсулину, а также снижению уровня холестерина и ТГ в плазме крови. Физические упражнения повышают содержание кислорода в миоцитах и утилизации жирных кислот путем окисления, что приводит к снижению их аккумуляции и повышению чувствительности клеток к инсулину [178]. Кроме того, физическая активность оказывает противовоспалительное действие и снижает уровень цитокинов [2; 17].

Пациентам с НАЖБП показаны умеренные аэробные нагрузки длительностью 150–200 минут в неделю (ходьба в среднем темпе, плавание, езда на велосипеде). Регулярная физическая активность позволяет добиться редукции висцерального ожирения, уменьшения уровня триглицеридов и концентрации свободных жирных кислот в плазме крови, а также уменьшения инсулинорезистентности [178; 248]. Помимо аэробных, силовые тренировки также успешно позволяют добиться регресса массы тела и улучшения гистологической картины печени [249].

Наилучший эффект при терапии НАЖБП достигается при комбинировании гипокалорийной диеты с физическими упражнениями. Согласно результатам небольшого рандомизированного исследования, включившего в себя 31 пациента с НАСГ, при соблюдении в течение 4 недель гипокалорийной диеты, систематических аэробных физических упражнениях (тренировки 3 раза в неделю, длительностью 45–60 минут каждая) у пациентов через год было выявлено значительное улучшение гистологической картины, а также снижение степени висцерального ожирения (на 12%), уменьшение уровня триглицеридов в печени (на 21%) и свободных жирных кислот в плазме крови [172; 258].

Актуальность включения в диетотерапию пациентов с НАЖБП омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) остается дискуссионной. На сегодняшний день еще не проведено проспективных работ в этом направлении, однако метаанализ 9 ретроспективных исследований (335 пациентов) показал, что добавление в рацион омега-3 ПНЖК способствует регрессии стеатоза печени, хотя гистологически подтвержденных данных к настоящему моменту получено не было [169]. Тем не менее, было продемонстрировано, что включение омега-3 ПНЖК в рацион приводит к снижению общей смертности, в том числе и от неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [60; 87]. Таким образом, в условиях отсутствия идеальной терапии включение в рацион омега-3 ПНЖК представляется значимым в рамках диетотерапии пациентов с НАЖБП.

Фармакотерапия. В настоящее время ни один из исследованных при НАЖБП лекарственных препаратов не показал достаточной эффективности и/или безопасности, что объясняет отсутствие каких-либо лекарственных средств в международных рекомендациях. Применяемые на сегодняшний день препараты в рамках терапии НАЖБП чаще всего назначаются с целью снижения массы тела, редукции ИР и уменьшения степени повреждения печени.

Согласно рекомендациям Европейских ассоциаций по изучению заболеваний печени фармакотерапия должна назначаться пациентам с НАСГ, особенно лицам с выраженным фиброзом печени (\geq F2). Пациентам с менее выраженной формой НАЖБП, однако с наличием маркеров, способствующих прогрессии заболевания (СД 2-го типа, МС, устойчивое повышение АЛТ), также может потребоваться назначение фармакотерапии [2; 69; 160].

Препараты, снижающие массу тела. В настоящее время наиболее изученным препаратом для снижения массы тела у пациентов с НАЖБП является орлистат. Препарат ингибирует желудочную и панкреатическую липазы, что способствует уменьшению всасывания жиров в тонкой кишке примерно на 30%. Показанием к его применению является ИМТ не менее 30 кг/м², отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний. Пилотные исследования на когорте пациентов с НАЖБП продемонстрировали обнадеживающие результаты, однако крупные исследования орлистата показали сопоставимую эффективность препарата с плацебо в рамках снижения массы тела [116; 252]. Эффективность других препаратов, направленных на снижение массы тела, в популяции пациентов с НАЖБП еще недостаточно исследована [137].

Препараты с антиоксидантной активностью. Одним из звеньев патогенеза НАЖБП является оксидативный стресс и ПОЛ. В связи с этим логичным представляется назначение пациентам препаратов с антиоксидантной активностью. Наиболее изученными в рамках терапии НАЖБП являются витамины Е и С.

Однако проведенные к настоящему времени исследования в этом направлении продемонстрировали достаточно гетерогенные результаты. Показано, что у больных с гистологически верифицированным НАСГ, не имеющих СД, длительная терапия витамином Е в дозе 800 мг/сутки оказывает выраженное антиоксидантное действие и приводит как к гистологическому, так и клинико-лабораторному улучшению. При этом витамин Е не рекомендован для лечения НАСГ у пациентов с СД,

стеатогепатитом с исходом в цирроз печени и криптогенным циррозом [57]. Следует также отметить, что длительное применение витамина Е в высоких терапевтических дозах сопряжено с повышением риска развития геморрагического инсульта, рака простаты и общей летальности в популяции [14].

Особое место в клинических рекомендациях по лечению НАСГ занимают препараты омега-3-жирных кислот. Несмотря на отсутствие данных о том, что эти препараты могут улучшить гистологическую картину НАСГ, их назначение, как и терапия витамином Е, при НАЖБП является патогенетически обоснованной фармакотерапией первого ряда [59; 274].

Препараты, направленные на коррекцию ИР. Прямая взаимосвязь между гиперинсулинемией и развитием НАЖБП обуславливает целесообразность использования ряда гипогликемических средств, влияющих на ИР: бигуанидов (метформин) и тиазолидиндионов (пиоглитазон). Все вышеперечисленные классы препаратов в ряде клинических исследований оправдали свое назначение в комплексной терапии НАЖБП. Однако, безусловно, каждая группа лекарственных средств имеет как свои положительные, так и отрицательные стороны.

На настоящий момент метформин является одним из наиболее изученных инсулиносенситайзеров, приводит к снижению массы тела, ингибированию глюконеогенеза и липогенеза в печени, стимуляции β -окисления жирных кислот и улучшению клинико-лабораторного профиля пациентов, а поскольку ИР играет ключевую роль в развитии и прогрессировании НАЖБП, его применение у данной категории пациентов вполне обосновано [93; 98; 105]. В исследованиях показано, что на фоне терапии метформином в сочетании с гипокалорийным питанием в течение 6 месяцев у пациентов с МС и НАЖБП отмечено значимое снижение ИР, печеночных трансаминаз и улучшение метаболических показателей [250]. Дополнительные кардиопротективные эффекты связаны с влиянием метформина на липидный обмен, эндотелиальную функцию, сосудистую

реактивность, систему гемостаза и реологию крови [17]. Однако в целом ряде исследований терапия метформином при НАСГ не сопровождалась гистологическим улучшением, что привело к коррекции его места в клинических рекомендациях. В американском консенсусе по лечению НАЖБП от 2012 года метформин не рекомендован для лечения НАСГ. Напротив, пиоглитазон, несмотря на его потенциальное гепатотоксическое действие, может быть использован для применения у больных НАСГ [153]. Применение тиазолидиндионов ассоциировано с целым спектром метаболических изменений, включая повышение чувствительности жировой, мышечной и печеночной тканей к инсулину, уменьшение уровня ТГ, повышение экспрессии транспортеров глюкозы. Терапия пиоглитазоном у пациентов с НАЖБП в дозе 30–45 мг/сут приводит к регрессу синдрома цитолиза, стеатоза и ИР, а также к нормализации гистологической картины по сравнению с плацебо [116; 250].

Антигипертензивные препараты. Около 70% пациентов с НАЖБП страдают АГ [17; 22; 35]. Предполагается, что фармакологическое влияние на РАС может оказывать благоприятное воздействие на состояние печени у пациентов с НАЖБП. Звездчатые клетки печени (клетки Ито), участвующие в процессе фиброгенеза, обладают РАС для предотвращения апоптоза, поэтому препараты, индуцирующие апоптоз клеток Ито, могут оказывать антифибротический эффект. Блокировка РАС приводит к регрессии процесса фиброгенеза в экспериментальных моделях [12; 17]. Блокаторы рецепторов ангиотензина II – телмисартан и валсартан снижают уровень печеночных трансаминаз и повышают уровень чувствительности тканей к инсулину у пациентов с НАСГ. Кроме того, терапия телмисартаном существенно снижает гистологическую активность НАСГ и проявления фиброза. Однако крупных исследований с применением этих препаратов в популяции пациентов с НАЖБП в настоящий момент нет [22; 26; 36].

Гиполипидемические препараты. Коррекция липидного профиля у пациентов с НАЖБП является важным звеном терапии, так как снижает риск

развития ССЗ и ассоциированную с ней смертность. Это обуславливает необходимость назначения статинов пациентам с НАЖБП. В то же время ряд исследователей очень осторожно относятся к назначению статинов у больных НАСГ, поскольку не исключено их гепатотоксическое действие. Существуют различные точки зрения, насколько безопасно применение статинов: можем ли мы назначить больным с НАСГ статины, если уже имеет место повышение уровня трансаминаз, и до какого уровня может быть это повышение. В то же время есть работы, которые говорят о том, что на фоне приема статинов улучшаются печеночные пробы и уменьшается гистологическая активность воспаления [27; 29]. Согласно рекомендациям Американской ассоциации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени от 2018 года, статины могут быть использованы для лечения дислипидемии при стеатозе и НАСГ. Если есть некоторое повышение уровня трансаминаз на фоне приема статинов, то данный эффект может быть нивелирован за счет дополнительного назначения препарата урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [223].

Цитопротективные препараты. С целью уменьшения степени повреждения печени и регресса иммуновоспалительного компонента в рамках терапии НАЖБП используются цитопротекторы различного действия. Пентоксифиллин – цитопротектор, ингибирующий синтез провоспалительных цитокинов, включая ФНО- α , тем самым уменьшая синтез активных форм кислорода. Помимо этого, препарат *in vitro* снижает активность звездчатых клеток печени, что может свидетельствовать о его антифибротическом эффекте [78; 228]. В проведенных клинических исследованиях на небольших когортах пациентов с НАЖБП было показано, что терапия пентоксифиллином приводит к уменьшению уровней АСТ и АЛТ, а также к регрессу стеатоза и баллонной дистрофии гепатоцитов [229].

Препараты УДХК. Наиболее эффективным, доступным и патогенетически обоснованным методом лечения НАЖБП (особенно при холестатических формах) является применение препаратов УДХК. Лечебный

эффект УДХК обусловлен, прежде всего, мембраностабилизирующим, антиоксидантным, холестатическим, иммуномодулирующим действием [23; 53; 70]. УДХК оказывает противовоспалительное действие, обусловленное снижением противовоспалительных цитокинов. УДХК стабилизирует структуру мембраны гепатоцитов, уменьшает токсическое действие продуктов ПОЛ на гепатоциты, снижает концентрацию токсичных желчных кислот путем активации Са-зависимой- α -зависимой протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах, стимулирует выведение желчных кислот, подавляет всасывание в кишечнике, способствует нормализации уровня билирубина и печеночных ферментов, способствует уменьшению выраженности стеатоза и замедлению прогрессирования фиброза печени. Наибольшая эффективность отмечается при холестатических формах НАЖБП. Длительность терапии может составлять от 6 до 12 месяцев. УДХК может применяться не только как гепатопротектор, но и как сопутствующая гиполипидемическая терапия у больных с дислипидемией. Пациентам с НАЖБП в стадии стеатогепатита, относящимся к высокой категории риска развития атеросклероза и/или имеющим высокие уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, может быть назначена схема комбинированного назначения статинов и препаратов УДХК [54].

Эссенциальные фосфолипиды. В настоящее время существует достаточно большой арсенал лекарственных средств, позволяющих влиять на процессы метаболизма в печени. По мнению российских экспертов свою эффективность в терапии НАЖБП показали эссенциальные фосфолипиды, препараты этой группы обладают антиоксидантными и противовоспалительными действиями, способны восстанавливать целостность клеточных мембран. Важным является их способность корректировать повышенный уровень липидов, снижать уровень холестерина, ТГ, ЛПНП [9; 102; 125]. Однако с позиции доказательной медицины эссенциальные фосфолипиды имеют низкий уровень доказательности, и с 2003 года не применяются ни в Соединенных Штатах

Америки, ни в государствах Европейского Союза. На мировом рынке они продаются исключительно в качестве биологических активных добавок.

S-аденозилметионина и L-карнитина. В ряде работ отечественных авторов показано снижение уровня трансаминаз и уменьшение выраженности стеатоза у больных с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне приема S-аденозилметионина и L-карнитина.

Пребиотики. В свете признания важной роли СИБР в развитии НАЖБП значимым компонентом лечения должны выступать препараты, потенциально способные профилактировать развитие СИБР и корректировать развивающуюся эндотоксемию. В качестве таких препаратов, способных положительно влиять на состояние микробиоценоза кишечника, традиционно выступают пребиотики. Положительное влияние пребиотиков на течение НАСГ показано в клинических исследованиях, в том числе и на фиброгенез печени [13; 20]. На животных моделях продемонстрировано выраженное положительное влияние пищевых волокон на состав кишечной микрофлоры и метаболические показатели (уровень глюкозы, липидов крови) при НАСГ [3; 9]. Известно, что нерастворимые пищевые волокна, помимо пробиотической активности, своих сорбционных свойств, также обладают цитопротекторной активностью и способны нормализовывать пассаж кишечного содержимого, что потенциально способно снижать проницаемость кишечной стенки и, как следствие, корректировать эндотоксемию [3]. Из всех существующих на сегодняшний день пищевых волокон только псиллиум, имеющий в своей основе оболочку семян подорожника, обладает всем необходимым комплексом свойств.

Хирургическое лечение ожирения. При неэффективности консервативных методов лечения ожирения (диетотерапия и физические нагрузки) следует рассмотреть актуальность применения бариатрических хирургических вмешательств (резекция желудка с формированием анастомоза по Ру, бандажирование желудка, рукавная гастропластика, желудочное шунтирование (Sleeve), билиопанкреатическое шунтирование). В

современной клинической практике данные методы уже достаточно изучены и продемонстрировали свою эффективность, однако остаются альтернативными и главным образом используются у лиц с морбидным ожирением ($\text{ИМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$). В рамках лечения НАЖБП применение бариатрических хирургических вмешательств положительно влияет на морфоструктурные компоненты заболевания, приводя к регрессу гистологических признаков НАСГ у 85% пациентов и фиброза печени у 34% [225].

Трансплантация печени. Согласно прогнозам, к 2020 году НАЖБП будет занимать первое место в структуре причинных факторов развития цирроза печени, опередив вирусный гепатит С и алкогольную болезнь печени [69]. Соответственно, эти лица будут кандидатами для проведения трансплантации печени. С учетом коморбидного фона у пациентов с НАЖБП уровень смертности в первый месяц после операции значительно превышает данный показатель при циррозах печени другой этиологии. Более того, у лиц с циррозом печени в исходе НАЖБП отмечается повышенный риск других осложнений трансплантации печени, таких как сепсис, отторжение трансплантата и развитие патологии со стороны сердечно-сосудистой системы [12; 18].

Заключение. На сегодняшний день НАЖБП вышла за рамки патологии печени. Заболевание тесно ассоциировано с МС. Вовлекаясь в патологический процесс, печень становится не только органом-мишенью, но и выступает в роли ключевого органа, который регулирует и определяет системные метаболические нарушения. Развитие жировой болезни печени проявляется не только в прогрессировании патологического процесса в печени, но и в увеличении частоты осложнений МС, прежде всего СД 2-го типа и ССЗ. Зачастую стеатоз печени и НАСГ протекают без клинических проявлений, при этом НАСГ может прогрессировать в цирроз печени, приводить к печеночной недостаточности и даже к развитию гепатоцеллюлярной карциномы. Практически все компоненты МС являются

факторами риска, приводящими к формированию фиброза и цирроза печени. Особенности клинического течения НАЖБП, отсутствие специфических проявлений нарушения функции печени затрудняют раннюю диагностику. Поэтому все пациенты из групп риска в обязательном порядке должны проходить полный перечень биохимических и инструментальных обследований. Не только модификация образа жизни, но и своевременное назначение терапии, которая воздействует на основные патогенетические звенья развития НАЖБП с обязательной цитокоррекцией и нормализацией показателей углеводного обмена и дислипидемии, позволяют добиться предупреждения прогрессирования заболевания. При терапии НАСГ отдавать предпочтение следует лекарственным средствам, улучшающим функцию печени и воздействующим на патогенетические механизмы формирования НАСГ при МС.

Учитывая, что НАЖБП является междисциплинарной проблемой, только совместные усилия различных специалистов (эндокринологов, гастроэнтерологов, терапевтов и т.д.) позволят на ранних стадиях выявлять пациентов с этой патологией, а значит предупреждать возникновение и прогрессирование последствий этого заболевания. В настоящее время активно изучаются взаимосвязи между показателями функционального состояния печени и факторами кардиометаболического риска у пациентов с НАЖБП, однако до сих пор нет четких данных о клинических исходах и формировании коморбидных состояний у пациентов с НАЖБП, имеющих ИР.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Этап 1. Согласно дизайну работы на 1 этапе было проведено амбулаторное обследование 1985 пациентов в возрасте 20-65 лет (895 женщин и 1090 мужчин) по ранее разработанному и внедренному алгоритму диспансерного обследования. В исследование были включены пациенты, обратившиеся на прием к врачу-терапевту или врачу-гастроэнтерологу в поликлинику АО «Медицина» в 2009-2010 гг. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие. Критериями невключения в исследование на первом этапе были следующие:

1. Возраст старше 65 лет;
2. Ожирение II и III степени (ИМТ свыше 35 кг/м^2), диагностированные по критериям ВОЗ (1997);
3. Диагностированные ранее нарушения углеводного обмена (критерии ВОЗ 1999-2006гг.): СД 1 и 2 типов и прием медикаментозной терапии для регуляции углеводного обмена;
4. Диагностированные ранее нарушения липидного обмена (критерии ВНОК, 2007г.): гипертриглицеридемия свыше $4,5 \text{ ммоль/л}$, врожденные нарушения липидного обмена, прием лекарственных препаратов, регулирующих липидный обмен;
5. Диагностированная ранее ИБС;
6. Диагностированная ранее гипертоническая болезнь (ГБ), требующая медикаментозной коррекции;
7. Прием гормональной заместительной терапии;
8. Беременность и лактация;
9. Тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации (Таблица 1).

Таблица 1 – Критерии невключения пациентов в исследование

Критерии невключения		Методы обследования
Нарушения углеводного обмена	Сахарный диабет 1 и 2 типов (критерии ВОЗ, 1999, 2006гг.)	Анамнез Прием препаратов, регулирующих углеводный обмен Глюкоза крови Гликированный гемоглобин
	Нарушение регуляции обмена глюкозы, требующее лекарственной терапии	
Нарушения липидного обмена	Врожденные нарушения липидного обмена	Анамнез Липидный профиль крови: ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПНП, ТГ
	Прием препаратов, влияющих на липидный обмен	
	ТГ > 4,5 ммоль/л	
Артериальная гипертензия	Прием гипотензивных препаратов	Анамнез, в т.ч. лекарственный Измерение АД
	Симптоматические гипертензии	
Ишемическая болезнь сердца		Анамнез Опросник Роуза ХМ-ЭКГ, тредмил-тест
Ожирение II, III степени		ИМТ
Прием гормональной заместительной терапии	Женщины репродуктивного возраста	Лекарственный анамнез
	Женщины в постменопаузе	
Беременность		Анамнез
Декомпенсация тяжелой соматической патологии		Анамнез Физикальный осмотр

Этап 2. Дальнейшая выборка пациентов формировалась в результате их целенаправленного отбора и наблюдения. Всем пациентам было выполнено УЗИ печени с целью выявления признаков жирового гепатоза, а также у всех пациентов был проведен расчет индекса НОМА-IR для определения ИР. При первичном выявлении ультразвуковых признаков жирового гепатоза всем пациентам было назначено дополнительное лабораторное и инструментальное обследование для исключения других

хронических заболеваний печени на любой стадии развития заболевания. Критериями исключения из дальнейшего исследования были следующие заболевания и состояния печени: вирусные гепатиты и циррозы, алкогольное и токсическое (в том числе лекарственное) поражение печени, холестатические, аутоиммунные заболевания печени, болезни накопления: первичный гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, врожденные болезни обмена веществ.

По результатам обследования были сформированы 4 группы наблюдения:

- 1 группа – пациенты с изолированной ИР;
- 2 группа – пациенты с сочетанием ИР и НАЖБП;
- 3 группа – пациенты с изолированной НАЖБП;
- 4 группа – без признаков ИР и НАЖБП (группа сравнения).

Пациенты этих четырех групп были обследованы с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методы исследования с целью определения показателей основных видов обмена веществ, а также с характеристики состояния печени и сердечно-сосудистой системы.

По окончании 2 этапа при выявлении патологии пациенты были проконсультированы у профильных специалистов, даны рекомендации по изменению образа жизни, немедикаментозной и медикаментозной терапии. Дальнейшее наблюдение проводилось по месту жительства. Все данные обращений, установленных клинических диагнозов и проводимая терапия фиксировали в амбулаторной карте пациента.

Этап 3. Через пять лет от начала исследования (2014-2015 гг.) для контрольного обследования были приглашены пациенты, обследованные на 2 этапе. Из общей группы (n=1064) с 169 пациентами была утрачена связь, 92 пациента отказались от проведения обследования по немедицинским причинам, 26 пациентов отказались, сославшись на недавно проведенное медицинское обследование. Из обследования на 2 этапе были исключены женщины, наблюдающиеся по беременности и в период лактации (8

человек), а также женщины, находящиеся на заместительной гормональной терапии в связи с развитием климактерического синдрома (24 человек). Кроме того, в исследование не включались пациенты с декомпенсацией соматических заболеваний, не связанных с патологией сердечно-сосудистой системы, или пациенты, находящиеся в процессе активной лекарственной терапии (заболевания щитовидной железы, бронхолегочные инфекции, неврологические заболевания) – всего 77 человек, у 41 пациента в течение 5 лет было установлено злокачественное заболевание. Таким образом, группа наблюдения составила 627 человек: 341 мужчина и 286 женщин. Сводное количество пациентов приведено в Таблице 2.

Таблица 2 – Группы наблюдения при первичном обследовании и через 5 лет

Группы наблюдения		Первичное обследование	Через 5 лет
1 группа	пациенты с ИР без НАЖБП	289 человек	196 человек
2 группа	пациенты с ИР и с НАЖБП	326 человек	167 человек
3 группа	пациенты без ИР с НАЖБП	168 человек	114 человек
4 группа	пациенты без ИР и без НАЖБП	281 человек	150 человек

Точками контроля на 3 этапе являлись:

- Динамика показателей углеводного обмена и клинические исходы по критериям ВОЗ (1999-2006 гг.);
- Динамика показателей липидного обмена и риск формирования атеросклероза по критериям ВНОК (2012);
- Лабораторно-инструментальная оценка состояния печени через 5 лет наблюдения, оценка фиброгенеза в печени
- Оценка состояния сердечно-сосудистой системы (ремоделирование сердца, диастолическая дисфункция, артериальная гипертензия)

- Установленные клинические диагнозы и проводимое лечение (по данным амбулаторной карты пациента).

В течение 5-ти лет пациенты получали различные варианты медикаментозной терапии (Таблица 3). Из каждой группы наблюдения были выбраны пациенты, которые получали:

1. инсулиновые сенситайзеры (ИС) – монотерапия – пациенты 1 группы (с изолированной ИР) и 2 группы (с сочетанием ИР и НАЖБП)
2. гепатопротекторы (ГП) – монотерапия – пациенты 2 группы (сочетание ИР и НАЖБП) и 3 группы (с изолированной НАЖБП)
3. инсулиновые сенситайзеры и гепатопротекторы (ИС+ГП) – комбинированная терапия – пациенты 2 группы (сочетание ИР и НАЖБП).

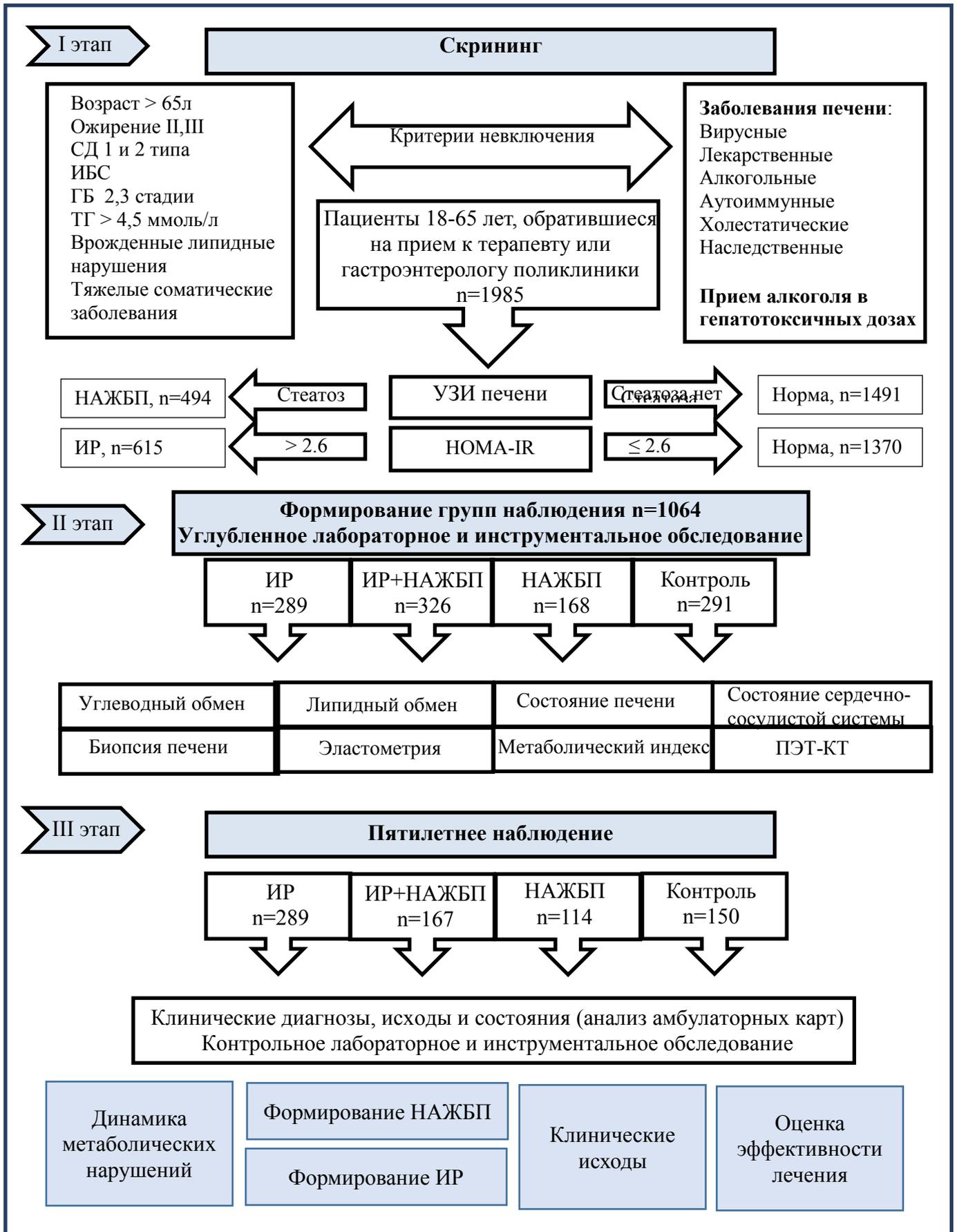
Таблица 3 – Пациенты, получавшие различные варианты терапии

Проводимая терапия	1 группа ИР n=196	2 группа ИР + НАЖБП n=167	3 группа НАЖБП n=114
Инсулиновые сенситайзеры	28 (14,3%)	11 (7,2%)	-
Инсулиновые сенситайзеры + гепатопротекторы	-	17 (10,2%)	-
Гепатопротекторы	-	56 (33,5%)	61 (53,5%)

Ретроспективно при контрольном обследовании проводилась оценка эффективности полученного пациентами лечения на разных этапах наблюдения.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

Рисунок 1 – Дизайн исследования



2.2. Методы исследования

Для решения поставленных задач были использованы клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

Анкетирование

Проводилось анкетирование с использованием стандартизированных медицинских опросников, включающих необходимые вопросы о состоянии здоровья, наследственности, факторах риска, в том числе курение, прием алкоголя, физическая активность, нарушение пищевого поведения.

Курение. В нашем исследовании при оценке курения были использованы критерии американской Системы наблюдения за поведенческими факторами риска (BRFSS – Behavioral Risk Factor Surveillance System), согласно которой обследованные подразделялись на три категории: курящие; отказавшиеся от курения; никогда не кутившие (Таблица 4).

Таблица 4 – Оценка курения по критериям BRFSS

Категория	Характеристика
Курящие лица	Лица, выкудившие за свою жизнь более 100 сигарет и курящие каждый день или иногда
Лица, отказавшиеся от курения	Лица, выкудившие за свою жизнь более 100 сигарет, но в настоящее время совсем не курящие
Лица, никогда не кутившие	Лица, которые не выкурили 100 сигарет

Физическая активность. Согласно критериям физической активности (ФА) по опроснику IPAQ (International Questionnaire on Physical Activity – Международный опросник для определения физической активности, Приложение 2) все пациенты были разделены на 4 категории: физически неактивные, имеющие низкий уровень ФА, имеющие средний уровень ФА, имеющие высокий уровень ФА (Таблица 5).

Таблица 5 – Оценка физической активности согласно опроснику IPAQ

Категория	Критерии
Физически неактивные	Совсем не занимаются умеренной ФА или интенсивной ФА и ходят менее 30 мин в день
Низкий уровень ФА	Занимаются умеренной ФА или интенсивной ФА менее 1 дня в неделю или ходят от 30 до 60 мин в день
Средний уровень ФА	Занимаются умеренной ФА менее 5 дней в неделю или интенсивной ФА менее 3 дней в неделю или ходят от 60 до 90 минут в день
Высокий уровень ФА	Занимаются умеренной ФА 5 дней или более в неделю или интенсивной ФА 3 дня и более в неделю или ходят 90 или более минут в день

При этом под интенсивной физической нагрузкой понимается та, которая длится более 10 мин и приводит к повышению пульса более чем на 20% (плавание, бег, шейпинг и т.д.).

Прием алкоголя. Для уточнения количества употребляемого алкоголя применяли стандартизированные опросники (опросник AUDIT - Alcohol Use Disorders Identification Test, ВОЗ, 1982г., Приложение 1), рассчитывали количество алкогольных единиц за одну неделю. За одну алкогольную единицу, согласно рекомендациям ВОЗ, принимали 10г (14,48 мл) чистого этанола, что соответствовало 250 мл 4%-го пива, 125 мл 8%-го вина, 25 мл 45%-ой водки. Согласно балльной системе теста AUDIT существуют три уровня риска употребления алкоголя: «безопасный» – риск алкоголизма минимальный – количество баллов от 1 до 7; «опасный» – высокий риск будущего ущерба для здоровья – от 8 до 15 баллов; «вредный» – наносящий ущерб физическому и психическому здоровью – от 16 до 19 баллов. В нашем исследовании употребление пациентами алкоголя в пределах 1-7 баллов расценивалось как отсутствие злоупотребления алкоголем («низкий» уровень по ВОЗ), от 8 и выше баллов расценивалось как злоупотребление алкоголем («опасный» и «вредный» уровень по ВОЗ).

Пищевое поведение. Для оценки пищевого поведения (ПП) был предложен опросник DEBQ (The Dutch Eating Behaviour Questionnaire – голландский опросник пищевого поведения, Приложение 3). При анализе опросников пищевого поведения были выявлены разные типы нарушений ПП: ограничительный, эмоциогенный, экстернальный типы.

Наследственные факторы. При анализе анамнеза жизни особое внимание уделяли выявлению заболеваний и состояний, являющихся компонентами метаболического синдрома, а также факторов, способствующих его развитию. В ходе сбора семейного анамнеза определяли наследственную предрасположенность к ожирению, сахарному диабету, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, заболеваниям желудочно-кишечного тракта.

Антропометрические данные

Все лица, включенные в обследование, были осмотрены врачом. Антропометрические методы включали в себя оценку следующих параметров: рост, массу тела, окружность талии (ОТ). Рост пациентов определяли с помощью ростомера, массу тела – на регулярно калибруемых весах, погрешность которых составляла не более 100 грамм. ОТ измеряли гибкой измерительной лентой. ОТ определяли в сантиметрах между краем нижнего ребра и крестцовым отделом подвздошной кости. На основании указанных параметров определяли ИМТ. Полученные результаты антропометрии сравнивали с возрастными нормами. Критерием абдоминального ожирения являлся объем талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин согласно критериям Международной Федерации диабета (IDF – The International Diabetes Federation), 2005г.

ИМТ рассчитывали через соотношение массы тела и роста, возведенного в квадрат (Формула 1):

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м}^2\text{)}}. \quad (1)$$

По величине ИМТ оценивали нутриционный статус согласно критериям ВОЗ (1997), как указано в Таблице 6.

Таблица 6 – Оценка индекса массы тела по критериям ВОЗ, 1997 год

Индекс массы тела	Нутриционный статус
менее 18,5 кг/м ²	белково-энергетическая недостаточность
18,5-24,9 кг/м ²	нормальный нутриционный статус
25,0-29,9 кг/м ²	избыточная масса тела
30,0-34,9 кг/м ²	ожирение I степени
35,0-39,9 кг/м ²	ожирение II степени
более 40,0 кг/м ²	ожирение III степени

Измерение гемодинамических показателей

Измерение АД проводилось в покое после 5-минутного отдыха в положении пациента сидя. Для оценки уровня АД на каждой руке выполнялось трехкратное измерение с интервалом не менее 1 минуты. За конечное (регистрируемое) значение принималось среднее из трех измерений. АД измерялось с точностью до 2 мм рт. ст. Уровень давления, при котором появляется I тон, соответствовал систолическому давлению (первая фаза тонов Короткова). Уровень давления, при котором происходит исчезновение тонов (пятая фаза тонов Короткова), принималась за диастолическое давление. Нормальный уровень АД составил до 140/90 мм рт.ст.

После измерения уровня АД, с помощью секундомера было произведено последовательно измерение частоты пульса и частоты сердечных сокращений. Частота пульса измерялась путем пальпации пульсового толчка на лучевой артерии в течение 1 минуты. Частота сердечных сокращений оценивалась по аускультативной регистрации I тона над верхушкой сердца. Длительность измерения также составила 1 минуту. Частота пульса и ЧСС считались нормальной при нахождении в интервале от

60 до 90 в минуту. Затем был выполнен одновременный замер частоты пульса и ЧСС. Дефицита пульса ни у одного из участников выявлено не было.

Регистрация ЭКГ проводилась в 12 стандартных отведениях на аппарате 6-NEC по общепринятой методике.

Лабораторные методы исследования

Определение показателей углеводного обмена. Исследование лабораторных показателей осуществлялось в период от 08 до 10 часов утра, натощак после восьмичасового периода голода в сыворотке венозной крови.

Глюкоза натощак и через 2 часа после нагрузки 75г глюкозы. Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) проводился путем забора крови из локтевой вены натощак и через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы, глюкооксидантным методом. Результаты оценивались по критериям ВОЗ (1999-2006гг.): нормальными считали значения глюкозы в плазме венозной крови натощак меньше 6,1 ммоль/л, через 2 часа после ПГТТ - менее 7,8 ммоль/л и значение гликированного гемоглобина (HbA1c) более или равное 6,5% (Таблица 7).

Таблица 7 – Диагностика сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 1999-2006гг.)

Методика определения	Концентрация глюкозы в венозной крови, ммоль/л
Сахарный диабет	
Натощак	больше или равно 7,0
Через два часа после ПГТТ	больше или равно 11,1
Нарушение толерантности к глюкозе	
Натощак	меньше 7,0
Через два часа после ПГТТ	больше или равно 7,8 и менее 11,1
Нарушенная гликемия натощак	
Натощак	более или равно 6,1 и менее 7,0
через два часа после ПГТТ	менее 7,8

Иммунореактивный инсулин натощак и через 2 часа после нагрузки 75г глюкозы. Для оценки инсулинового обмена измеряли уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак после 12-часового голода и через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы. Исследовалась сыворотка крови из локтевой вены иммуноферментным методом на автоанализаторе «Immuliteone DPC» (производство США). ИРИ определяли наборами реактивов «DPC», США. Сегодня не существует единых общепринятых критериев гиперинсулинемии (ГИ). Различные авторы предлагают считать ГИ такое состояние, когда концентрация ИРИ в плазме крови утром натощак составляет от 5,3 до 25 мкМЕ/мл. В качестве критерия ГИ рекомендуется также считать уровень содержания ИРИ более 25–28 мкМЕ/мл через 2 ч после нагрузки глюкозой.

В нашем исследовании уровень инсулина > 15,0 мкМЕ/мл натощак и > 28,0 мкМЕ/мл после нагрузки глюкозой расценивалось как ГИ.

Определение показателей липидного обмена. Работы проводили на автоанализаторе «Konelabj20» (Финляндия) наборами реактивов «Thermo clinical labsystems».

Общий холестерин (ОХ) определяли ферментативным энзиматическим калориметрическим методом, реакцией CHOD-PAF. Нормальными считали значения менее 5,0 ммоль/л (ВНОК 2007г., 2012г.) [20].

ХС ЛПВП. Значения ХС ЛПВП определяли глюкозооксидантным методом, предварительно осаждая сыворотку крови хлористым магнием [20]. При использовании уровня ХС ЛПВП в качестве фактора риска ССЗ, нормальными считали значения данного показателя у мужчин менее 1,0 ммоль/л и у женщин менее 1,2 ммоль/л (ВНОК 2007г., 2012г.).

ХС ЛПНП. Определение ХС ЛПНП производили расчетным методом по формуле Фридвальда (Friedwald W. T., 1972) (Формула 2):

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХммоль/л} - \text{ХСЛПВПммоль/л} - \left(\frac{\text{ТГммоль/л}}{2,2} \right), \quad (2)$$

где уровень ТГ не превышал 4,5 ммоль/л.

По рекомендациям ВНОК 2007г., 2012г.), оптимальный уровень ХС ЛПНП должен составлять менее 3,0 ммоль/л.

Уровень ТГ определяли ферментативным калометрическим методом, реакцией GPO-PAP. По рекомендациям ВНОК 2007, 2012гг.), оптимальный уровень ХС ЛПНП должен составлять менее 1,7 ммоль/л. Оптимальные значения липидных параметров согласно рекомендациям ВНОК (V пересмотр, 2012 г.) представлены в Таблице 8 [20].

Таблица 8 – Оптимальные значения липидных параметров (ммоль/л) в зависимости от категории риска

Липидные параметры	В популяции (низкий риск)	Пациенты с умеренным риском	Пациенты с высоким риском	Пациенты с очень высоким риском
ОХС	$\leq 5,5$	$\leq 5,0$	$\leq 4,5$	$\leq 4,0$
ХС ЛПНП	$\leq 3,5$	$\leq 3,0$	$\leq 2,5$	$\leq 1,8$
ХС ЛПВП	Муж. $> 1,0$ Жен. $> 1,2$			
ТГ	$\leq 1,7$	$< 1,7$	$< 1,7$	$< 1,7$

Коэффициент атерогенности (КА). Расчет коэффициента атерогенности производился по формуле Климова (Формула 3):

$$КА = \frac{ОХ(ммоль/л) - ХС ЛПВП(ммоль/л)}{ХС ЛПВП (ммоль/л)}. \quad (3)$$

Нормальными считались значения КА не выше 3,0.

Аполипопротеины. Аполипопротеины А1 (Апо-А1) и В (Апо-В) определяли в человеческой сыворотке иммунотурбидиметрическим методом. Содержание Апо-А1 и Апо-В в норме составляет для мужчин 1,15-1,90 и 0,60-1,38 г/л, для женщин 1,15-2,20 и 0,52-1,29 г/л соответственно.

Для определения атерогенного потенциала на основании полученных измерений рассчитывается аполипопротеиновый индекс (АпоИндекс) по Формуле 4:

$$АпоИндекс = \frac{АпоВ (г/л)}{АпоА1 (г/л)}. \quad (4)$$

Увеличение АпоИндекса более 1 указывает на атерогенные изменения липидного обмена.

Типы гиперлипидемий (ГЛП). В настоящее время в качестве стандартной номенклатуры ГЛП используется классификация Фредриксона (Fredrickson D. S., 1965), утвержденная ВОЗ в качестве международной в 1970 году. Она выделяет 6 типов ГЛП (Таблица 9).

Таблица 9 – Классификация гиперлипидемий, ВОЗ 1970 год

Тип ГЛП	Повышены липопротеиды плазмы	Повышены липиды плазмы	Распространенность	Степень атерогенности
I	ХМ	ТГ	< 1%	Не атерогенная
II а	ХС ЛПНП	ХС	10%	Высокая
II б	ХС ЛПНП ХС ЛПОНП	ХС и ТГ	40%	Высокая
III	ХС ЛППП	ТГ и ХС	< 1%	Высокая
IV	ХС ЛПОНП	ТГ	45%	Умеренная*
V	ХС ЛПОНП, ХМ	ТГ и ХС	5%	Низкая

* IV тип ГЛП является атерогенным, если ему сопутствует низкая концентрация ХС ЛПВП, а также другие метаболические нарушения: гипергликемия, ИР, НТГ.

В повседневной практике врач чаще имеет дело с ГЛП II-а, II-б и IV типов. ГЛП I, III и V типов встречаются редко. Для того чтобы охарактеризовать тип ГЛП, необходимо определить в крови концентрацию ОХС, ТГ, ХС ЛПВП и ХС ЛПНП. Для идентификации ГЛП I, III, V типов следует провести электрофорез липопротеидов, либо ультрацентрифугирование. Недостатком классификации ВОЗ является то, что в ней не учитывается значение уровня ХС ЛПВП.

Классификация ВОЗ не служит инструментом для постановки диагноза, но позволяет врачу определить риск развития атеросклероза в зависимости от типа ГЛП. Так IIа, IIб и III типы являются «атерогенными», в то время как I, IV и V типы относительно атерогенными.

Определение инсулинорезистентности. Оценку чувствительности тканей к инсулину проводили с использованием расчетных индексов: НОМА-IR, отношение ТГ к ХС ЛПВП, метаболического индекса.

Индекс НОМА-IR вычисляется по Формуле 5 [100]:

$$\text{НОМА IR} = \frac{\text{Инсулин натощак(мкМЕ/мл)} * \text{глюкоза натощак(ммоль/л)}}{22,5}. \quad (5)$$

Согласно рекомендациям ВОЗ, в клинической практике для оценки наличия ИР предлагается использовать верхнюю квартиль распределения индекса НОМА-IR в общей популяции. Таким образом, пороговое значение резистентности к инсулину, выраженной в НОМА-IR, определяется как 75 перцентиль его кумулятивного популяционного распределения. В нашем исследовании пороговое значение НОМА составило 2,6 балла [95; 97]. ИР предполагалась при величине НОМА-IR > 2,6 баллов, значение НОМА-IR ≤ 2,6 баллам предполагалось у инсулиночувствительных субъектов.

Индекс отношения ТГ к ХС ЛПВП. Пороговое значение индекса отношения уровня ТГ к ХС ЛПВП в качестве косвенной оценки ИР, рассчитанное в мг/дл, составляет 3,5 по данным американских исследователей [97]. Нами произведен пересчет уровня соотношения в единицы измерения липидов в ммоль/л, который составил 1,37.

Метаболический индекс (МИ). Согласно разработанному способу скрининговой диагностики инсулинорезистентности (Патент на изобретение № 2493566) нами был предложен МИ, рассчитываемый по Формуле 6:

$$\text{МИ} = \frac{\text{ТГ натощак(ммоль/л)} * \text{Глюкоза натощак(ммоль/л)}}{\text{ХС ЛПВП}^2 \text{ натощак(ммоль/л)}}. \quad (6)$$

На основании полученного показателя определяется наличие ИР при значении индекса МИ равного или более 7,0. Чем выше значение показателя МИ, тем более выражена ИР [97, 99].

Определение показателей печени. Биохимические критерии функционального состояния печени определяли на автоматическом анализаторе BioChem оптическим тестом. При этом лабораторная панель

включала в себя общепринятые показатели, такие как уровень общего билирубина и его фракции, индикаторные ферменты цитолитического синдрома – (АЛТ и АСТ), биохимические маркеры холестаза – (ЩФ и ГГТП). Диагностическая значимость степени выраженности цитолиза определялась по кратности повышения аминотрансфераз: минимальная степень активности соответствовала их повышению до 3-х норм; умеренная степень активности определялась при повышении показателей от 3-х до 5-ти норм; высокая степень активности соответствовала более чем 5-ти-кратному повышению.

Индекс стеатоза печени FLI (FLI - fatty liver index) был разработан G. Bedogni et al. [141]. FLI рассчитывается в автоматическом режиме по Формуле 7:

$$FLI = \frac{e^{0,953 \times \log^e(TG)} + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \log^e(ГГТП) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745}{(1 + e^{0,953 \times \log^e(TG)} + 0,139 \times (ИМТ) + 0,718 \times \log^e(ГГТП) + 0,053 \times (ОТ) - 15,745) \times 100}. \quad (7)$$

Значения индекса FLI колеблются от 1 до 100. Интерпретация трех интервалов в этом диапазоне следующая: FLI ниже 30 означает, что гепатоз исключен (с отрицательным отношением вероятности до 0,2); результат от 30 до 60 указывает на высокую вероятность наличия гепатоза; FLI 60 и выше означает определенно наличие жирового гепатоза (с положительным отношением вероятности с 4,3). Индекс стеатоза считается достаточно точным инструментом оценки риска НАЖБП у пациентов с нарушениями углеводного обмена, что подтверждают результаты недавних исследований [155; 208].

Индекс висцерального ожирения VAI (Visceral Adiposity Index), отражающий дисфункцию жировой ткани, рассчитывается по Формуле 8 и 9 (в зависимости от пола) по М. С. Amato [136]:

$$VAI(\text{мужчины}) = (ОТ / (36,58 + [1,89 \times ИМТ]) \times (ТГ / 0,81) \times (1,52 / ХС ЛПВП), \quad (8)$$

$$VAI(\text{женщины}) = (ОТ / (39,68 + [1,88 \times ИМТ]) \times (ТГ / 1,03) \times (1,31 / ХС ЛПВП). \quad (9)$$

Точки отсечения для выявления висцеральной жировой дисфункции по индексу VAI представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Оптимальные точки отсечения для индекса VAI (при стратификации амбулаторных пациентов по возрастному критерию) для выявления висцеральной жировой дисфункции по критериям М. С. Amato

Возраст	Точка отсечения	Распределение по квинтилю	Se (%)*	Sp (%)*
< 30 лет	2,52	Первый квинтиль	100	99,45
≥ 39 и < 42 лет	2,23	Второй квинтиль	84,62	92,39
≥ 42 и < 52 лет	1,92	Третий квинтиль	90,48	72,55
≥ 52 и < 66 лет	1,93	Четвертый квинтиль	77,22	82,29
≥ 66 лет	2,00	Пятый квинтиль	68,5	76,0

* Se – чувствительность, Sp – специфичность

Инструментальные методы исследования

Ультразвуковая доплерография сонных артерий. Всем пациентам было проведено дуплексное сканирование каротидных артерий с определением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ). Исследование производилось в положении больного на спине, голова несколько повернута в противоположную сторону, подбородок приподнят. Обследовались правая и левая общие сонные артерии. Для получения изображения сонной артерии и проведения измерений ее диаметра использовали систему VOLUSON-730 EXPERT 2006г., оснащенную линейным датчиком с фазированной решеткой с частотой 7,5 МГц. Глубина, усиление и параметры логарифмической компенсации, препроцессинга и постпроцессинга были индивидуально подобраны для каждого пациента и сохранялись неизменными в ходе исследования. Изображение записывалось на высококачественную видеопленку VHS для последующего анализа после отключения камеры от аппарата УЗИ.

Измерение ТКИМ проводилось в трех сердечных циклах на протяжении дистального сантиметра общей сонной артерии (ОСА). Исследование проводилось в конце диастолы, при минимальном растягивающем давлении, поэтому изображения сонных артерий были синхронизованы с зубцом R ЭКГ. За ТКИМ ОСА принималось среднее арифметическое значение трех измерений. Из полученных трех измерений в трех плоскостях сканирования с каждой стороны выбиралось максимальное значение. Кроме того, согласно протоколу Американского общества эхокардиографии, в научных исследованиях возможно использование одного значения ТКИМ – среднего для правой и левой ОСА. Следует подчеркнуть, что в том случае, когда средняя величина ТКИМ не отражает существующей патологии (например, ТКИМ справа 0,5 мм, ТКИМ слева 1,0 мм, ТКИМ среднее 0,75 мм, норма менее 0,9 мм), необходимо использовать максимальное из двух значений. Таким образом, в заключение отражалось 4 значения: ТКИМ среднее справа, ТКИМ среднее слева, ТКИМ среднее для правой и левой ОСА, ТКИМ максимальное.

Нормативные значения ТКИМ согласно рекомендациям Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов по артериальной гипертонии (2007), Российского общества по артериальной гипертонии определяют в качестве верхней границы нормы ТКИМ ОСА величину 0,9 мм. О наличии бляшки говорит ТКИМ $> 1,5$ мм или локальное увеличение толщины на 0,5 мм или на 50% по сравнению со значением ТКИМ в прилежащих участках сонной артерии [5; 35].

Эхокардиографическое исследование. Для изучения особенностей гемодинамических показателей сердца проводили углубленное эхокардиографическое исследование по стандартной методике, рекомендованной Американской ассоциацией сердца и Европейской эхокардиографической ассоциацией. Согласно рекомендациям, исследование проводили в парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ на уровне створок митрального клапана. В М-режиме под контролем В-режима. Все

полученные значения усреднялись по трем последовательным сердечным циклам для исключения влияния фаз дыхания. Для уменьшения индивидуальных различий при сравнении ряда показателей у различных пациентов производилась коррекция к площади поверхности тела, которая определялась с учетом значений роста и веса пациентов.

К основным эхокардиографическим показателям геометрии ЛЖ относят индекс сферичности (ИС), массу миокарда ЛЖ ($MM_{ЛЖ}$) и индекс относительной толщины стенки ЛЖ ($ОТС_{ЛЖ}$). Их изменения отражают процесс ремоделирования ЛЖ, который является характерным признаком патологического процесса и ассоциируется с нарушениями систолической и диастолической функций сердца и увеличением сердечно-сосудистого риска [13; 72; 82]. Имеется довольно широкий размах нормальных значений показателя $MM_{ЛЖ}$, которые в сочетании с различными значениями ИС и $ОТС_{ЛЖ}$ обуславливают множество индивидуальных комбинаций.

Исследуемые эхокардиографические показатели были разделены на следующие группы: структурно-геометрические показатели и показатели систолической и диастолической функции. К структурно-геометрическим показателям относили следующие: конечный диастолический размер ЛЖ ($КДР_{ЛЖ}$) – поперечный размер, продольный размер ЛЖ в диастолу ($Д_{ЛЖ}$), толщину задней стенки ЛЖ в диастолу ($ТЗС_{ЛЖ}$), толщину межжелудочковой перегородки в диастолу ($ТМЖП$). Для характеристики геометрической формы левого желудочка (ЛЖ) рассчитывали диастолический ИС как отношение $КДР$ к $Д_{ЛЖ}$ (Формула 10).

$$ИС = \frac{КДР_{ЛЖ}}{Д_{ЛЖ}}. \quad (10)$$

В норме ЛЖ имеет эллипсоидную форму, и величина ИС не превышает 0,6. При значениях $ИС > 0,6$ ЛЖ меняет свою форму, утрачивает сферичность и приобретает шаровидную форму.

$ОТС_{ЛЖ}$ рассчитывали по формуле Ganau A. et al. (Формула 11) [166]:

$$OTC_{ЛЖ} = \frac{TЗСЛЖ + ТМЖП}{КДР_{ЛЖ}}. \quad (11)$$

В норме показатель $OTC_{ЛЖ} \leq 0,42$. Показатели $OTC_{ЛЖ} > 0,42$ соответствует концентрическим формам геометрии ЛЖ.

$MM_{ЛЖ}$ рассчитывали в автоматическом режиме по формуле R. V. Devereux, основанной на линейных измерениях и модели ЛЖ в виде вытянутого эллипсоида вращения (Формула 12) [82; 166]:

$$MM_{ЛЖ} (г) = 0,8 \times (1,04 \times ((TЗСЛЖ + ТМЖП + КДР_{ЛЖ})^3 - КДР_{ЛЖ}^3) + 0,6г. \quad (12)$$

Для вычисления *индекса массы миокарда ЛЖ* ($ИММ_{ЛЖ}$) значения $MM_{ЛЖ}$ индексировали к площади поверхности тела. Площадь поверхности тела рассчитывали по формуле Дюбуа в автоматическом режиме (http://juxtra.info/diagnostics/body_surface_area.php) (Формула 13):

$$ППТ(м^2) = \text{вес(кг)}^{0,425} \times \text{рост(см)}^{0,725} \times 0,007184. \quad (13)$$

В норме показатели $ИММ_{ЛЖ}$ у мужчин $\leq 115 \text{ г/м}^2$, у женщин $\leq 95 \text{ г/м}^2$ [82]. Значения $ИММ_{ЛЖ} > 115 \text{ г/м}^2$ у мужчин и $> 95 \text{ г/м}^2$ у женщин рассматривались как признаки гипертрофии ЛЖ. Сводные данные нормативных эхокардиографических показателей приведены в Таблице 11.

Таблица 11 – Нормальные значения эхокардиографических показателей, используемых в исследовании

Линейные измерения (М-режим)	Нормальные значения	
	женщины	мужчины
Конечный диастолический размер левого желудочка, см	3,9–5,3	4,2–5,9
Продольный размер левого желудочка, см	6,5–8,8	7,0–9,8
Индекс сферичности	$\leq 0,6$	
Толщина задней стенки левого желудочка, см	0,6–0,9	0,6–1,0

Продолжение Таблицы 11

Линейные измерения (М-режим)	Нормальные значения	
	женщины	мужчины
Толщина межжелудочковой перегородки, см	0,6–0,9	0,6–1,0
Относительная толщина стенок левого желудочка	$\leq 0,42$	
Масса миокарда левого желудочка, г	67–162	88–224
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	43–95	49–115

В зависимости от значений расчетных индексов выделяют четыре различных типа ремоделирования ЛЖ согласно классификации A. Ganau (1992) [166].

- нормальная геометрия ЛЖ: $ОТС_{ЛЖ} \leq 0,42$ и $ИММ_{ЛЖ} \leq 95\text{г/м}^2$ для женщин и $\leq 115\text{г/м}^2$ для мужчин;
- концентрическая гипертрофия ЛЖ (КГЛЖ): $ОТС_{ЛЖ} > 0,42$ и $ИММ_{ЛЖ} > 95\text{г/м}^2$ для женщин и $> 115\text{г/м}^2$ для мужчин;
- эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (ЭГЛЖ): $ОТС_{ЛЖ} \leq 0,42$ и $ИММ_{ЛЖ} > 95\text{г/м}^2$ для женщин и $> 115\text{г/м}^2$ для мужчин;
- концентрическое ремоделирование (КРЛЖ): $ОТС_{ЛЖ} > 0,42$ и $ИММ_{ЛЖ} \leq 95\text{г/м}^2$ для женщин и $\leq 115\text{г/м}^2$ для мужчин.

УЗИ органов брюшной полости. УЗИ органов брюшной полости проводили натощак утром после ночного голодания. Для получения изображения паренхимы печени, проведения измерения ее долей и оценки структуры использовали систему Voluson 730 Expert 2006г., оснащенную конвексным датчиком с фазированной решеткой с частотой 3,5 МГц. Осмотр печени производили в положении больного лежа на спине, на левом боку и стоя при задержке дыхания на глубоком вдохе. Сканирование начинали с верхней части живота продольными срезами с медленным наклоном датчика во всех плоскостях до получения хорошего изображения печени (в

сагиттальной, поперечной и косых плоскостях, включая срезы по межреберным промежуткам и субкостальным пространствам).

Оценивались следующие **морфометрические показатели печени**: переднезадний размер – толщина долей печени (в норме < 12,5 см), краниокаудальный размер – высота правой доли печени (в норме < 12,5 см), косой вертикальный размер (в норме < 15,0 см). Размеры правой доли – толщина и высота определялись по правой срединно-ключичной линии в сагиттальной плоскости; косовертикальный размер – в косой проекции параллельно краю реберной дуги под углом 30-70° к поверхности тела, с выведением максимально возможного размера. Толщина и высота левой доли печени рассчитывалась по передней срединной линии тела в сагиттальной плоскости.

Визуальная интерпретация эхогенности паренхимы печени проводилась в сравнении с эхогенностью правой почки и селезенки. Визуально оценивались следующие **качественные показатели печени**: эхогенность паренхимы печени, звукопроводимость (по выраженности дистального затухания звука) и ангиоархитектоника печени (состояние сосудистого рисунка) по общепринятой методике.

Выделяют 4 основные ультразвуковых признака стеатоза печени:

- диффузная гиперэхогенность печени;
- дистальное затухание эхосигнала;
- ослабление сосудистого рисунка;
- увеличение косового вертикального размера печени.

Одним из наиболее характерных УЗ-признаков жирового гепатоза является гиперэхогенность паренхимы, при которой отмечается усиление эхо-сигнала. Структура паренхимы печени при жировой инфильтрации как правило однородная. При нарастании морфологических изменений в органе структура паренхимы приобретает зернистый вид. Другим характерным признаком является изменение звукопроводимости ткани печени, оцениваемое по выраженности дистального затухания эхо-сигнала.

Снижение звукопроводимости печени связана в основном с тем, что ткань, содержащая жировые включения, обладает способностью рассеивать, отражать и поглощать ультразвуковое излучение в большей степени, чем неизменная. Вследствие этого глубокие отделы печени и диафрагма, как правило, визуализируются неотчетливо. Достоверно отмечается повышение эхогенности измененной паренхимы, коррелирующее по выраженности со степенью тяжести процесса и сопровождающееся, в большинстве случаев, акустическим эффектом ослабления ультразвука в глубоких слоях паренхимы. Сосудистый рисунок печени претерпевает значительные изменения, пропорциональные распространенности и степени выраженности дистрофических процессов. Ангиоархитектоника печени характеризуется обеднением сосудистого рисунка, отмечается «сглаженность», меньшая отчетливость сосудистого рисунка, обусловленная в первую очередь ухудшением визуализации мелких ветвей печеночных вен, которые не выделяются на фоне высокоэхогенной паренхимы из-за отсутствия четко видимых стенок. Ветви воротной вены, как правило, визуализируются лучше благодаря своим высокоэхогенным стенкам, однако, и они могут быть выявлены с трудом при резко выраженных изменениях паренхимы.

Степень выраженности ультразвуковых признаков оценивалась согласно классификации С. С. Бацкова (1995), приведенной в Таблице 12 [8].

Таблица 12 – Ультразвуковые признаки стеатоза печени (Бацков С. С., 1995)

Фонографический признак	Степень выраженности стеатоза			
	I	II	III	IV
Увеличение печени	нет	незначительно	умеренно	значительно
Визуализация печеночных вен	не нарушена	незначительно ухудшена	ухудшена	резко ухудшена
Дистальное затухание эхо-сигнала	не выражено	незначительно выражено	умеренно выражено	резко выражено
Гиперэхогенность паренхимы	незначительно выражена	умеренно выражена	значительно выражена	резко выражена

Продолжение Таблицы 12

Фонографический признак	Степень выраженности стеатоза			
	I	I	I	I
Визуализация диафрагмального контура	не затруднена	умеренно затруднена	затруднена	значительно затруднена
Ангиоархитектоника печеночных вен	не нарушена	не нарушена	умеренно нарушена	значительно нарушена
Расширение диаметра воротной вены	нет	нет	нет	есть
Спленомегалия	нет	нет	нет	есть

При ультразвуковом исследовании желчевыводящей системы проводилась оценка следующих показателей: расположение, форма, контуры и анатомическое строение желчного пузыря и протоковой системы, размеры, структура и эхогенность стенки и полости желчного пузыря, оценка протоковой системы в целом и конкретных протоков. Оценивались разнообразные ультразвуковые феномены измененной желчи: расслоение желчи с образованием горизонтального уровня «жидкость-жидкость»; образование «комков» эхогенной желчи, симулирующих солидные образования; густая (вплоть до замазкообразной) желчь со значительным нарушением ее реологических свойств и/или образованием осадка (sludge), состоящий обычно из микрокристаллов билирубиновых солей и холестерина.

Классическая картина *желчного камня* представляет собой гиперэхогенную структуру разнообразных форм с дистальной акустической тенью. Минимальными размерами конкремента в желчном пузыре, при которых можно выявить дистальную акустическую тень или эффект ослабления, являются 3-5 мм толщины при среднем классе ультразвукового прибора. Желчные камни, имеющие большое количество кальция, дают, как правило, более интенсивное отражение с поверхности в виде тонкой криволинейной полосы, а также иногда явление реверберации в проекции акустической тени. Желчные конкременты, имеющие в своей структуре в

основном билирубиновые и холестериновые соли, предстают в виде более объемных, «рыхлых» экоструктур.

При ультразвуковой оценке стенки желчного пузыря определялись признаки *холестероза стенки желчного пузыря*, представляющего собой аномальное накопление холестерина в стенке желчного пузыря с характерным симптомом «земляничного желчного пузыря» – множественные мелкие (до 1-3 мм) гиперэхогенные вкрапления в толще стенки. Среди гиперпластических поражений стенки желчного пузыря достаточно часто диагностируются признаки *полипоза*. В эхографической картине полипоза выделяют ряд постоянно присутствующих признаков, характерных для всех вариантов поражения — наличие солидного образования, расположенного пристеночно и имеющего непосредственную связь со стенкой желчного пузыря в виде ножки (основания), отсутствие акустической тени за полипом и других артефактов, кроме того, полипы не смещаются при изменении положения тела. По характеру эхографической картины полипы можно дифференцировать на холестериновые, аденоматозные и смешанные. Холестериновые полипы эхографически выявляются как округлоовальные гиперэхогенные объемные образования, интимно прилегающие к одной из стенок желчного пузыря (в некоторых случаях удается визуализировать ножку-основание), имеющие несколько бугристые контуры и достаточно однородную структуру. Аденоматозные полипы эхографически отличаются от холестериновых средней эхогенностью и более четкой визуализацией внутренней структуры, которая является в большинстве случаев однородной. Смешанные полипы чаще всего представляют собой аденоматозные полипы средней эхогенности с гиперэхогенными участками в виде вкраплений. По характеру визуализации смешанные полипы не отличаются от первых двух вариантов.

Ультразвуковое исследование поджелудочной железы. Липоматоз поджелудочной железы, представляющий собой проявление нарушения жирового обмена при различных заболеваниях, эхографически отображается

в виде неравномерного, часто фокусовидного, повышения экзогенности железы с некоторой неотчетливостью внутренней структуры (снижение или отсутствие характерной зернистости) и «смазанностью» контуров, которое при наличии выраженной парапанкреатической жировой клетчатки затрудняет дифференциацию железы от окружающих тканей. Липоматоз поджелудочной железы представляет собой диффузный процесс развития жировой ткани во всех отделах поджелудочной железы, сочетающийся с вялотекущим воспалением органа под воздействием панкреатогенных факторов (алкоголь, желчнокаменная болезнь). Развитие липоматоза поджелудочной железы чаще всего происходит на фоне наличия метаболического синдрома.

Эластометрия печени. ЭМ проводилась на аппарате «Фиброскан» в положении пациентов на спине с максимальным отведением правой руки. Аппарат «Фиброскан» (Echosens, Франция) представлен ультразвуковым преобразовательным датчиком, в который установлен источник колебаний средней амплитуды и низкой частоты. Трансдучер датчика устанавливается в VI–VIII межреберьях по срединно-подмышечной линии в проекции правой доли печени. Точное позиционирование датчика проводится с помощью окна ультразвуковой визуализации. Для исследования выбирается участок печени, свободный от сосудистых структур, диаметром более 5 мм, однородной структуры. Зона фокусировки датчика 25–65 мм от поверхности кожи. Генерируемые датчиком колебания передаются на подлежащие исследуемые ткани печени и создают упругие волны, подвергающие модуляции отраженный ультразвук. Скорость распространения упругих волн определяется эластичностью печеночной ткани. Суммарный объем подвергающейся исследованию ткани составляет в среднем 6 см³, что многократно превышает таковой при пункционной биопсии [6; 90; 235]. После правильной установки датчика выполняется 10 достоверных замеров, по результатам которых программой вычисляется результирующая величина эластичности печени. Полученная величина выражается в килоПаскалях

(кПа). Допустимый *интерквартильный коэффициент* (IQR) – не более 1/4 показателя эластичности (Таблица 13).

Таблица 13 – Интерпретация результатов фиброскана (эластографии печени)

Диапазон значений (кПа)	Стадия фиброза	Описание
< 5,8	0	Отсутствие фиброза печени
5,9 – 7,2	1	Начальные проявления фиброза
7,3 – 9,5	2	Умеренные проявления фиброза
9,6 – 12,5	3	Существенные проявления фиброза
>12,5	4	Цирроз

Для оценки выраженности фиброза использовались референсные значения эластичности печени, основанные на данных L. Castera [151] и предложенные к применению производителем: до 5,8 кПа – фиброза нет – стадия F0; от 5,9 до 7,2 кПа – стадия F1; от 7,3 до 9,5 кПа – стадия F2; от 9,6 до 12,5 кПа – стадия F3; более 12,5 кПа – стадия F4. Допустимый интерквартильный коэффициент - IQR составлял не более 1/4 показателя.

Морфологическое исследование печени. «Золотым стандартом» диагностики диффузных заболеваний печени является гистологическое исследование печеночной ткани, полученной при проведении биопсии печени. В нашем исследовании прижизненная пункционная биопсия проводилась совместно с Центральным научно-исследовательским институтом гастроэнтерологии (директор – д.м.н., профессор Лазебник Л. Б.) в отделении по изучению метаболического синдрома (зав. отделением метаболических заболеваний печени – д.м.н., профессор Звенигородская Л. А.). Для получения образца ткани печени использовали наборы для пункционной биопсии печени HerafixLuerLock (B/BRAUN) с иглой Менгини 17G/1,4 мм. Биопсию осуществляли в положении больного на спине. После обработки кожи антисептическим раствором, в IX-X межреберьях справа

между передней и средней подмышечными линиями производили местную анестезию кожи, подкожной жировой клетчатки и капсулы печени 2%-ным раствором новокаина. Шприц с набранным изотоническим раствором натрия хлорида вводили в межреберье, при этом частью раствора игла очищалась от фрагментов кожи. Для постоянной аспирации поршень шприца оттягивали и при задержке дыхания больного на выдохе иглу, расположенную перпендикулярно поверхности кожи, быстрым движением вводили в печень и выводили обратно. Полученный столбик ткани переносили в 10%-ный нейтральный раствор формалина. После окончания манипуляции накладывали стерильную наклейку, на место пункции ставили пузырь со льдом. В течение 4-х часов больной сохранял постельный режим.

Биоптаты после 24 часовой фиксации в растворе формалина, проводили по спиртам возрастающей концентрации и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван Гизону. Оценивались три основных морфологических феномена: индекс гистологической активности (ИГА), индекс стеатоза, стадия фиброза. Для НАЖБП характерны жировая дистрофия (крупно- и мелкокапельная), воспалительная инфильтрация (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги), фиброз (преимущественно перивенулярный) и дополнительные признаки: тельца Мэллори, фокальные центролобулярные некрозы, отложение железа; при электронной микроскопии определяется пролиферация пероксисом. При НАСГ жировые включения откладываются в гепатоцитах, что приводит к увеличению их объема и появлению в цитоплазме и клетках Купфера гранул, представляющих собой лизосомальные депозиты фосфолипидов [43; 111].

В настоящего времени в практике широко используется классификация, предложенная Brunt E. (1999, 2001), которая подразделяет НАЖБП в зависимости от степеней стеатоза, активности воспаления и стадии фиброза печени (Таблица 14).

Таблица 14 – Классификация морфологической характеристики изменений печени при НАЖБП (Brunt E., 1999)

Степени крупнокапельного стеатоза	
0 степень	Нет стеатоза
1 степень	Стеатоз до 33% гепатоцитов
2 степень	Стеатоз 33–66% гепатоцитов
3 степень	Стеатоз более 66% гепатоцитов
Степени НАСГ	
1 степень (мягкий НАСГ)	Стеатоз 1–2 степени, минимальная баллонная дистрофия в 3 зоне ацинуса, лобулярное воспаление – рассеянная или минимальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация, портальное воспаление отсутствует или минимальное
2 степень (умеренный НАСГ)	Стеатоз любой степени (крупно- и мелкокапельный), умеренная баллонная дистрофия в 3 зоне ацинуса, мягкое или умеренное портальное и лобулярное воспаление в 3 зоне ацинуса, может быть перисинусоидальный фиброз
3 степень (тяжелый НАСГ)	Панацинарный стеатоз (смешанный), выраженная баллонная дистрофия, выраженное лобулярное воспаление, мягкое или умеренное портальное воспаление
Стадии фиброза	
1 стадия	Перисинусоидальный / перицеллюлярный фиброз в 3 зоне ацинуса, очаговый или распространенный
2 стадия	Перисинусоидальный / перицеллюлярный фиброз в 3 зоне ацинуса, очаговый или распространенный перипортальный фиброз
3 стадия	Очаговый или распространенный мостовидный фиброз
4 стадия	Цирроз печени

Однако, по мнению ряда авторов, эта классификация не отражает целый спектр морфологических признаков, выявляемых у больных НЖБП при гистологическом исследовании. Недавно на основе существующей классификации была разработана и предложена Шкала активности НЖБП (NAFLD activityscore), представляющая комплексную оценку морфологических изменений в баллах и объединяющая такие критерии, как стеатоз (0–3), лобулярное воспаление (0–2) и баллонную дистрофию гепатоцитов (0–2). Сумма баллов менее 3 позволяет исключить НАСГ, а

более 5 свидетельствует о наличии у пациента гепатита. Данная шкала используется преимущественно для оценки эффективности лечения НЖБП, поскольку позволяет определить достоверность динамики морфологических изменений на фоне терапии за относительно короткий период времени [27].

Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ). Исследование ПЭТ-КТ проводилось на базе клиники АО «Медицина» на аппаратуре «Biograph mCT Flow 64-4R PET/CT system» (Siemens Healthcare, Germany). Процедура выполнялась пациентам в покое натощак для исключения отрицательного влияния гиперинсулинемии на накопление радиофармпрепарата (РФП) в миокарде. Исследование проводили в статическом режиме на реконструированном изображении, на котором хорошо визуализировался ЛЖ. Для анализа выбирали зоны интереса, соответствующие миокарду левого желудочка. Обработку изображений проводили по срезам, сформированным по вертикальной, горизонтальной и короткой осям ЛЖ, с толщиной среза равной 0,5 см. Визуальный анализ изображений проводился с использованием цветовой шкалы, позволяющей определять интенсивность накопления РФП в очаге, его локализацию, размер, контуры и характер распределение препарата.

Статистические методы. Статистическая обработка материалов исследования осуществлялась с использованием программы STATISTICA 10. Тестирование параметров распределения проводилось с помощью критериев Колмогорова – Смирнова, учитывая непараметрический характер распределения данных использовались методы непараметрической статистики. Непрерывные переменные представлены в виде средних значений и их отклонений ($M \pm m$). Для определения статистической значимости различий непрерывных величин в двух независимых группах использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, для качественных признаков различия установлены методом χ^2 . При сравнительном анализе трех и более групп по количественным признакам использовался критерий

Краскел-Уоллиса. Для исследования зависимостей между переменными использовались коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Использовался метод множительных оценок Каплана-Мейера, сравнительный анализ времени до наступления исхода проведен с использованием F критерия Кокса. Сравнение клинико-лабораторных параметров в динамике проводилось с помощью непараметрического критерия Wilcoxon для парных величин. Для всех проведенных анализов различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

2.3. Клиническая характеристика группы

Обследованные пациенты были распределены по трем возрастным группам (ВОЗ, 2012): от 25 до 44 лет – молодой возраст, 45 - 59 лет – средний возраст, 60 - 75 лет – пожилой возраст (Таблица 15).

Таблица 15 – Распределение обследованных пациентов по возрасту и полу

Возрастные группы	Мужчины (n=1090)	Женщины (n=895)	Соотношение мужчин/женщин
1 возрастная группа 25-44 года, n=1331	739 (55,5%)	592 (44,5%)	1,25
2 возрастная группа 45-59 лет, n=445	235 (52,8%)	210 (47,2%)	1,12
3 возрастная группа 60-65 лет, n=209	116 (55,5%)	93 (10,4%)	1,25
Всего, n=1985	1090 (100%)	895 (100%)	1,22

Около 2/3 включенных в исследование пациентов были представлены лицами молодого возраста 67,1% (1331/1985), среди мужчин и женщин и 67,8 и 66,1% соответственно. Соотношение мужчин и женщин во всех возрастных группах существенно не различалось и колебалось в диапазоне от 1,12 до 1,25 (Табл. 14).

Средний возраст мужчин составил $40,76 \pm 10,52$ [20÷65] лет, женщин $41,34 \pm 8,89$ [20÷65] лет. Средний возраст мужчин и женщин по возрастным группам представлен в Таблице 16.

Таблица 16 – Возрастная характеристика группы исследования ($M \pm \delta$)

	Средний возраст, лет		
	1 возрастная группа n=1331	2 возрастная группа n=445	3 возрастная группа n=209
Оба пола	$35,05 \pm 5,80$ [20÷44]	$50,04 \pm 2,99$ [45÷59]	$59,82 \pm 3,15$ [60÷65]
Мужчины	$34,70 \pm 5,75$ [20÷44]	$50,03 \pm 3,04$ [45÷59]	$60,55 \pm 3,12$ [60÷65]
Женщины	$35,49 \pm 5,84$ [20÷44]	$50,05 \pm 2,96$ [45÷59]	$58,88 \pm 2,95$ [20÷44]

Курение. Среди всех включенных в анализ пациентов 449/1985 (22,6%) являлись курящими, из которых 322/1985 (16,2%) были мужчины и 127/1985 (6,4%) – женщины (Рисунок 2). Курящих мужчин было почти в 2 раза больше, чем женщин: 29,5% (322/1090 человек) против 14,2% (127/895 человек).

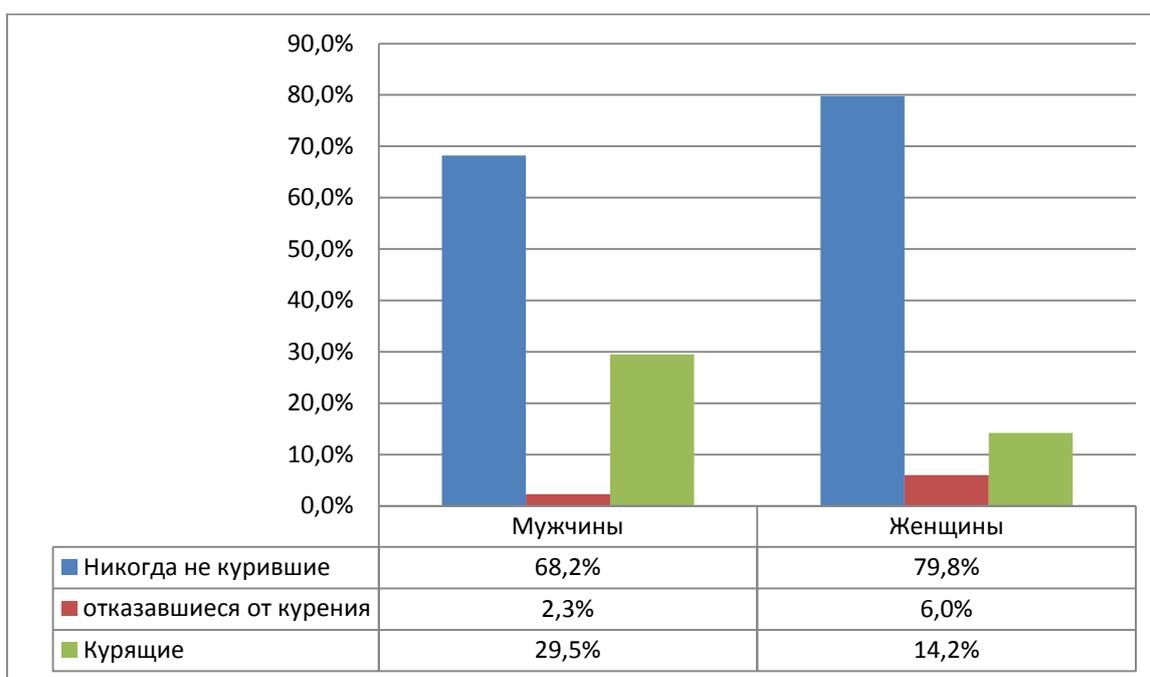


Рисунок 2 – Оценка курения в исследуемой группе

Во всех возрастных группах количество курящих было примерно одинаково: 22,4% (298/1331 человек) в 1 группе, 23,6% (105/445 человек) во 2 группе, 22,0% (26/209 человек) в 3 группе.

Физическая активность. В нашем исследовании физически неактивных было 105/1985 человек (5,3%), имеющих низкий уровень ФА 385/1985 человек (19,4%), имеющих средний уровень ФА 633/1985 человек (31,9%), имеющих высокий уровень ФА – 862/1985 человек (43,4%) – схема.

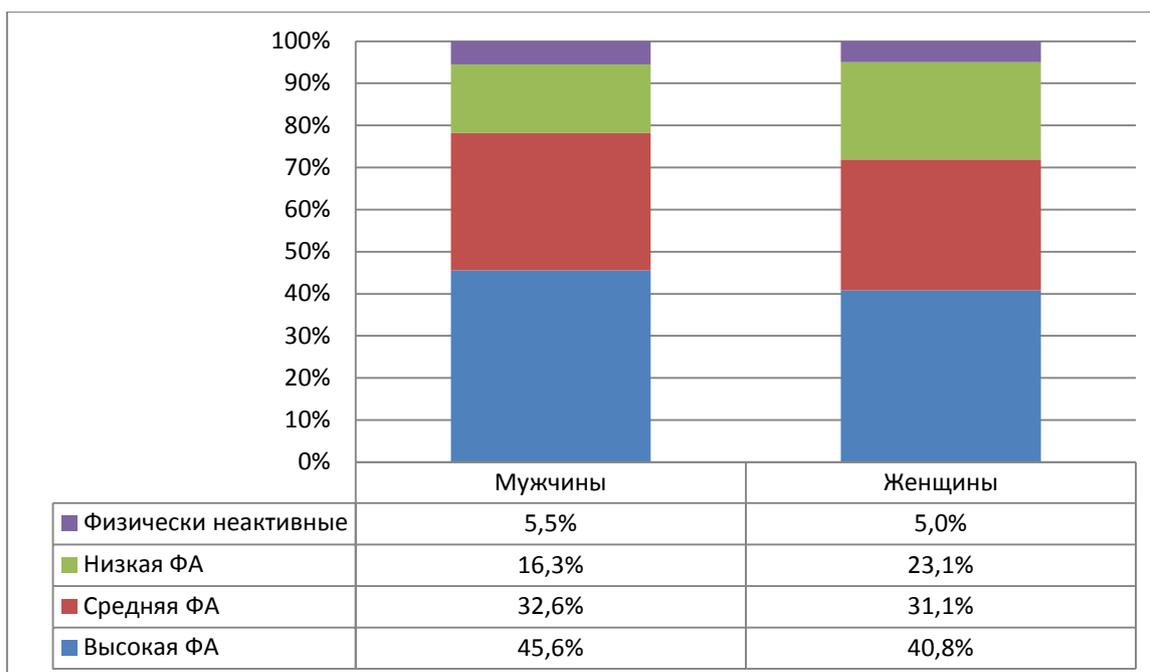


Рисунок 3 – Оценка физической активности в исследуемой группе

Распределение ФА по возрастным группам представлено в таблице. Среди женщин во всех возрастных группах преобладала высокая ФА: в 1 группе – 38,2% (227/592), во 2 группе – 50,5% (106/210), в 3 группе – 34,4% (32/93). Среди мужчин в 1 возрастной группе преобладала также высокая ФА – 54,4% (402/739), во 2 группе – средняя ФА – 46,0% (108/235), в 3 группе – низкая ФА – 43,1% (50/116).

Алкоголь. Нами было выявлено, что почти треть обследованных пациентов 638/1985 (32,1%) эпизодически употребляли алкоголь (3-4 раза в год), в количестве, не превышавшем 3-5 алкогольных единицы (Алк. Ед.) за однократный прием (употребление алкоголя в минимальных дозах). Большая часть пациентов 677/1985 (69,0%) употребляли алкоголь в большем количестве, однако также не превышающем рекомендованных норм ВОЗ (т.е. менее 21 Алк. Ед. в неделю – мужчины, менее 14 Алк. Ед. в неделю – женщины). Это было рассмотрено нами как употребление алкоголя в низких дозах. Кроме того, 39/1985 человек (2,0%) отмечали употребление алкоголя в прошлом (свыше 5 лет назад). Мужчины и женщины, употреблявшие алкоголь более 21 Алк. Ед. в неделю и более 14 Алк. Ед. в неделю со-

ответственно, трактовались как злоупотреблявшие алкоголем и в исследование не включались. Результаты анализа заполненных опросников показали, что максимальный средний балл был у мужчин молодого возраста (1 возрастная группа) – 5,6 балла, а у женщин – во 2 возрастной группе – 4,9 балла. В нашей группе злоупотребляют алкогольными напитками 3,0% обследованных (59/1985 человек – 37 мужчин и 22 женщины). Распределение употребления алкоголя по полу и возрасту показало, что во всех возрастных группах мужчины значительно чаще злоупотребляют алкоголем, чем женщины. Максимальное количество пациентов, употребляющих алкоголь в «опасных» дозах, отмечено в средней возрастной группе как среди мужчин (19/37 злоупотребляющих), так и среди женщин (12/22 злоупотребляющих).

Пищевое поведение. В изучаемой группе нарушения пищевого поведения (ПП) имели 64,8% обследованных (1286/1985): мужчин – 622, женщин – 664; у остальных 35,2% (699/1985: 468 мужчин и 231 женщина) – никаких пищевых отклонений не было.

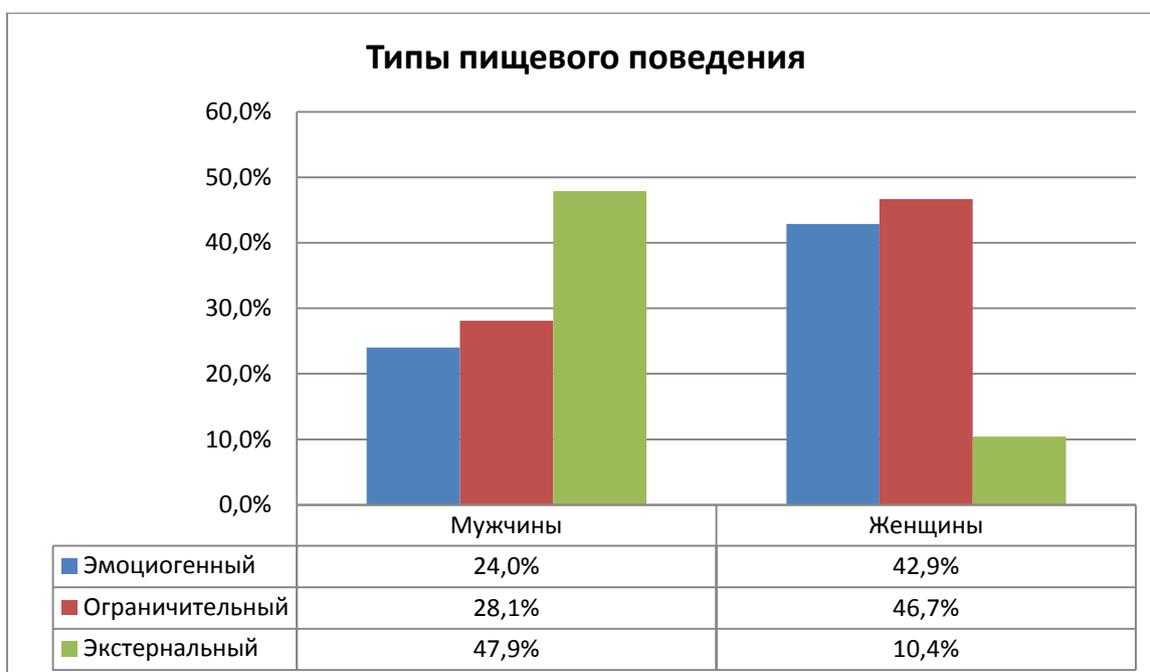


Рисунок 4 – Оценка нарушений пищевого поведения в исследуемой группе

При анкетировании выявлены разные типы нарушений ПП: наиболее часто встречался ограничительный и эмоциогенный типы ПП – 485/1286 пациентов (37,7%) и 434/1286 пациентов (33,8%), реже встречался экстернальный тип – 367/1286 пациентов (28,5%). Следует отметить, что у женщин наиболее часто встречались ограничительный (во 2 возрастной группе) и эмоциогенный (в 1 возрастной группе) типы ПП, а у мужчин во всех возрастных группах преобладал экстернальный тип ПП.

Наследственная отягощенность. Наиболее часто у родственников 1 линии отмечали наличие гипертонии 1409 человек (71,0%). Различные проявления ИБС в виде стенокардии, нарушений ритма сердца, острых инфарктов миокарда встречались реже – у близких родственников 752 пациентов (37,9%). Более половины опрошенных (1065 человек – 53,7%) указали на различные формы дислипидемий. Указания на ожирение встречалось реже – в 41,2% (817 человек). По СД наследственность была отягощена у 11,0% опрошенных (218 человек), уточнение типа диабета не проводилось. Из заболеваний желудочно-кишечного тракта наиболее частым наследственным фактором была желчекаменная болезнь (20,0% - 397 человек), заболевания печени 295 (14,9%), хронический панкреатит – 208 (10,5%). Онкологические заболевания в семейном анамнезе были выявлены при опросе у 16,7% (332 человека) без уточнения локализации (Таблица 17).

Таблица 17 – Наследственные факторы в изучаемой группе

Наследственные факторы	n (%)
Артериальная гипертензия	1409 (71,0%)
ИБС (стенокардия, нарушения ритма, инфаркты миокарда)	752 (37,9%)
Церебро-васкулярные заболевания (инсульты)	380 (19,1%)
Ожирение	817 (41,2%)
Дислипидемии	1065 (53,7%)
Сахарный диабет	218 (11,0%)
Язвенная болезнь	99 (5,0%)
Заболевания печени (гепатиты, циррозы)	295 (14,9%)
Хронический панкреатит	208 (10,5%)

Продолжение Таблицы 17

Наследственные факторы	n (%)
Желчно-каменная болезнь	397 (20,0%)
Онкологические заболевания	332 (16,7%)

Антропометрические данные. Средние значения ИМТ были минимальными в 1 возрастной группе $25,24 \pm 3,42$ кг/м², достоверно отличаясь по критерию Бонферрони от значений ИМТ во 2 и 3 группах ($27,82 \pm 3,21$ кг/м² и $27,63 \pm 2,96$ кг/м² соответственно). Максимальным ИМТ был у женщин 3 возрастной группы – $28,18 \pm 2,85$ кг/м².

Среди мужчин в 58,0% (632/1090) отмечалась избыточная масса тела (ИМТ 30,0-34,9), а среди женщин преобладала нормальная масса тела по ИМТ – 49,8% (446/895) (Рисунок 5).

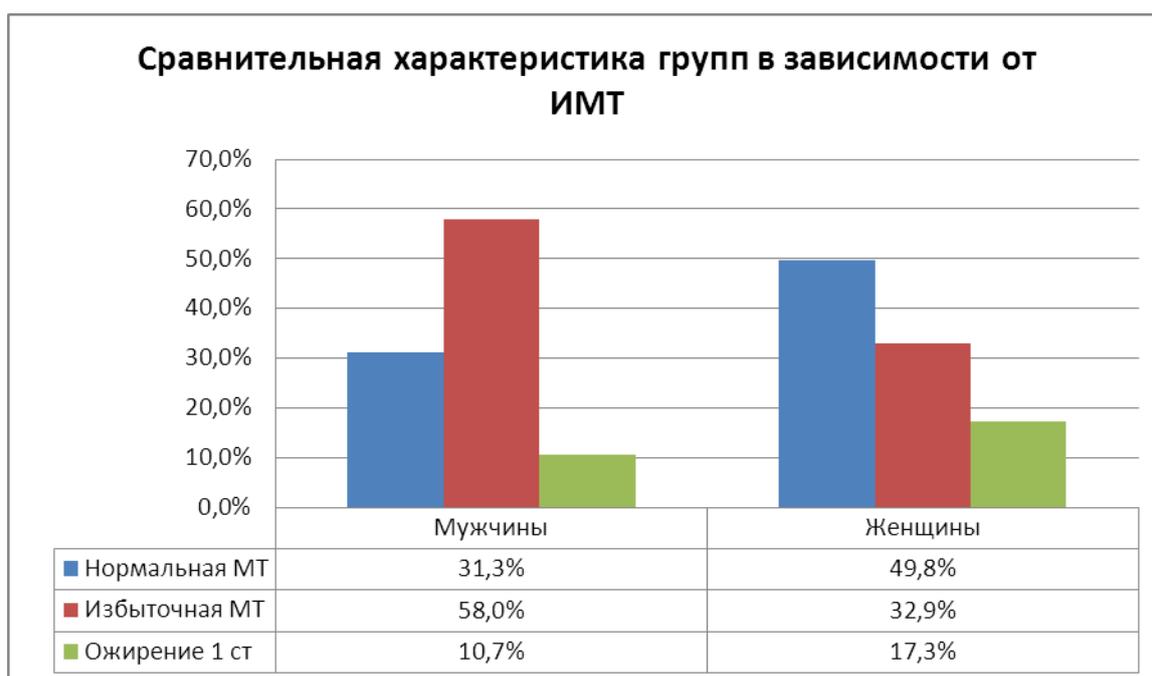


Рисунок 5 – Оценка индекса массы тела в исследуемой группе

Пациентов с ожирением 1 степени в нашей группе было всего 13,7% – 272 человека (117 мужчин и 155 женщин). Пациенты с ожирением 2 и 3 степени в исследование не включались.

При анализе ИМТ по возрастным группам было показано, что среди пациентов молодого возраста преобладала нормальная масса тела – 49,5% (659/1331), реже встречалась избыточная масса тела 42,0% (559/1331), а ожирение 1 степени было выявлено лишь в 8,5% (113/1331). Среди пациентов среднего и пожилого возраста преобладали пациенты с избыточной массой тела 55,3% (246/445) и 57,9% (121/209) соответственно. Наибольшее количество пациентов с ожирением 1 степени было в средней возрастной группе – 25,4% (113/445) (Рисунок 6).

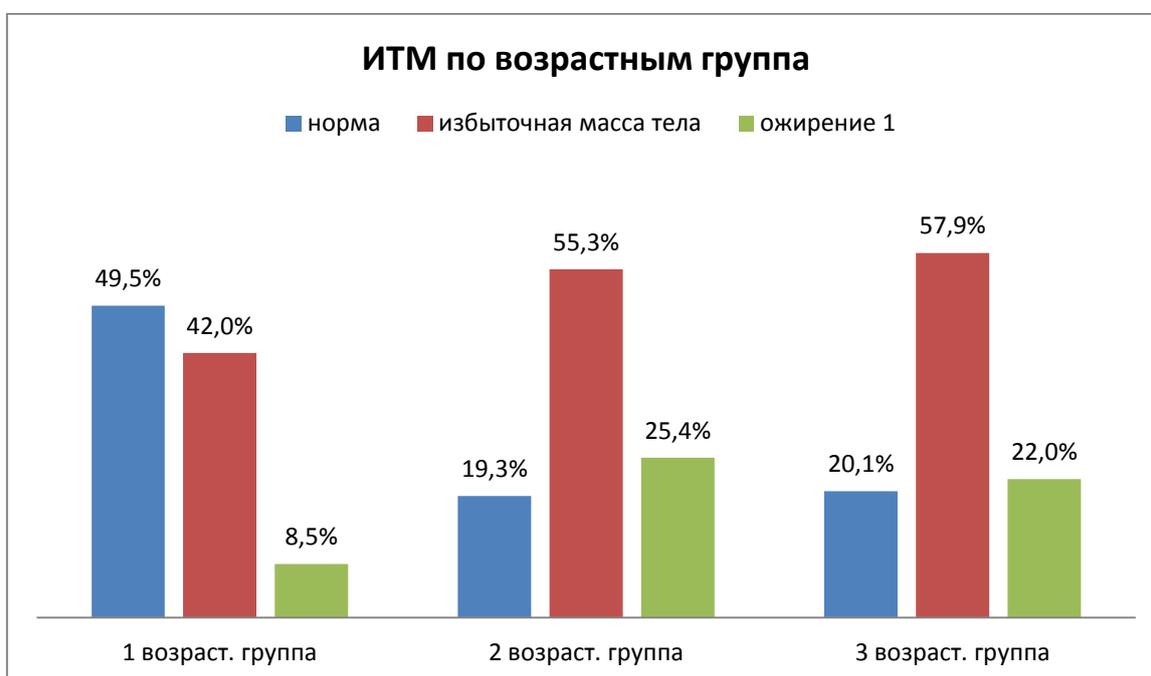


Рисунок 6 – Оценка индекса массы тела по возрастным группам

Средние значения ОТ превышали нормальные значения у женщин 2 и 3 возрастных групп (соответственно $88,52 \pm 11,91$ см и $90,12 \pm 10,61$ см), у мужчин в 3 возрастной группы ($94,32 \pm 10,51$ см). Всего обследованных с повышенными значениями ОТ в общей группе было 46,4% (922/1985: 458 мужчин и 464 женщины).

Среди женщин превышение ОТ встречалось в 51,8% (464/895), у мужчин в 42% (458/1090) (Рисунок 7).

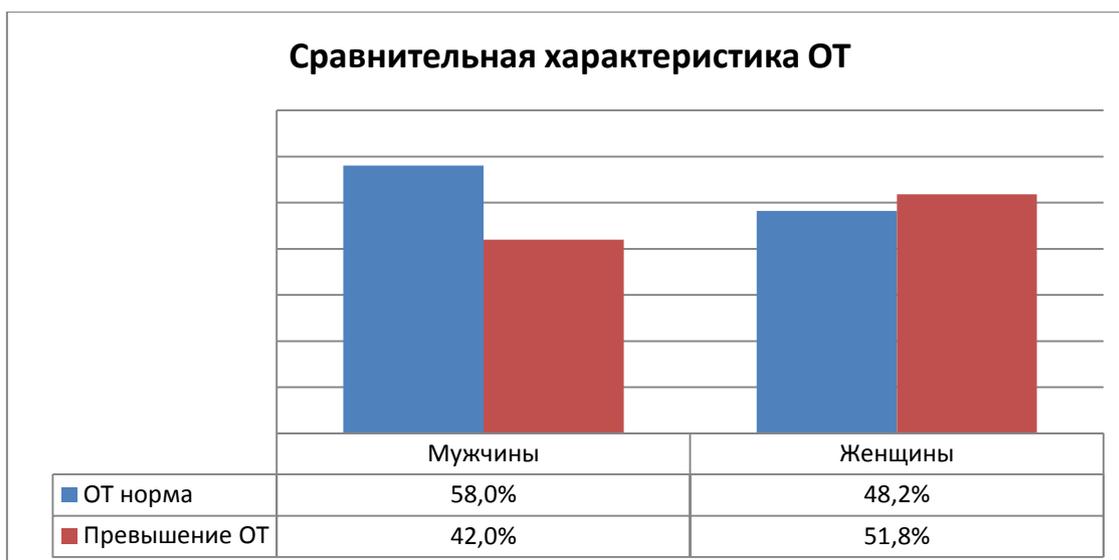


Рисунок 7 – Оценка окружности талии в исследуемой группе

При сравнении ОТ в возрастных группах было показано, что в группе молодого возраста нормальные значения ОТ были почти у 2/3 пациентов – 62,4% (831/1331) и только у 37,5% (500/1331) ОТ превышала норму. В группе среднего и пожилого возраста пациентов с нормальными показателями ОТ было достоверно меньше – 36,0% (160/445) и 34,4% (72/209) соответственно (Рисунок 8).

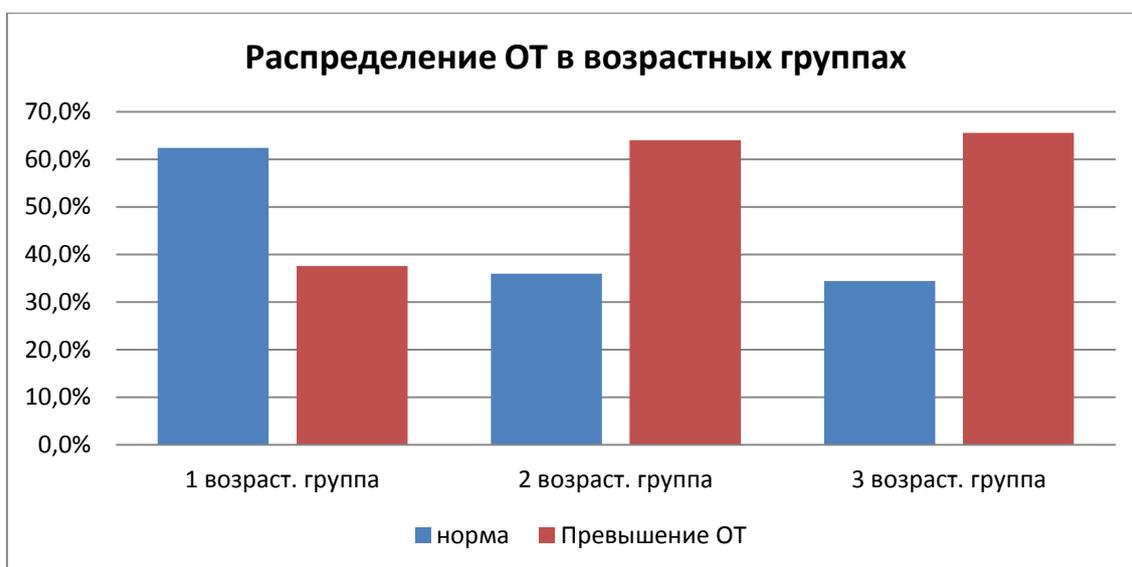


Рисунок 8 – Оценка окружности талии по возрастным группам

Сводные данные по клинической характеристике группы приведены в таблицах 18, 19.

Таблица 18 – Клиническая характеристика группы

	1 возрастная группа		2 возрастная группа		3 возрастная группа	
	Мужчины n=739	Женщины n=592	Мужчины n=235	Женщины n=210	Мужчины n=116	Женщины n=93
ОТ средние значения, см	89,42±5,80 [59÷118]	77,67±10,93 [53÷116]	93,42±9,22 [70÷118]	88,52±11,91 [57÷117]	94,32±10,51 [68÷116]	90,12±10,61 [64÷116]
ОТ > нормы в группе, n (%)	500 (37,5%)		285 (64,0%)		137 (65,6%)	
ОТ > нормы по полу, n (%)	275 (37,2%)	225 (38,0%)	125 (53,2%)	160 (76,2%)	58 (50,0%)	79 (84,9%)
ИМТ, средние значения по полу	25,88±2,99 [17,96÷34,82]	24,44±3,73 [17,54÷34,61]	27,72±2,78 [21,48÷34,07]	27,93±3,63 [20,20÷34,93]	27,18±2,98 [21,60÷34,89]	28,18±2,85 [22,41÷34,36]
ИМТ, средние значения в группе	25,24±3,42 [17,96÷34,82]* ^{2,3}		27,82±3,21 [20,20÷34,93] * ¹		27,63±2,96 [21,60÷34,89] * ¹	
ИМТ норма	270 (36,5%)	389 (65,7%)	39 (16,6%)	47 (22,4%)	32 (27,6%)	10 (10,8%)
ИМТ избыточная масса тела	422 (57,1%)	137 (23,1%)	142 (60,4%)	104 (49,5%)	68 (58,6%)	53 (57,0%)
ИМТ ожирение 1 степени	47 (6,4%)	66 (11,1%)	54 (23,0%)	59 (28,1%)	16 (13,8%)	30 (32,3%)
САД, мм рт.ст.	128,40±11,62 [90,0÷150,0]	125,97±12,34 [100,0÷130,0]	131,33±13,81 [100,0÷160,0]	129,23±14,26 [100,0÷150,0]	138,23±13,18 [120,0÷165,0]	136,04±13,29 [110,0÷160,0]
ДАД, мм рт.ст.	75,67±8,23 [70,0÷90,0]	73,77±9,23 [60,0÷85,0]	75,68±7,83 [75,0÷95,0]	74,36±8,42 [60,0÷90,0]	77,70±8,51 [70,0÷95,0]	77,71±8,81 [75,0÷95,0]

Таблица 19 – Клиническая характеристика группы: некоторые вредные привычки

	1 возрастная группа		2 возрастная группа		3 возрастная группа	
	Мужчины n=739	Женщины n=592	Мужчины n=235	Женщины n=210	Мужчины n=116	Женщины n=93
Курение						
Курящие	204 (27,6%)	94 (15,9%)	76 (32,3%)	29 (13,8%)	42 (36,2%)	4 (4,3%)
Отказавшиеся от курения	9 (1,2%)	17 (2,9%)	10 (4,3%)	23 (11,0%)	6 (5,2%)	14 (15,1%)
Никогда не курившие	526 (71,2%)	481 (81,2%)	149 (63,4%)	158 (75,2%)	68 (58,6%)	75 (80,6%)
Пищевое поведение						
Нормальный тип ПП	317 (42,9%)	142 (24,0%)	109 (46,4%)	71 (33,8%)	42 (36,2%)	18 (19,4%)
Нарушенное ПП	422 (57,1%)	450 (76,0%)	126 (53,6%)	139 (66,2%)	74 (63,8%)	75 (80,6%)
Эмоциогенный тип	112 (26,5%)	184 (40,9%)	17 (13,5%)	75 (53,9%)	20 (27,0%)	26 (34,7%)
Ограничительный тип	114 (27,0%)	228 (50,7%)	38 (30,2%)	49 (35,3%)	23 (31,1%)	33 (44,0%)
Экстернальный тип	196 (46,5%)	38 (8,4%)	71 (56,3%)	15 (10,8%)	31 (41,9%)	16 (21,3%)
Алкоголь						
Прием алкоголя, баллы	5,6	4,5	5,4	4,9	4,2	3,4
«Низкий», n(%)	726 (98,2%)	584 (98,6%)	216 (91,9%)	198 (94,3%)	111 (95,7%)	91 (97,8%)
«Высокий», n(%)	13 (1,8%)	8 (1,4%)	19 (8,1%)	12 (5,7%)	5 (4,3%)	2 (2,2%)
Физическая активность						
Физически неактивные	31 (4,2%)	17 (2,9%)	20 (8,5%)	12 (5,7%)	9 (7,8%)	16 (17,2%)
Низкая ФА	95 (12,9%)	145 (24,5%)	33 (14,0%)	38 (18,1%)	50 (43,1%)	24 (25,8%)
Средняя ФА	211 (28,5%)	203 (34,3%)	108 (46,0%)	54 (25,7%)	36 (31,0%)	21 (22,6%)
Высокая ФА	402 (54,4%)	227 (38,3%)	74 (31,5%)	106 (50,5%)	21 (18,1%)	32 (34,4%)

Таким образом, при анализе антропометрических данных было получено, что пациенты с повышенными значениями ОТ и ИМТ, соответствующие избыточной массе тела, преобладали среди пациентов среднего и пожилого возраста.

Диагностика НАЖБП

Диагноз НАЖБП устанавливался как диагноз исключения, при отсутствии у пациентов других этиологических факторов поражения печени. При первичном выявлении УЗ признаков жирового гепатоза всем пациентам было назначено дополнительное лабораторное и инструментальное обследование для исключения других хронических заболеваний печени на любой стадии развития заболевания. Критериями исключения из дальнейшего исследования были следующие заболевания и состояния печени: вирусные гепатиты и циррозы; алкогольное и токсическое (в том числе лекарственное) поражение печени; холестатические заболевания печени; аутоиммунные заболевания печени, болезни накопления: первичный гемохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова; врожденные болезни обмена веществ.

Жалобы. При сборе жалоб уточняли наличие у пациентов не только классических «печеночных» проявлений, таких как боли и тяжесть в правом подреберье и эпигастральной области, желтуха, диспепсические проявления, окраска мочи и цвет кала. При активном расспросе выявляли также и неспецифические признаки поражения печени – слабость, утомляемость, снижение работоспособности, повышенная кровоточивость, кожный зуд.

Анамнез. В ходе сбора уточняли наличие заболевания печени в прошлом и/или настоящем: уточняли длительность, клинические и лабораторные особенности течения заболевания.

Вирусные гепатиты. Всем пациентам проводился инфекционно-иммунологический анализ крови для исключения вирусных гепатитов В и С

(HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатит В, HCV-Ant – антитела к вирусу гепатита С).

Для исключения других вирусных поражений печени учитывали в анамнезе наличие факторов риска инфицирования гепатотропными вирусами, передающимися через кровь: трансфузии крови и ее компонентов, хирургические операции, повторные госпитализации в стационары в связи с нехирургическими причинами, донорство, наличие татуировок и пирсинга, половую ориентацию и количество партнеров, возможность инъекционной наркомании, проведение аборт, лечение у стоматолога, иглотерапия в анамнезе. При указании на отмеченные выше факторы риска инфицирования гепатотропными вирусами проводили дополнительное вирусологическое исследование для исключения наличия у пациента вирусов гепатита G, TTV, в редких случаях вируса гепатита D.

Лекарственные поражения печени. Тщательно выясняли у пациентов сведения об употреблении лекарственных препаратов, в том числе различных биологически активных добавок (БАД), сборов трав, средств «народной медицины».

Алкогольное поражение печени. Для уточнения количества употребляемого алкоголя применяли стандартизированные опросники (опросник AUDIT), охарактеризованные выше.

Наследственные заболевания. При анализе анамнеза жизни особое внимание уделяли выявлению у родственников первой линии наследственных заболеваний печени (первичный гемахроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова), а также состояний, являющихся компонентами наследственных и аутоиммунных болезней печени (например, аутоиммунный тиреоидит, витилиго, язвенный колит, ревматоидный артрит, гломерулонефрит и другие). Также уточняли социальный анамнез (профессия и должность, стрессовые ситуации, профессиональные вредности), особенности питания и образа жизни (хронические интоксикации, пищевые привычки и т.д.).

Физикальные исследования выполняли в соответствии с классическими представлениями пропедевтики внутренних болезней. Большое внимание уделяли выявлению характерных признаков поражения печени: желтушное окрашивание кожных покровов и видимых слизистых, присутствие петехий и синячков, телеангиоэктазий, пальмарной и плантарной эритемы, следов расчесов, наличие ксантом и ксантелазм, гинекомастии, астериксиса, периферических отеков. При физикальном исследовании живота исключались расширение подкожных вен передней брюшной стенки, наличие асцита, перкуторно оценивались размеры печени и селезенки, а при пальпации – состояние поверхности и края печени, ее плотность и наличие объемных образований.

Лабораторная диагностика проводилась в несколько этапов. Лабораторные исследования I порядка (*Лабораторные исследования I* на Рисунке 9) включали в себя функциональные пробы печени – определение общего билирубина, аминотрансфераз (АЛТ и АСТ), показателей холестаза (ЩФ и ГГТП); лабораторные исследования II порядка (на Рисунке 9 – *Лабораторные исследования II*) – уточняющие исследования: определение маркеров вирусных гепатитов В и С, определение сывороточного железа и церулоплазмينا, белковых фракций крови (гамма-глобулинов). Пациенты, у которых были выявлены положительные маркеры и/или отклонения от нормы указанных показателей, были направлены к гепатологу или гастроэнтерологу для уточнения/подтверждения диагноза. Лабораторные исследования III порядка (на схеме *Лабораторные исследования III*) – включали повторное определение функциональных печеночных проб, а также протромбинового индекса (ПТИ), альбуминов (Ал), ОХ, которые позволяют говорить о гепатоцеллюлярной недостаточности и заподозрить у пациента наличие признаков цирроза печени.

Алгоритм обследования пациентов с выявленным при УЗИ признаками жирового гепатоза представлен на Рисунке 9.

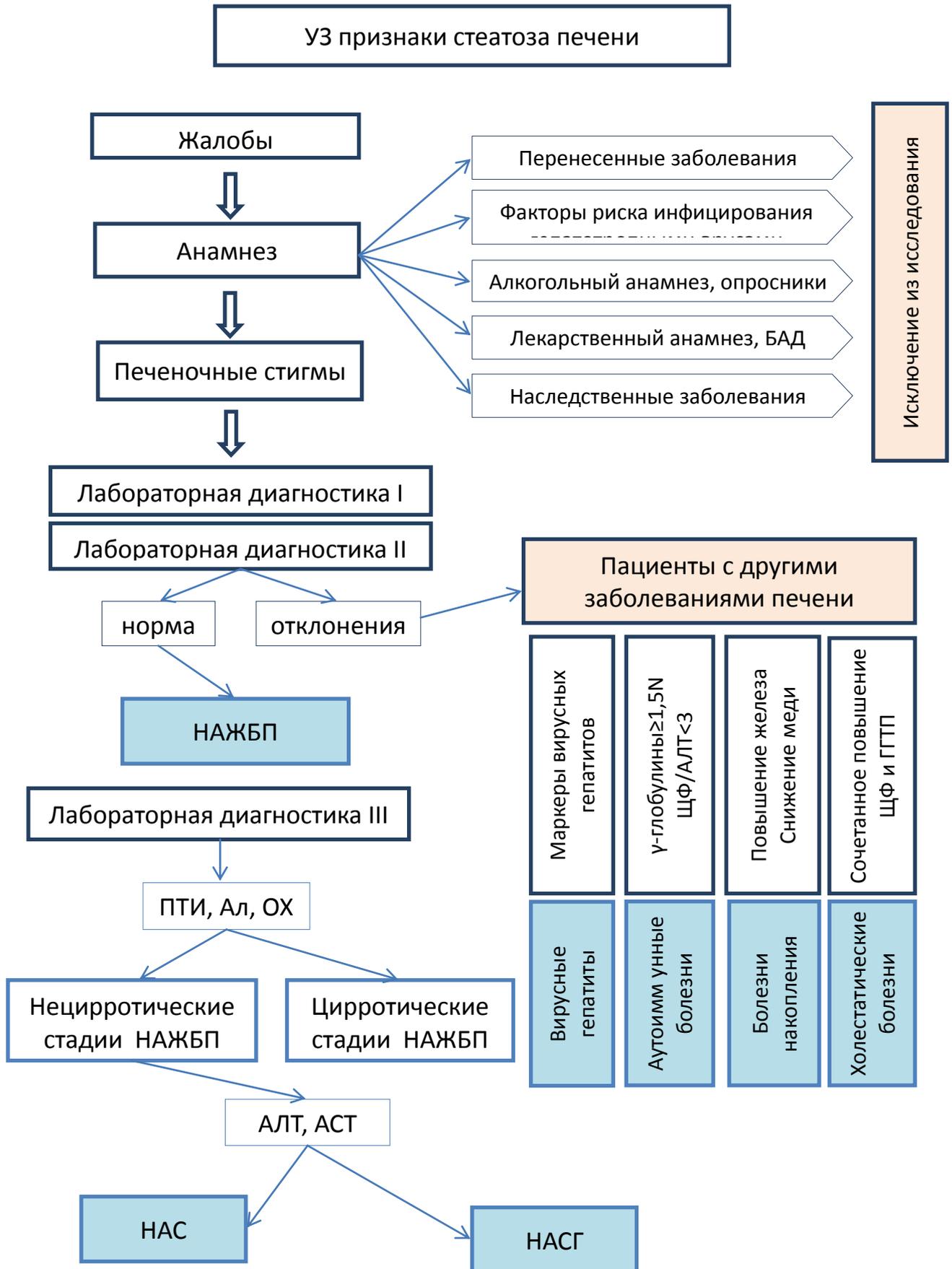


Рисунок 9 – Алгоритм диагностики неалкогольной жировой болезни печени

Из 630 обследованных с ультразвуковыми признаками жирового гепатоза 136 пациентов соответствовали критериям исключения из дальнейшего исследования: маркеры вирусных гепатитов (HBsAg, HCV-At) выявлены у 27 человек, 44 пациента были исключены, потому что длительное время употребляли различные растительные сборы и биологически активные добавки, у 4 обследованных диагностировано перекрестное аутоиммунные поражения печени (в частности, в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом), у 2 пациентов определены признаки наследственного нарушения обмена железа (первичный гемохроматоз, в последующем подтвержденный генетическим исследованием) (Таблица 20).

Таблица 20 – Выявленные заболевания печени, которые явились критериями исключения

Критерии исключения	Методы обследования	Количество пациентов	
		мужчины	женщины
Вирусные гепатиты	Жалобы Анамнез Физикальный осмотр ФПП HbsAg, HCV-At	19 – HCV-At 2 – HBsAg	4 – HCV-At 2 – HBsAg
Алкогольное поражение печени	Жалобы Анамнез Опросники AUDIT Физикальный осмотр	37	22
Лекарственные гепатиты	Лекарственный анамнез, прием БАД Физикальный осмотр	28	16
Аутоиммунные заболевания печени	Анамнез Сопутствующие заболевания ЩФ/АЛТ <3 Гамма-глобулин ≥1,5	-	4
Холестатические заболевания печени	Жалобы Анамнез Физикальный осмотр ЩФ, билирубин, ГГТП Антимитохондриальные антитела	-	-

Продолжение Таблицы 20

Критерии исключения	Методы обследования	Количество пациентов	
		мужчины	женщины
Наследственные заболевания печени	Анамнез	2 –	
	Семейный анамнез	Первичный гемохроматоз	-
Всего		88	48

В итоге ультразвуковые признаки жирового гепатоза, расцененные как проявление НАЖБП, были выявлены у 494/1985 пациентов, что составило 24,9% пациентов общей группы.

Результаты собственных исследований
ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

**3.1. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в
изучаемой популяции**

Признаки жирового гепатоза по данным УЗИ органов брюшной полости были обнаружены у 630 из 1985 человек, что составило 31,7% общей группы пациентов, первично включенных в исследование. Однако при проведении дообследования у 136 из 630 пациентов были диагностированы этиологические факторы поражения печени, перечисленные в предыдущей главе в Таблице 19. В итоге при исключении других причин поражения печени ультразвуковые признаки жирового гепатоза, являющиеся проявлениями НАЖБП, были выявлены у 494 из 1985 пациентов. Таким образом, распространенность НАЖБП в изучаемой группе составила 24,9%. Как видно из Таблицы 21 достоверно часто НАЖБП была отмечена во 2 возрастной группе пациентов среднего возраста – 35,1%, против 21,0% в 1 группе и 28,2% в 3 группе.

Таблица 21 – Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в возрастных группах

	1 возрастная группа 25-44 года, n=1331	2 возрастная группа 45-59 лет, n=445	3 возрастная группа 60-75 лет, n=209	Всего
НАЖБП, n (%)	279 (21,0%)* ¹⁻²	156 (35,1%)* ¹⁻²	59 (28,2%)** ¹⁻³	494 (24,9%)
Без НАЖБП, n (%)	1052 (79,0%)	289 (64,9%)	150 (71,8%)	1491 (75,1%)

* $p < 0,001$ – статистически достоверная разница между 1-й и 2-й группами;

** $p < 0,05$ – статистически достоверная разница между 2-й и 3-й группами.

Распространенность НАЖБП среди мужчин во всех возрастных группах было больше, чем среди женщин (Рисунок 10), достоверность превышения подтверждена в 1-й и 2-й группах (Таблица 22).

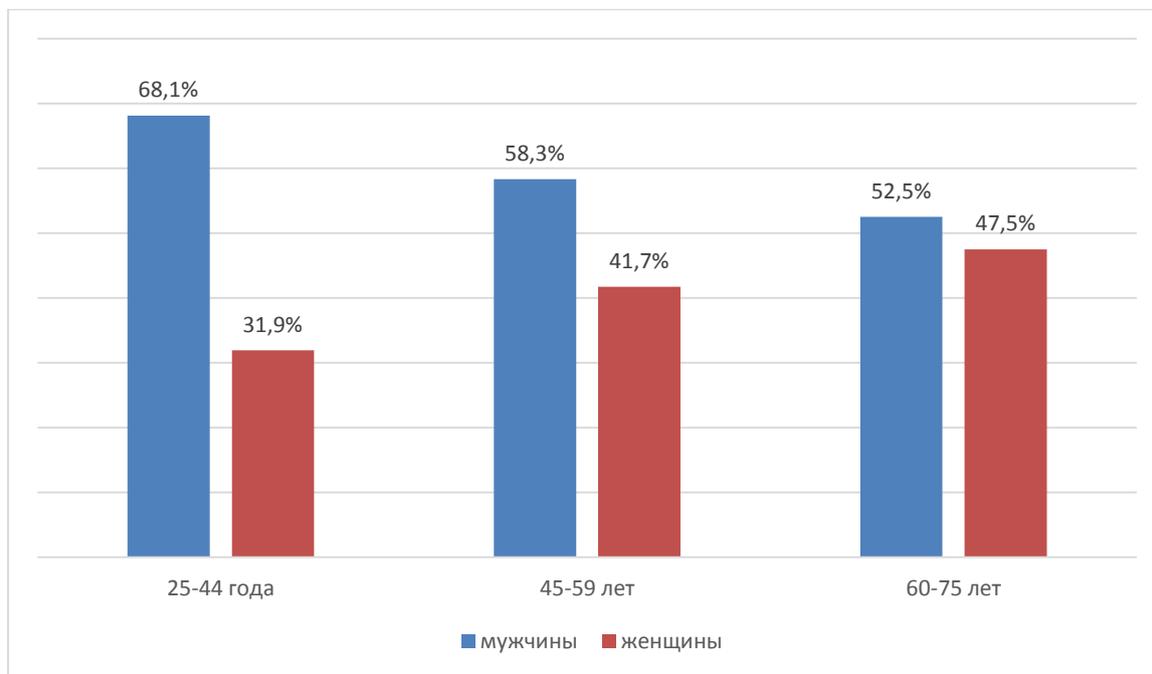


Рисунок 10 – Распределение пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени по возрастным группам

Таблица 22 – Распространенность НАЖБП в зависимости от пола

	1 возрастная группа 25-44 года n=279	2 возрастная группа 45-59 лет n=156	3 возрастная группа 60-75 лет n=59
Мужчины	190 (68,1%)	91 (58,3%)	31 (52,5%)
Женщины	89 (31,9%)	65 (41,7%)	28 (47,5%)
p	< 0,001	< 0,01	> 0,05

В целом по группе распространенность НАЖБП среди мужчин составила 63,2% (312/494) против 36,8% (182/494) среди женщин, $p < 0,001$.

Полученные по данным УЗИ печени основные качественные характеристики стеатоза печени (гиперэхогенность паренхимы, дистальное затухание сигнала, обеднение сосудистого рисунка), были объединены

согласно классификации С. С. Бацкова (1995г.) в 4 степени выраженности стеатоза печени: I степень – незначительная, II степень – умеренная, III степень – выраженная и IV степень – резко выраженная (Рисунок 11).

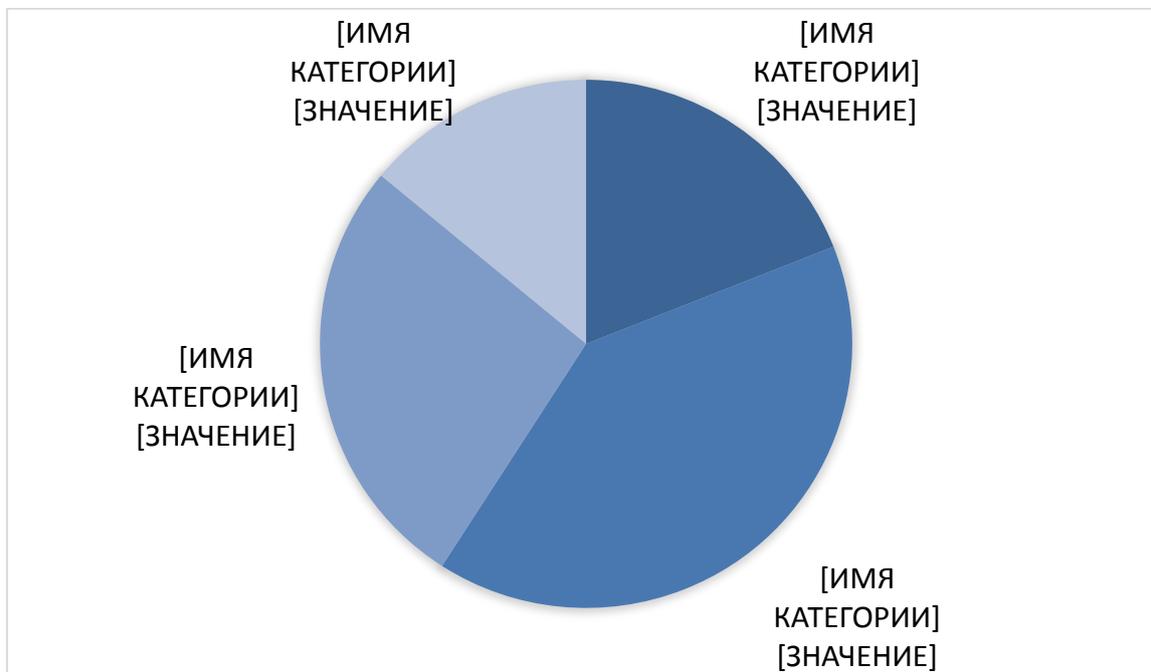


Рисунок 11 – Распределение пациентов по степени выраженности стеатоза печени (по С. С. Бацкову)

Чаще всего имела место умеренная степень выраженности стеатоза печени – 40,1% (198/494). Выраженная степень стеатоза выявлялась в 26,9% (133/494), незначительная степень – в 19,0% (94/494), реже всего встречалась резко выраженная степень стеатоза – в 14,0% (69/494).

По характеру распределения жировой ткани в печени были установлены три формы – диффузная, локальная и очаговая. Диффузная форма была преобладающей и встречалась у 94,5% (467/494) пациентов (Рисунок 12). При этом дистрофические изменения захватывали практически всю паренхиму печени с различной степенью интенсивности или практически одинаково.

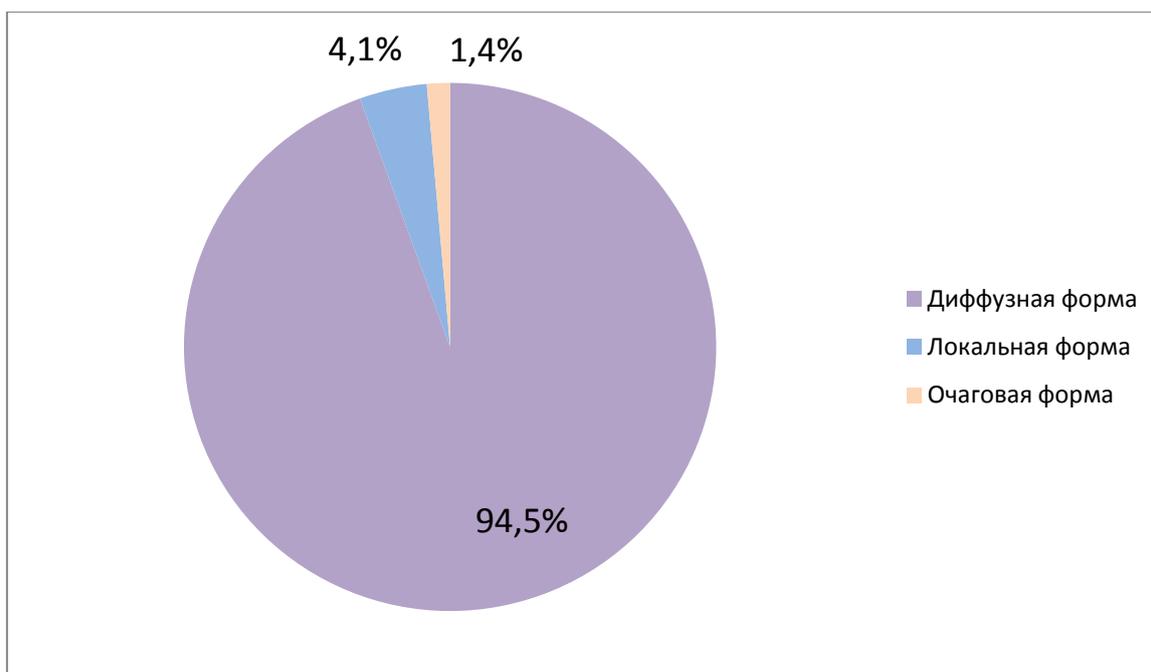


Рисунок 12 – Распределение пациентов по форме жирового гепатоза

Локальная и очаговая формы встречались значительно реже – в 4,1% (20/494) и 1,4% (7/494) случаев соответственно. При локальной форме были описаны отдельные крупные участки жировой инфильтрации в виде «полей», занимающих иногда целую долю печени, с сохранением больших зон неизменной паренхимы. При очаговой форме выявлялись единичные участки жировой инфильтрации, которые напоминали гиперэхогенные объемные образования. В зоне такого ограниченного участка наблюдалось повышение эхогенности паренхимы с однородной структурой паренхимы или иногда с зернистым текстурным рисунком, напоминающее собой гиперэхогенное объемное образование. Сосудистый рисунок печени в зоне измененного участка паренхимы не претерпевал каких-либо существенных изменений. В нашем исследовании все пациенты с выявленными участками пониженной (как при локальных формах гепатоза) или повышенной (как при очаговой форме) эхогенности были направлены на дообследование, в том числе для проведения компьютерной томографии органов брюшной полости.

НАЖБП и состояние поджелудочной железы. У пациентов с УЗ-признаками жирового гепатоза в 64,4% (318/494) случаев была отмечена

измененная структура поджелудочной железы в виде липоматоза (ЛПЖ) (Таблица 23). При этом эхографически чаще всего – в 68,9% (219/318) случаев – выявлялась неравномерное, чаще фокусовидное, повышение эхогенности железы с некоторой неотчетливостью внутренней структуры. В 31,1% (99/318) случаев изменения носили диффузный характер и затрагивали все отделы поджелудочной железы. Частым УЗ-признаком признаком ЛПЖ являлось снижение характерной для поджелудочной железы внутренней зернистости (неотчетливой внутренней структуры органа). У 24,5% (78/318) пациентов при проведении исследования были описаны так называемые жировые прослойки в ткани поджелудочной железы. Неровные, «смазанные» контуры органа были отмечены в 16,3% (52/318) случаев. Размеры железы оставались в пределах нормы. Изменений главного панкреатического протока у обследованных пациентов не наблюдалось.

Таблица 23 – Ультразвуковые признаки липоматоза поджелудочной железы у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Ультразвуковые признаки липоматоза поджелудочной железы	Пациенты с ЛПЖ n =318
Неравномерное (фокусовидное) повышение эхогенности	219 (68,9%)
Диффузное повышение эхогенности	99 (31,1%)
Уменьшение внутренней зернистости	254 (79,8%)
Неровные контуры	52 (16,3%)
Наличие жировых прослоек	78 (24,5%)

НАЖБП и состояние желчного пузыря. У пациентов с выявленным жировым гепатозом проводилась ультразвуковая оценка состояния билиарной системы: патология стенки желчного пузыря (холестероз стенки желчного пузыря), патологические процессы в желчи (билиарный сладж), а также обнаружение в полости желчного пузыря конкремента (камни

желчного пузыря) (Таблица 24). В нашем исследовании патология билиарной системы отмечена у 56,5% (279/494) пациентов с УЗ-признаками жирового гепатоза.

Таблица 24 – Варианты билиарной патологии по данным ультразвукового исследования у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Ультразвуковые признаки билиарной патологии	Количество пациентов n=279
Холестероз желчного пузыря, n (%)	136 (48,7%)
Билиарный сладж, n (%)	123 (44,1%)
Камни желчного пузыря, n(%)	20 (7,2%)

Наиболее часто в изучаемых группах наблюдалась эхографическая картина измененной стенки желчного пузыря – *холестероз стенки желчного пузыря* – у 48,7% (136/279) пациентов. Чаще всего определялась диффузная сетчатая форма (76 пациентов), при которой визуализировались четкие эхопозитивные включения в стенке пузыря на протяжении более 15 мм. Полипозная форма ХЖП, характеризующаяся наличием эхопозитивных образований, связанных со стенкой желчного пузыря, была установлена у 37 пациентов. Реже встречались сетчато-полипозная (19 человек) и очаговая сетчатая (4 человека) формы холестероза. Сочетанная патология желчного пузыря в виде билиарного сладжа и холестероза стенки была отмечена при УЗИ у 17,2% (48/279) пациентов.

Патология самой желчи – *билиарный сладж* – была выявлена в 44,1% (122/279) случаев. При этом были описаны следующие основные формы сладжа: взвесь гиперэхогенных частиц в виде точечных единичных или множественных смещаемых образований, не дающих акустической тени и выявляемых при изменении положения тела пациентом; неоднородная желчь с наличием сгустков в виде участков повышенной эхогенности; замазкообразная желчь с наличием участков, приближающихся по

эхогенности к паренхиме печени, смещаемых или фиксированных к стенке пузыря, с четким контуром, не дающих акустическую тень (Рисунок 13).



Рисунок 13 – Больной А., 46 лет. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: жировой гепатоз и холестероз желчного пузыря

Камни в желчном пузыре встречались относительно реже – в 7,2% (20/279) случаев. УЗ картина желчного камня была представлена гиперэхогенной структурой с дистальной акустической тенью. Минимальными размерами конкремента в желчном пузыре, при которых выявлялась дистальная акустическая тень или эффект ослабления, были камни 3-5 мм.

В целом при УЗИ органов брюшной полости в нашем исследовании наиболее часто наблюдалось сочетание изменений печени, поджелудочной железы и желчного пузыря – 35,8% (177/494) случаев. Сочетание стеатоза печени и стеатоза поджелудочной железы было отмечено в 28,5% (141/494), сочетание стеатоза печени и патологии желчного пузыря – в 20,7% (102/494) случаев, в то время как изолированная картина жирового гепатоза была описана лишь в 15,0% (74/494) случаев (Рисунок 14).

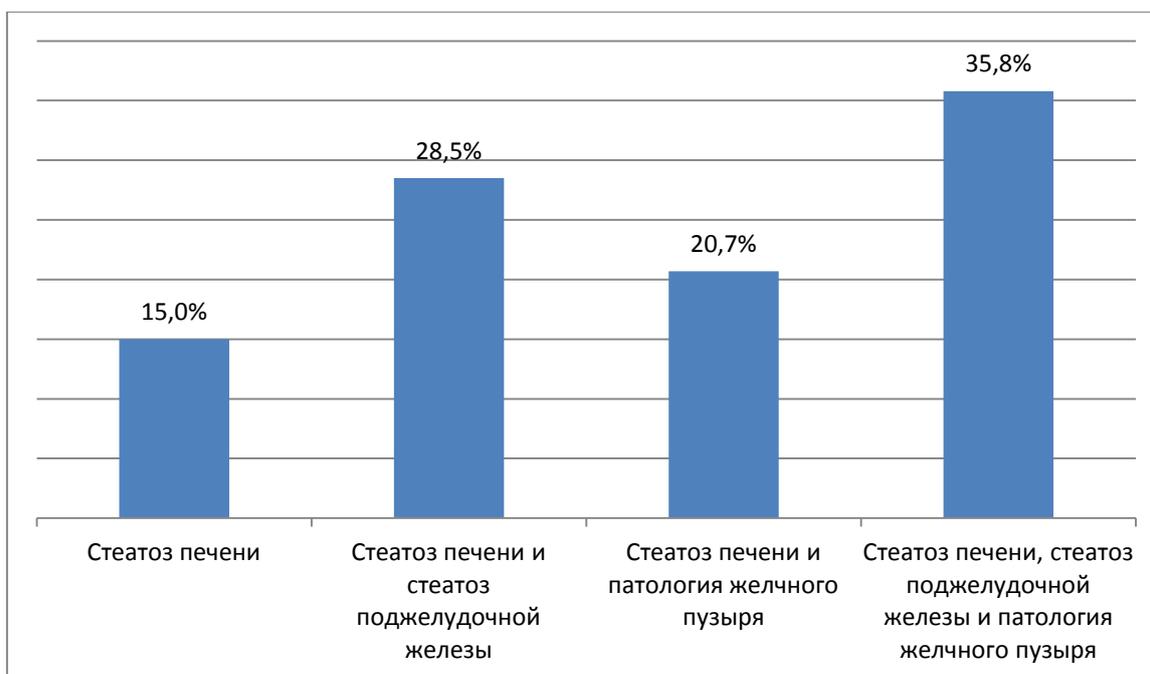


Рисунок 14 – Результаты ультразвукового исследования печени, поджелудочной железы и желчного пузыря в изучаемой группе

Клинико-лабораторные варианты НАЖБП. Для изучения клинико-лабораторных вариантов НАЖБП проводилась оценка функциональных проб печени по пяти показателям: маркеры цитолиза (АЛТ, АСТ), маркеры холестаза (ГГТП, ЩФ) и билирубин. Транзиторные изменения, не подтвержденные последующими результатами лабораторного исследования (2-х-кратное определение), в наше исследование не были включены. Пациентов с клинико-лабораторными признаками цирротической стадии НАЖБП в нашем исследовании не было.

НАСГ диагностировали по выраженности цитолиза, характеризующегося повышением АЛТ и/или АСТ. Распространенность НАСГ в общей группе пациентов составила 5,6% (112/1985), среди пациентов с НАЖБП – достоверно чаще 22,7% (112/494), $p < 0,001$. Частота встречаемости НАСГ была одинакова в различных возрастных группах – 21,5%, 25,0% и 22,0% соответственно, достоверно чаще стеатогепатит отмечался у женщин молодого ($p < 0,01$) и среднего ($p < 0,001$) возраста, а также в целом по группе ($p < 0,001$) (Таблица 25).

Таблица 25 – Клинико-лабораторные варианты нецирротических форм неалкогольной жировой болезни печени в изучаемых группах

	1 возрастная группа 25-44 года n=279	2 возрастная группа 45-59 лет n=156	3 возрастная группа 60-75 лет n=59	Всего пациентов с НАЖБП n=494
НАСГ, n (%)	60 (21,5%)	39 (25,0%)	13 (22,0 %)	112 (22,7%)
Мужчины	22 (36,7%)	9 (23,1%)	7 (53,8%)	37 (33,0%)*
Женщины	38 (63,3%)	30 (76,9%)	6 (46,2%)	75 (67,0%)*
p	< 0,01	< 0,001	> 0,05	< 0,001
НАС, n (%)	219 (78,5%)	117 (75,0%)	46 (78,0%)	382 (77,3%)
Мужчины	169 (77,2%)	82 (70,1%)	24 (52,2%)	275 (72,0%)
Женщины	50 (22,8%)	35 (29,9%)	22 (47,8%)	107 (28,0%)
p	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,001

Таким образом, в целом в изучаемой группе распространенность НАЖБП составила 24,9%, распространенность стеатогепатита 5,6% (Рисунок 15). Среди пациентов с НАЖБП преобладала клинико-лабораторная форма стеатоза печени (77,3%), стеатогепатит встречался в 22,7% наблюдений, достоверно чаще у женщин молодого и среднего возраста.

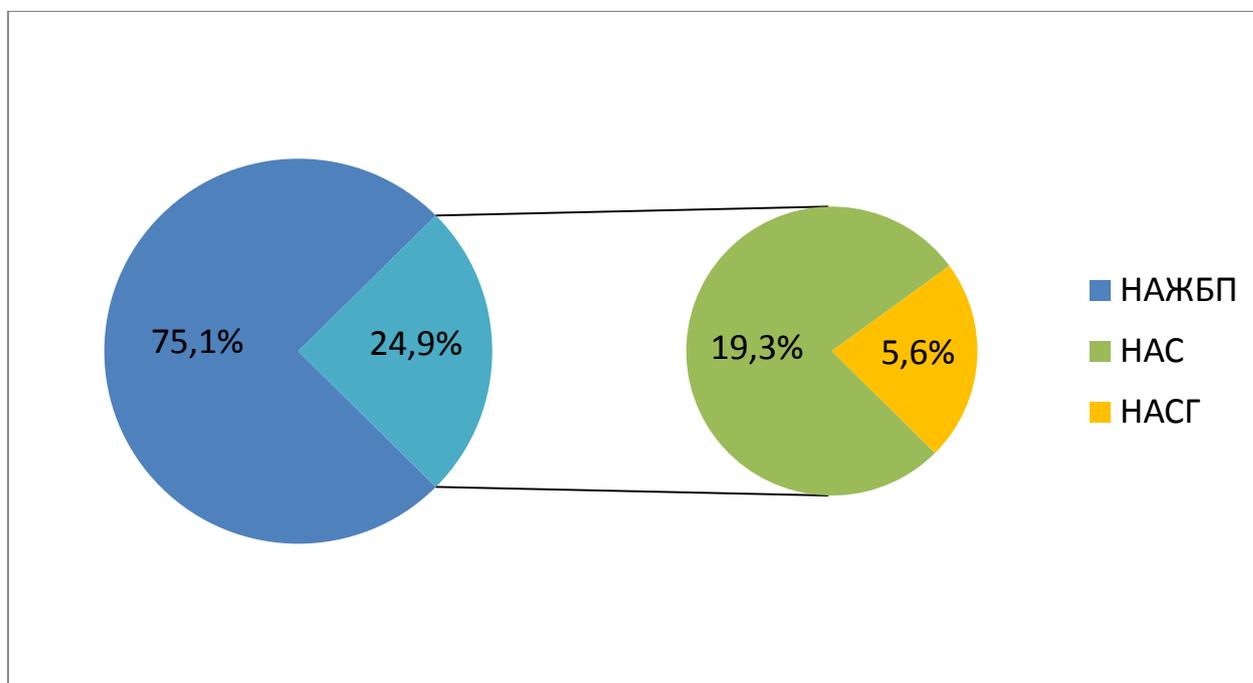


Рисунок 15 – Выявляемость различных форм неалкогольной жировой болезни печени

Среди пациентов с НАСГ (n=112) показатель АЛТ превышал норму у 99 пациентов, АСТ – у 83 пациентов. Повышение аминотрансфераз было как изолированным, так и сочетанным. Повышение аминотрансфераз по возрастным группам представлено в Таблице 26.

Таблица 26 – Особенности повышения аминотрансфераз в разных возрастных группах у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом

Показатель, n (%)	1 возрастная группа 25-44 года n = 60	2 возрастная группа 45-59 лет n = 39	3 возрастная группа 60-75 лет n = 13	Всего в группе с НАСГ n=112
Изолированное повышение АЛТ	14 (23,3%)	13 (33,3%)	2 (15,4%)	29 (25,9%)*
Изолированное повышение АСТ	3 (5,0%)	6 (15,4%)	4 (30,8%)	13 (11,6%)
Сочетанное повышение АЛТ и АСТ	43 (71,7%)	20 (51,3%)	7 (53,8%)	70 (62,5%)**

* $p < 0,05$ – статистически достоверная разница по сравнению с изолированным повышением АСТ; ** $p < 0,001$ – достоверная разница по сравнению с изолированным повышением аминотрансфераз

Как следует из представленных в таблице данных достоверно чаще ($p < 0,001$) отмечалось сочетанное повышение АЛТ и АСТ. В свою очередь, изолированное повышение АЛТ отмечалось достоверно чаще ($p < 0,01$), чем изолированное повышение АСТ – 25,9% (29/112) против 11,6% (13/112) соответственно. Таким образом, более значимым показателем для диагностики стеатогепатита является повышение уровня АЛТ по сравнению с АСТ.

Степень активности НАСГ различалась среди пациентов НАЖБП: минимальная степень активности (повышение АЛТ и/или АСТ до 3-х норм) наблюдалась у 76,8% (86/112) пациентов, умеренная степень активности (аминотрансферазы от 3-х до 5-ти норм) отмечена в 23,2% (26/112) случаев.

Высокой степени активности с повышением аминотрансфераз более 5 норм в нашем исследовании ни у одного пациента не было выявлено (Таблица 27).

Таблица 27 – Степени активности неалкогольного стеатогепатита в возрастных группах

	1 возрастная группа 25-44 года n = 60	2 возрастная группа 45-59 лет n = 39	3 возрастная группа 60-75 лет n = 13	Всего в группе с НАСГ n=112
Низкая степень активности, n(%)	51 (85,0%)	26 (66,7%)	9 (69,2%)	86 (76,8%)
Умеренная степень активности, n(%)	9 (15,0%)	13 (33,3%)	4 (30,8%)	26 (23,2%)
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

При анализе показателей холестаза (ЩФ и ГГТП) более выраженным было изменение показателя ГГТП. Всего в группе пациентов с НАЖБП изолированное повышение показателя ГГТП, характеризующего гепатоцеллюлярный холестаз, было отмечено в 26,1% (129/494) случаев без статистической разницы по возрастным группам (Таблица 28). У большинства пациентов наблюдалось повышение этого показателя не более 3-х норм – 86,8% (112/129) случаев, и только в 13,2% (17/129) – умеренное повышение ГГТП с максимальными значениями 382,3 ед/л.

Таблица 28 – Выраженность холестаза в возрастных группах

Виды холестаза	1 возрастная группа 25-44 года n=279	2 возрастная группа 45-59 лет n=156	3 возрастная группа 60-75 лет n=59	Всего пациентов с НАЖБП n=494
Гепатоцеллюлярный	71 (25,4%)	45 (28,8%)	13 (22,0%)	129(26,1%)
Каналикулярный	10 (3,6%)	4 (2,6%)	3 (5,1%)	17 (3,4%)
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Сочетанное повышение ГГТП и ЩФ, характеризующее каналикулярный холестаза, было отмечено у 3,4% (17/494) пациентов с НАЖБП без статистической разницы по возрастным группам (Табл. 30). Признаков дуктулярного холестаза у пациентов не было выявлено.

Резюме. Таким образом, в изучаемой группе пациентов, проходивших скрининговое обследование (включая результаты УЗИ органов брюшной полости), распространенность НАЖБП составила 24,9%, распространенность стеатогепатита 5,6%. При УЗИ достоверно чаще был выявлен жировой гепатоз умеренной степени выраженности, преобладала его диффузная форма. Отмечено сочетание жирового гепатоза с изменениями поджелудочной железы в 64,4% и желчного пузыря в 56,5%, изолированные изменения печени при УЗИ встречались лишь в 15,0% исследований. Среди пациентов с НАЖБП преобладала клиничко-лабораторная форма стеатоза печени (77,3%), стеатогепатит с повышением уровня аминотрансфераз встречался в 22,7% наблюдений, достоверно чаще у женщин молодого и среднего возраста. Кроме того, у 26,1% пациентов с НАЖБП имели место лабораторные признаки гепатоцеллюлярного холестаза.

3.2. Оценка синергизма факторов риска возникновения и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени

Одна из главных особенностей факторов риска – синергизм их действия: на практике у пациентов, как правило, обнаруживают 2-3 и более факторов риска. Синергетические факторы формирования НАЖБП мы разделили на: а) патогенетически связанные с развитием НАЖБП (ИР и АО), и б) зависящие от образа жизни (ПП, ФА, курение).

3.1.1. Оценка инсулинорезистентности

Для оценки ИР в нашем исследовании мы использовали три показателя: расчетный индекс НОМА-IR, основанный на показателях

углеводного обмена; индекс отношения ТГ к ХС ЛПВП, основанный на показателях липидного обмена; МИ, основанный на показателях липидного и углеводного обмена (Патент на изобретение № 2493566) [89; 90]. Проводилось определение средних показателей, в зависимости от пола и возраста.

Индекс НОМА-IR. Для расчета индекса НОМА-IR в формуле используются показатели глюкозы плазмы крови и инсулина натощак. Средние значения глюкозы плазмы крови натощак во всех возрастных группах находились в пределах нормальных значений, увеличиваясь с возрастом (Таблица 29).

Таблица 29 – Средние показатели, диапазоны значений глюкозы и инсулина натощак и через 2 часа в различных возрастных группах

Показатель	1 возрастная группа 25-44 года n = 1331	2 возрастная группа 45-59 лет n = 445	3 возрастная группа 60-75 лет n = 209
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,22±0,63 [3,24÷6,98]	5,52±0,63 [3,36÷6,90]	5,67±0,65 [3,72÷6,90]
Глюкоза через 2 ч, моль/л	5,76±1,59 [2,70÷10,9]	5,97±1,54 [3,70÷10,20]	6,13±1,56 [3,20÷10,9]
Инсулин натощак, мкМЕ/мл			
мужчины	9,63±6,15 [2,00÷36,4]	11,0±7,29 [2,00÷35,0]	9,77±5,72 [2,00÷32,3]
женщины	8,22±5,74 [2,00÷39,8]	11,1±7,18 [2,00÷39,1]	10,0±5,89 [2,00÷34,0]
Инсулин через 2 ч, мкМЕ/мл			
мужчины	23,9±22,6 [2,00÷123,0]	25,5±20,9 [4,30÷121,1]	31,8±23,9 [4,20÷89,9]
женщины	28,6±25,6 [3,90÷126,0]	35,7±33,6 [5,80÷133,0]	29,5±23,8 [6,50÷117,0]
Гликозилированный гемоглобин, %	5,31±0,41 [3,90÷6,40]	5,52±0,49 [2,40÷6,40]	5,55±0,47 [4,00÷6,40]

Средние значения гликемии через 2 часа после нагрузки 75 г глюкозы также были в пределах нормальных значений. При этом пациенты со значением глюкозы плазмы крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л и через 2 часа после нагрузки $\geq 11,1$ ммоль/л не включались в исследование как пациенты с подозрением на сахарный диабет. Уровень гликированного гемоглобина был нормальным во всех группах, не превышая 6,5%.

При проведении скринингового обследования были выявлены нарушения углеводного обмена в виде нарушенной гликемии натощак (НГН) и нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ), которые представлены в Таблице 30.

Таблица 30 – Различные виды нарушений углеводного обмена в различных возрастных группах

Возрастная группа, пол	Нарушения углеводного обмена	
	Нарушенная гликемия натощак, n (%)	Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)
1 возрастная группа, n=1331 мужчины n=739 женщины n=592	95 (7,1%)	167 (12,5%)
	46 (6,2%) 49 (8,3%)	91 (12,3%) 76 (12,8%)
2 возрастная группа, n=445 мужчины n=235 женщины n=210	53 (11,9%)* $p^{1-2} < 0,01$	77 (17,3%)* $p^{1-2} < 0,05$
	18 (7,6%) 35 (16,7%)* $p^{м-ж} < 0,01$	34 (14,5%) 43 (20,5%)
3 возрастная группа, n=209 мужчины n=116 женщины n=93	31 (14,8%)* $p^{1-3} < 0,001$	30 (14,3%)
	17 (14,6%) 14 (15,0%)	20 (17,2%) 10 (10,7%)
Всего, n=1985	179 (9,0%)	274 (13,8%)

* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,05$ – статистически достоверная разница между группами

Как видно из Таблицы 30, НГН в изучаемой группе была выявлена в 9,0% случаев (179/1985) с достоверным увеличением распространенности с

возрастом. НГН, характеризующаяся гипергликемией натощак (6,1–6,9 ммоль/л), была отмечена у 7,1%, 11,9% и 14,8% пациентов 1, 2, и 3 возрастных групп соответственно. У женщин средней возрастной группы НГН встречалась достоверно чаще ($p < 0,01$), чем у мужчин, в других группах достоверного различия по гендерному признаку установлено не было. Другой вид нарушений углеводного обмена – НТГ – выявлялся достоверно чаще, чем НГН ($p < 0,001$) – в 13,8% случаев, наиболее часто в средней возрастной группе (17,3% против 12,5% в 1-й возрастной группе, $p < 0,05$, и 14,3% - в 3-й группе). В 1-ой и 2-ой группах НТГ чаще выявлялась у женщин, чем у мужчин без достоверного различия.

Иммунореактивный инсулин. Средние значения ИРИ натощак были наибольшими во 2 возрастной группе и достоверно не отличались у мужчин и женщин, составляя $11,0 \pm 7,29$ и $11,1 \pm 7,18$ мкМЕ/мл соответственно (Таблица 31). Средние значения ИРИ через 2 часа были наибольшими также во 2-ой возрастной группе у женщин ($35,7 \pm 33,6$ мкМЕ/мл), а среди мужчин – в 3-й возрастной группе ($31,8 \pm 23,9$ мкМЕ/мл).

Таблица 31 – Гиперинсулинемия у пациентов изучаемых групп по уровню иммунореактивного инсулина натощак и через 2 часа

Возрастная группа, пол	ИРИ натощак > 15 мкМЕ/мл	ИРИ через 2 часа > 28 мкМЕ/мл
1 возрастная группа 25-44 года, n=1331 мужчины n=739 женщины n=592	156 (11,7%) 104 (14,1%) 52 (8,8%)	374(28,1%) 170 (23,0%) 204 (34,5%)
2 возрастная группа 45-59 лет, n=445 мужчины n=235 женщины n=210	90 (20,2%) 50 (21,3%) 40 (19,0%)	161 (36,2%) 79 (33,6%) 82 (39,0%)
3 возрастная группа 60-75 лет, n=209 мужчины n=116 женщины n=93	35 (16,7%) 19 (16,4%) 16(17,2%)	72 (34,4%) 43 (37,1%) 29 (31,2%)
Всего, n=1985	281 (14,2%)*	607 (30,6%)*

* $p < 0,001$ – статистически достоверная разница

Как представлено в Таблице 31 в нашем исследовании уровень ИРИ $> 15,0$ мкМЕ/мл натощак и ИРИ $> 28,0$ мкМЕ/мл после нагрузки глюкозой расценивалось как гиперинсулинемия. Это состояние было выявлено в 14,2% при определении ИРИ натощак и достоверно чаще по ИРИ через 2 часа после нагрузки 75г глюкозы – в 30,6% ($p < 0,001$). Наиболее часто гиперинсулинемия встречалась во 2-ой возрастной группе без достоверного различия по гендерному признаку.

НОМА-IR. Пороговое значение резистентности к инсулину, выраженной в НОМА-IR, обычно определяется как 75-я перцентиль (или верхняя квартиль) его кумулятивного популяционного распределения в здоровой популяции. В нашем исследовании использовалось пороговое значение НОМА-IR 2,6. При значении НОМА-IR $\leq 2,6$ пациенты считались инсулиночувствительными, при превышении этого показателя (НОМА-IR $> 2,6$) – инсулинорезистентными. Анализ распределения индекса НОМА-IR во всей исследуемой группе (1985 человек) представлен в Таблице 32.

Таблица 32 – Распределение индекса НОМА-IR в группе пациентов, проходивших диспансерное обследование за период 2009-2010гг. (n=1985)

Процентили	Значение НОМА-IR
25	1,1333
50	1,7080
75	2,6404

В нашей группе ИР-пациентов было 31,0% (615/1985): 62,9% (387/615) мужчин и 37,1% (228/615) женщин; остальные 69,0% (1370/1985) обследованных были инсулиночувствительными пациентами: 51,3% (703/1370) мужчин и 48,7% (667/1370) женщин (Рисунок 16).

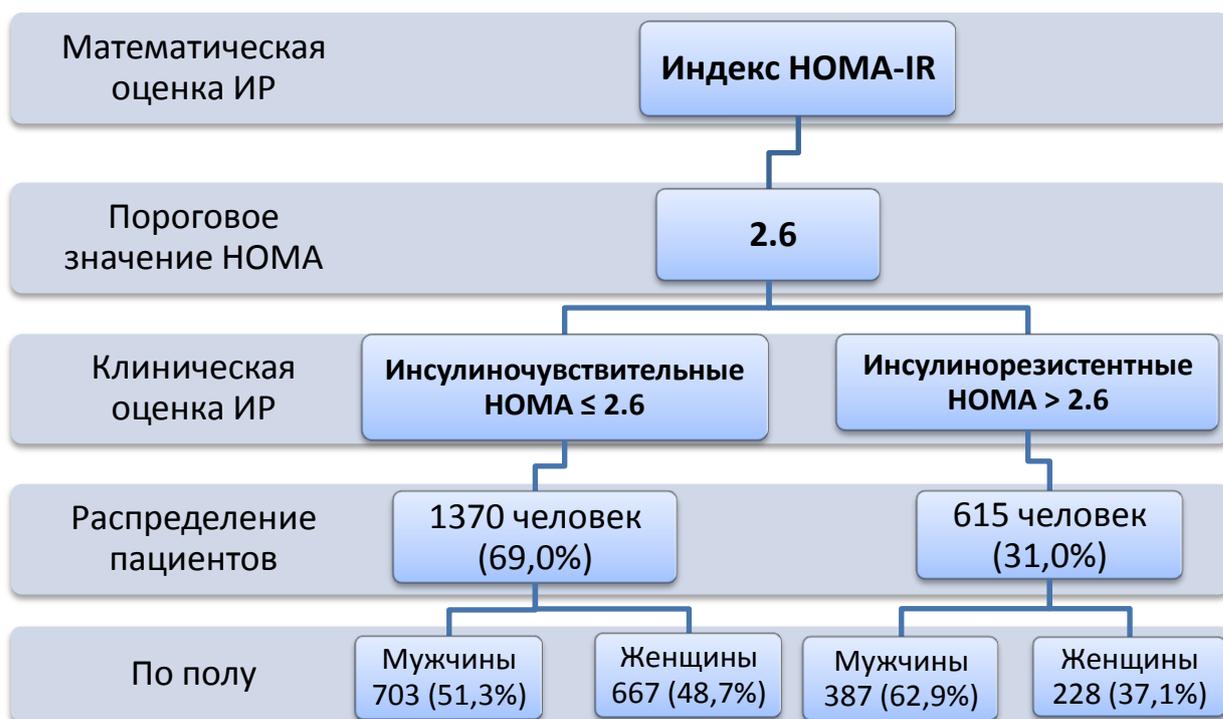


Рисунок 16 – Оценка инсулинорезистентности по индексу НОМА-ИР

Средние значения НОМА-ИР среди ИР-пациентов в 1 возрастной группе были выше у мужчин, чем у женщин, составляя $4,09 \pm 1,63$ и $3,96 \pm 1,63$ соответственно ($p > 0,05$) (Таблица 33). Во 2-й и 3-й возрастных группах средние значения НОМА были выше у женщин ($4,58 \pm 2,11$ и $4,12 \pm 1,60$ соответственно), однако достоверно различия не демонстрировали ($p > 0,05$).

Таблица 33 – Средние показатели и диапазон значений НОМА-ИР в возрастных группах по полу

Возрастная группа, пол	Показатель НОМА-ИР	
	$\leq 2,6$	$> 2,6$
1 возрастная группа 25-44 года n=1331		
мужчины n=739	$1,45 \pm 0,58$ [0,39÷2,60]	$4,09 \pm 1,63$ [2,61÷10,3]
женщины n=592	$1,34 \pm 0,55$ [0,38÷2,59]	$3,96 \pm 1,63$ [2,64÷9,89]
2 возрастная группа 45-59 лет n=445		
мужчины n=235	$1,57 \pm 0,57$ [0,37÷2,60]	$4,52 \pm 1,78$ [2,63÷9,44]
женщины n=210	$1,61 \pm 0,52$ [0,42÷2,52]	$4,58 \pm 2,11$ [2,61÷11,6]

Продолжение Таблицы 33

Возрастная группа, пол	Показатель НОМА-IR	
	$\leq 2,6$	$>2,6$
3 возрастная группа 60-75 лет n=209		
мужчины n=116	1,46±0,62 [0,41÷2,50]	3,99±1,43 [2,67÷9,19]
женщины n=93	1,61±0,59 [0,50÷2,45]	4,12±1,60 [2,79÷9,07]

Как видно из Таблицы 33, самые высокие средние показатели НОМА-IR были у женщин в средней возрастной группе (4,58±2,11).

При оценке распространенности ИР в возрастных группах было показано, что в 1-й возрастной группе ИР-пациентов было 27,0% (360/1331), во 2-й группе таких пациентов было достоверно больше 38,7% (172/445), в 3 группе – 39,7% (83/209 человек) (Таблица 34). Во всех группах количество мужчин было больше, чем женщин.

Таблица 34 – Распределение пациентов по НОМА-IR в разных возрастных группах по полу

Возрастная группа, пол	Показатель НОМА-IR	
	$\leq 2,6$	$>2,6$
1 возрастная группа 25-44 года n=1331	971 (73,0%)	360 (27,0%)*
мужчины n=739	496 (67,1%)	243 (32,9%)
женщины n=592	475 (80,2%)	117 (19,8%)
2 возрастная группа 45-59 лет n=445	273 (61,3%)	172 (38,7%)* $p^{1-2} < 0,001$
мужчины n=235	140 (59,6%)	95 (40,4%)
женщины n=210	133 (63,3%)	77 (36,7%)
3 возрастная группа 60-75 лет n=209	126 (60,3%)	83 (39,7%)** $p^{1-3} < 0,001$
мужчины n=116	67 (57,8%)	49 (42,2%)
женщины n=93	59 (63,4%)	34 (36,6%)

* $p^{1-2} < 0,001$ – статистически достоверная разница между 1-й и 2-й возрастными группами; $p^{1-3} < 0,001$ – между 1-й и 3-й группами.

При сопоставлении нарушений углеводного обмена и ИР было показано, что 81,0% (145/179) пациентов с НГН и 73,7% (202/274) пациентов с НТГ имели ИР, т.е. имели $\text{НОМА-IR} > 2,6$ (Рисунок 17).

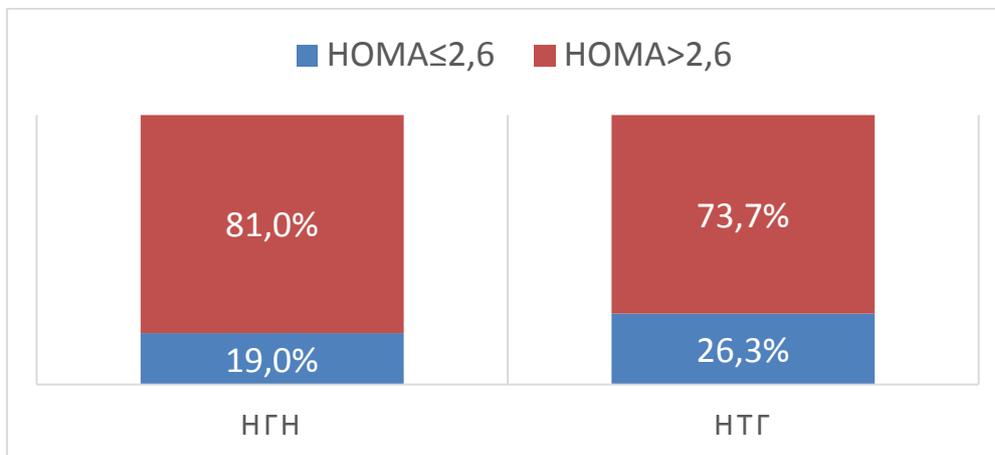


Рисунок 17 – Сочетание нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности в изучаемой группе

Резюме. Таким образом, распространенность ИР в нашей группе по индексу НОМА-IR составила 31,0%. ИР достоверно чаще встречалась в старшей возрастной группе, по гендерному признаку – чаще у мужчин, чем у женщин. Гиперинсулинемия при определении инсулина натощак была выявлена в 14,2%, а через 2 часа после нагрузки 75г глюкозы – достоверно чаще – в 30,6%. При сопоставлении нарушений углеводного обмена и ИР было показано, что 81,0% пациентов с НГН и 73,7% пациентов с НТГ имели ИР по НОМА-IR . У пациентов с НАЖБП встречаемость ИР была достоверно чаще, чем у пациентов без НАЖБП.

Индекс ТГ/ХС ЛПВП. Другой показатель, который мы использовали для оценки ИР, был расчетный индекс отношения уровня ТГ к ХС ЛПВП, основанный на показателях липидного обмена.

Средние показатели ТГ плазмы крови превышали верхнюю границу нормы (ВГН) у мужчин 2-й возрастной группы ($1,74 \pm 0,91$ ммоль/л), без достоверного отличия в других группах (Таблица 35).

Таблица 35 – Средние показатели и диапазоны значений триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности в группах наблюдения

Показатели	1 возрастная группа 25-44 года n=1331	2 возрастная группа 45-59 лет n=445	3 возрастная группа 60-75 лет n=209
ТГ, ммоль/л			
мужчины	1,40±0,81 [0,53÷3,81]	1,74±0,91 [0,62÷3,75]	1,42±0,59 [0,60÷2,55]
женщины	1,11±0,53 [0,54÷3,48]	1,30±0,60 [0,55÷3,40]	1,55±0,65 [0,60÷3,32]
ХС ЛПВП, ммоль/л			
мужчины	1,32±0,28 [0,77÷2,21]	1,31±0,28 [0,73÷2,17]	1,32±0,29 [0,90÷2,10]
женщины	1,47±0,30 [0,79÷2,23]	1,43±0,29 [0,98÷2,12]	1,53±0,33 [1,02÷2,26]

Как представлено в Таблице 35, максимальное значение ТГ отмечено у мужчин 1 группы (3,81 ммоль/л). У женщин средние значения были в пределах нормы, увеличиваясь с возрастом. Средние показатели ХС ЛПВП оставались в норме во всех группах наблюдения у мужчин и женщин.

Гипертриглицеридемия была отмечена у 21,9% обследованных общей группы (434/1985), достоверно чаще у мужчин (28,8% – 314/1090), чем у женщин (13,4% – 120/895), $p < 0,001$ (Таблица 36).

Таблица 36 – Гипертриглицеридемия и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности у пациентов изучаемых групп

Возрастная группа, пол	ТГ > 1,7 ммоль/л	ХС ЛПВП у мужчин ≤ 1,0 ммоль/л у женщин ≤ 1,2 ммоль/л
1 возрастная группа 25-44 года n=1331	237 (17,8%)	213 (16,0%)
мужчины n=739	189 (25,6%)	91 (12,3%)
женщины n=592	48 (8,1%)	122 (20,6%)

Продолжение Таблицы 36

Возрастная группа, пол	ТГ > 1,7 ммоль/л	ХС ЛПВП у мужчин \leq 1,0 ммоль/л у женщин \leq 1,2 ммоль/л
2 возрастная группа 45-59 лет n=445	133 (29,9%)* $p^{1-2} < 0,001$	88 (19,8%)
мужчины n=235	96 (40,8%)	30 (12,8%)
женщины n=210	37 (17,6%)	58 (27,6%)
3 возрастная группа 60-75 лет n=209	64 (30,6%)* $p^{1-3} < 0,001$	29 (13,9%)
мужчины n=116	29 (25,0%)	12 (10,3%)
женщины n=93	35 (37,6%)	17 (18,3%)
Всего, n=1985	434 (21,9%)	330 (16,6%)

* $p^{1-2} < 0,001$ – статистически достоверные различия между 1-й и 2-й возрастными группами; $p^{1-3} < 0,001$ – между 1-й и 3-й группами.

Снижение уровня ХС ЛПВП было выявлено у 16,6% обследованных в общей группе (330/1985), достоверно чаще у женщин – 22,0% (197/895), чем у мужчин – 12,2% (133/1090), $p < 0,001$.

Пороговое значение индекса, рассчитанное в мг/дл, составляет 3,5 по данным американских исследователей [153]. Нами произведен пересчет уровня соотношения в единицы измерения липидов в ммоль/л, который составил 1,37 (Рисунок 18).

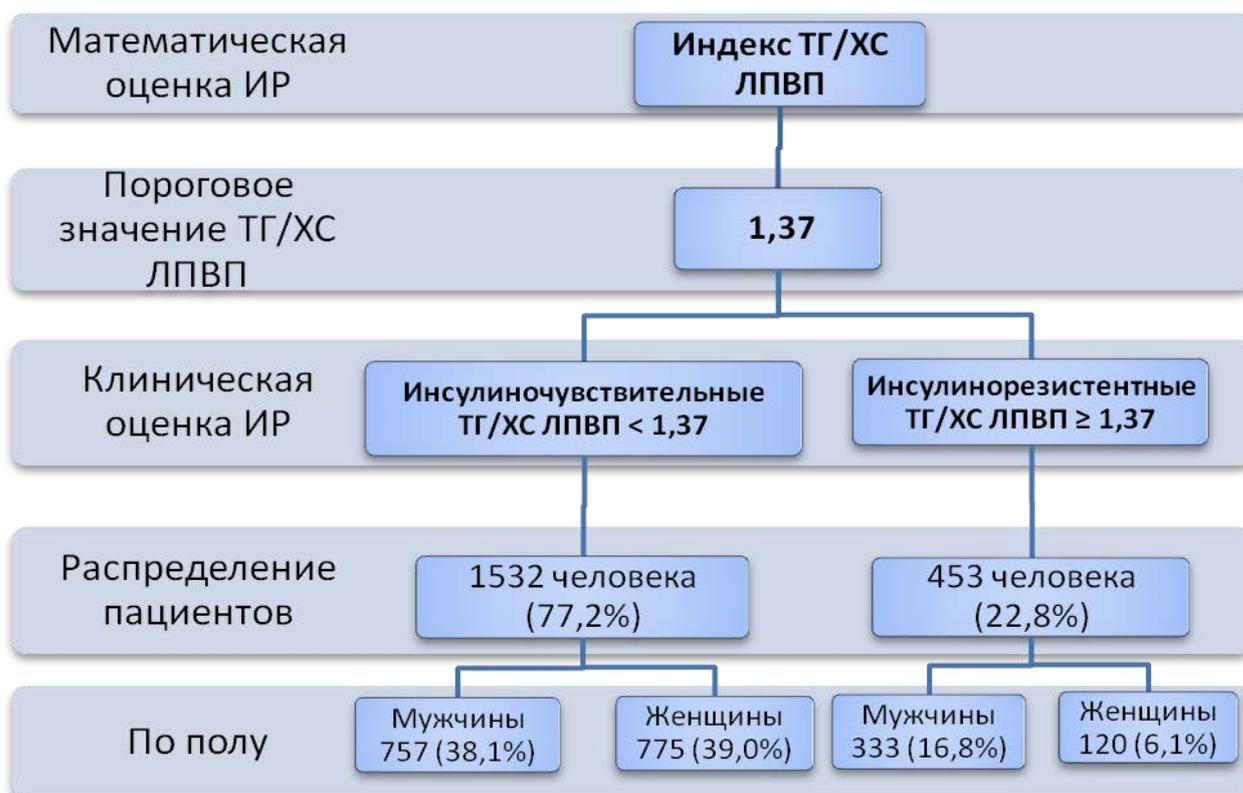


Рисунок 18 – Оценка инсулинорезистентности по индексу отношения триглицеридов к холестерину липопротеидов высокой плотности

ИР при значении индекса $\geq 1,37$ была диагностирована у 22,8% (453/1985) обследованных. Частота ИР у мужчин составила 30,6% (333/1090) и только 13,4% у женщин (120/895), $p < 0,001$.

При анализе средних показателей индекса наибольшие значения в группе с ИР наблюдались во 2-й возрастной группе, у мужчин – $3,39 \pm 0,62$ у женщин $2,21 \pm 0,53$, без достоверного различия между группами (Таблица 37).

Таблица 37 – Средние показатели и диапазоны значений индекса отношения триглицеридов к холестерину липопротеидов высокой плотности

Возрастная группа	ТГ/ХС ЛПВП < 1,37		ТГ/ХС ЛПВП $\geq 1,37$	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
1-я возрастная группа 25-44 года, n=1331	n=545 $0,76 \pm 0,28$ [0,29÷1,36]	n=537 $0,68 \pm 0,26$ [0,28÷1,32]	n=194 $2,13 \pm 0,58$ [1,38÷4,03]	n=55 $2,08 \pm 0,54$ [1,37÷3,25]

Продолжение Таблицы 37

Возрастная группа	ТГ/ХС ЛПВП < 1,37		ТГ/ХС ЛПВП ≥ 1,37	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
2-я возрастная группа 45-59 лет, n=445	n=138 0,83±0,30 [0,31÷1,36]	n=177 0,76±0,28 [0,29÷1,36]	n=97 3,39±0,62* [1,38÷3,39]	n=33 2,21±0,53* [1,46÷3,27]
3-я возрастная группа 60-75 лет, n=209	n=74 0,78±0,29 [0,40÷1,34]	n=61 0,74±0,30 [0,33÷1,33]	n=42 1,72±0,21 [1,43÷2,20]	n=32 1,80±0,42 [1,40÷3,00]

*p < 0,05

При сопоставлении показателя ТГ/ХС ЛПВП с НОМА-IR было показано, что из 615 пациентов с НОМА-IR > 2,6 у 241 пациента значение ТГ/ХС ЛПВП было более 1,37 (специфичность 80%), при этом у 212 пациентов с ТГ/ХС ЛПВП более 1,37 по индексу НОМА-IR ИР не определялась (чувствительность 53%).

Резюме. Таким образом, распространенность ИР в нашей группе по отношению ТГ/ХС ЛПВП составила 22,8%. ИР чаще встречалась у мужчин в молодой и средней возрастных группах. Максимальные значения отмечены были у мужчин 2-й возрастной группы.

Метаболический индекс. Согласно разработанному способу скрининговой диагностики инсулинорезистентности (Патент на изобретение № 2493566) нами был предложен МИ с использованием показателей углеводного и липидного спектра [90; 92].

Расчет индекса МИ и его порогового уровня проводили путем анализа характеристической кривой. При этом была показана графическая зависимость между чувствительностью и специфичностью предложенного индекса. На Рисунке 19 показана характеристическая кривая и ее 95% доверительные интервалы для оценки информативности предлагаемого индекса МИ. По оси ординат обозначена частота истинно положительных результатов (чувствительность), по оси абсцисс – частота ложноположительных результатов (100% минус специфичность) по всему

диапазону точек разделения. Значения по осям соответствуют вероятностям от 0 до 1 (т.е. от 0 до 100%). Полученный график иллюстрирует дилемму, возникающую при достижении компромисса между чувствительностью и специфичностью.

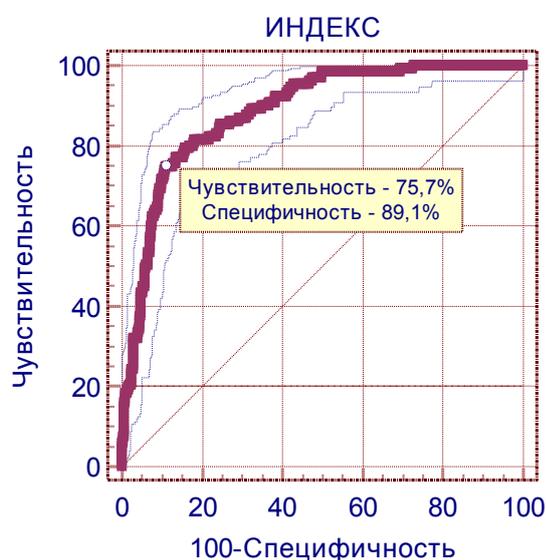


Рисунок 19 – Характеристическая кривая метаболического индекса

Если в качестве точки разделения принять уровень предлагаемого индекса МИ равный 7,0, то чувствительность теста составит 75,7%, т.е. при значении индекса менее 7,0 будет пропущено 24,3% пациентов с ИР. Специфичность теста составляет 89,1%, т.е. 11,9% пациентов при уровне индекса МИ более 7,0 будут иметь сохраненную чувствительность тканей к инсулину (ложноположительные результаты тестирования). Вероятность наличия ИР при значении МИ более 7,0 составляет 63,5% (прогностическая ценность положительного результата), вероятность отсутствия ИР при значении индекса равного и менее 7,0 составляет 93,6% (прогностическая ценность отрицательного результата теста). Общая точность теста характеризуется площадью под характеристической кривой, которая для предлагаемого индекса составила 0,881 с 95%-ым доверительным интервалом (ДИ) в пределах 0,854 – 0,905. На основании полученного показателя определяется наличие ИР при значении индекса МИ равного или

более 7,0. Чем выше значение показателя МИ, тем более выражена ИР. В нашем исследовании у 382 пациентов – 19,2% – значение МИ превышало пороговый показатель 7 (Рисунок 20). Мужчин было почти в 3 раза больше, чем женщин (295 против 97).

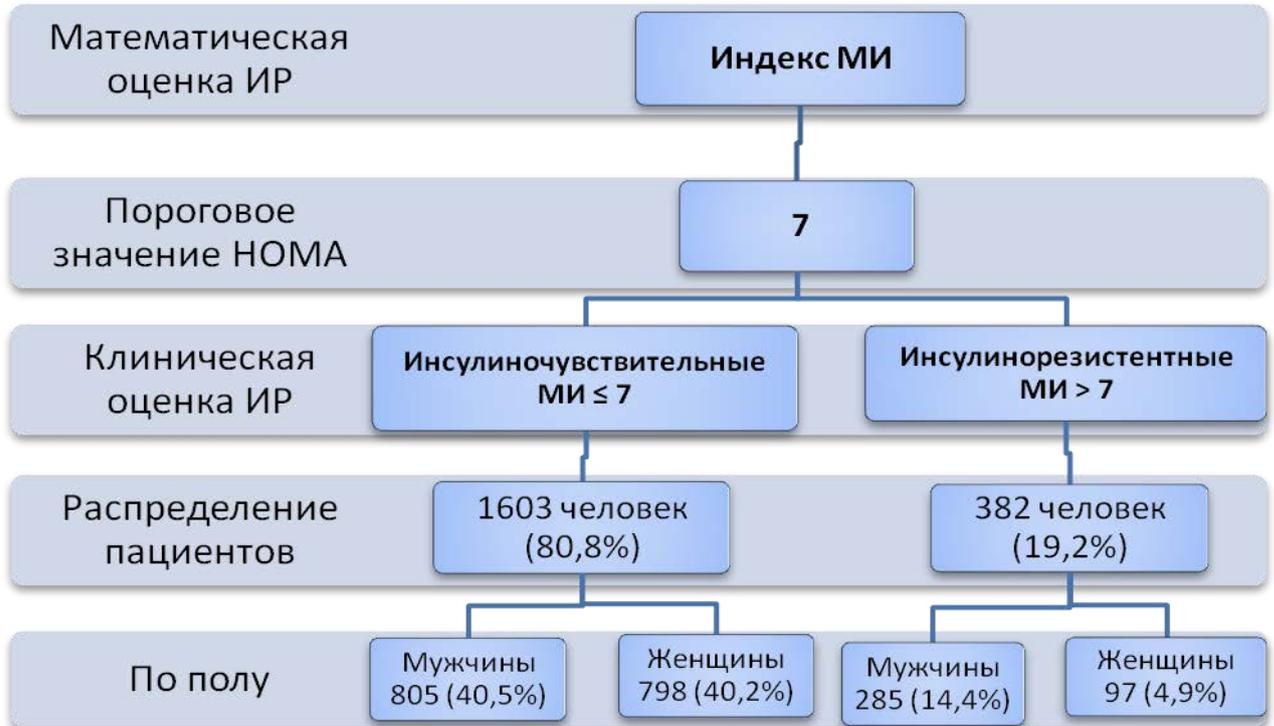


Рисунок 20 – Метаболический индекс в исследуемой группе

Во всех возрастных группах количество мужчин с МИ >7 также было больше, чем женщин (Таблица 38). Однако, как и при вычислении НОМА-IR, максимальные значения были выявлены в средней возрастной группе среди женщин $12,3 \pm 3,92$.

Таблица 38 – Средние показатели и диапазоны значений Метаболического индекса в группах наблюдения

Возрастная группа	МИ ≤ 7		МИ > 7	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
1 возрастная группа 25-44 года, n=1331	n=579 3,28±1,56 [0,79÷6,90]	n=547 2,49±3,94 [0,63÷6,90]	n=160 11,3±3,93 [7,06÷27,4]	n=45 11,54±3,35 [8,06÷19,7]

Продолжение Таблицы 38

Возрастная группа	МИ ≤ 7		МИ > 7	
	мужчины	женщины	мужчины	женщины
2-я возрастная группа 45-59 лет, n=445	n=142 3,45±1,62 [0,79÷6,98]	n=177 2,90±1,52 [0,71÷6,44]	n=93 11,7±3,17 [7,06÷18,4]	n=33 12,28±3,92 [7,10÷19,6]
3-я возрастная группа 60-75 лет, n=209	n=84 3,76±1,90 [0,89÷6,90]	n=74 3,27±1,97 [0,93÷6,64]	n=32 9,57±1,61 [7,43÷12,7]	n=19 10,11 ±4,11 [7,32÷19,1]

Резюме. Таким образом, распространенность ИР в нашей группе по индексу МИ составила 19,2%. ИР по индексу МИ чаще встречалась в молодой и средней возрастной группе, по гендерному признаку – чаще у мужчин, при этом у женщин средние показатели были выше, с максимальным повышением в средней возрастной группе.

Сравнительный анализ расчетных индексов ИР у пациентов с НАЖБП

При оценке диагностической значимости нового метаболического индекса в диагностике ИР у пациентов с НАЖБП было показано, что МИ имеет наилучшие характеристики информативности по сравнению с индексами НОМА-IR и отношения ТГ к ХС ЛПВП. Средние значения индексов, а также диапазон их значений у пациентов с НАЖБП и без НАЖБП представлены в Таблице 39.

Таблица 39 – Средние значения и диапазон значений индексов оценки инсулинорезистентности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и без неё

Индекс	Пациенты с НАЖБП, n=494	Пациенты без НАЖБП, n=570	p
НОМА-IR	4,27±0,08 [2,21÷11,65]	2,48±0,02 [1,72÷3,52]	p<0,001
ТГ/ЛПВП	1,34±0,04 [0,29÷4,03]	1,19±0,03 [0,34÷3,39]	p<0,01
МИ	6,43±0,21 [0,71÷27,37]	5,28±0,17 [0,66÷19,73]	p<0,001

Как видно из таблицы, средние показатели индексов достоверно выше были у пациентов НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП. Среди пациентов с НАЖБП средние значения также отличались, и были достоверно выше при стеатогепатите, чем при стеатозе: по индексу НОМА-IR показатели достоверно не отличались ($p = 0,30$), в то время как по индексу ТГ/ЛПВП и по МИ достоверность была подтверждена ($p < 0,05$) (Таблица 40).

Таблица 40 – Средние значения индексов инсулинорезистентности у пациентов со стеатозом и стеатогепатитом

Индекс	Пациенты со стеатозом, n=382	Пациенты со стеатогепатитом, n=112	p
НОМА-IR	2,68±0,62	4,75±1,90	0,30
ТГ/ЛПВП	1,19±0,07	1,39±0,04	< 0,05
МИ	5,56±0,42	6,70±0,24	< 0,05

В целом по группе сочетание НАЖБП и ИР по индексу НОМА-IR отмечалось у 16,4% (326/1985) пациентов, по МИ – у 16,6% (329/1985), а по индексу отношения ТГ / ЛПВП – у 9,4% (187/1985) обследованных. Распространённость ИР у пациентов с НАЖБП (n=494) по индексу НОМА-IR и по МИ была практически одинаковой – в 66,0% (326/494) и 66,8% соответственно, достоверно чаще, чем по показателю ТГ / ЛПВП ($p < 0,001$) (Рисунок 21).

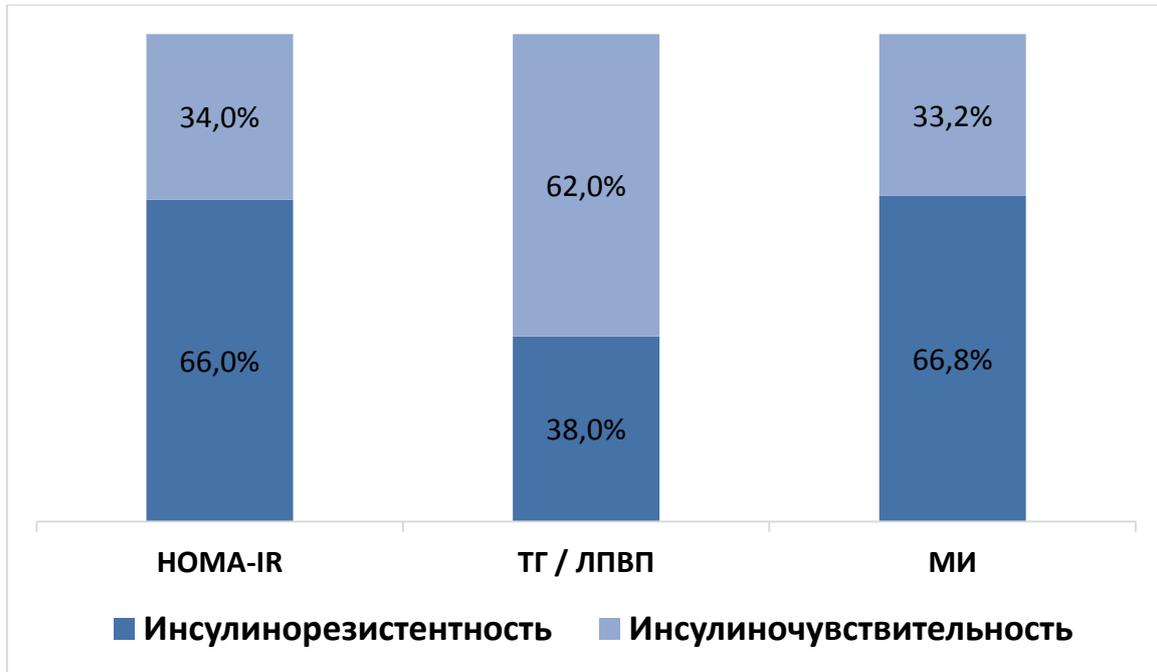


Рисунок 21 – Распространенность инсулинорезистентности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (n=494) по разным индексам

При оценке информативности индекса МИ в сравнении с другими способами косвенной оценки ИР, было показано, что МИ имеет наилучшие характеристики информативности (Таблица 41).

Таблица 41 – Сравнительный анализ характеристических кривых, построенных по наиболее часто используемым косвенным показателям инсулинорезистентности

Показатель	Площадь под кривой	Стандартная ошибка ^a	95%-ый ДИ ^b
МИ	0,881	0,0202	0,854 - 0,905
НОМА-IR	0,861	0,0215	0,833 - 0,887
ТГ/ЛПВП	0,858	0,0217	0,829 - 0,884

^a Hanley & McNeil, 1982

^b Binomial exact

ДИ – доверительный интервал

Предлагаемый индекс имеет наибольшую площадь под характеристической кривой по сравнению с наиболее часто используемыми критериями ИР, что говорит о его большей эффективности при диагностике ИР (Рисунок 22).

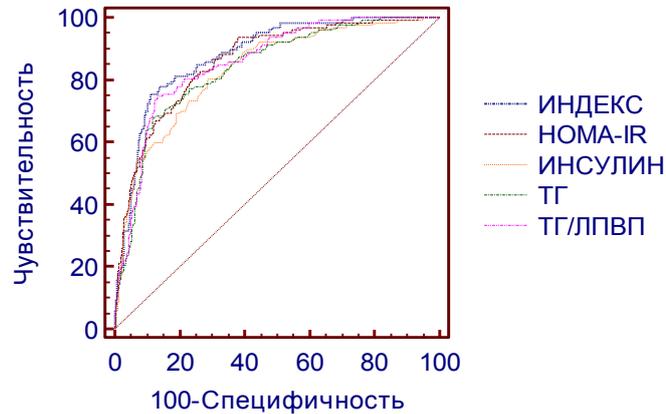


Рисунок 22 – Сравнительный анализ характеристических кривых для различных индексов инсулинорезистентности

При оценке корреляционной зависимости косвенных индексов было показано, что МИ имеет средние корреляционные связи с индексом НОМА-IR ($r=0,38$; $p < 0,001$) и несколько превышает по силе корреляцию с НОМА-IR индекса ТГ/ХС ЛПВП и уровня ИРИ через 2 часа ($r = 0,35$ и $r = 0,22$; $p < 0,001$ соответственно). Наибольшая корреляционная зависимость получена между ИРИ натощак и НОМА-IR ($r = 0,98$; $p < 0,001$).

Очевидно, что НАЖБП сопровождается прогрессированием метаболических нарушений и формированием атерогенной дислипидемии, нарушений углеводного обмена, изменениями показателей функционального состояния печени. У пациентов с НАЖБП уже на стадии стеатоза формируются изменения липидного обмена в виде преимущественного повышения уровня ТГ и ХС ЛПНП, снижения ХС ЛПВП, а также изменений дополнительных факторов атерогенности (КА и Апо-В/Апо-А-1) также изменяются у пациентов уже на этой стадии. При прогрессировании процесса

в печени и появления лабораторных признаков стеатогепатита наблюдается ухудшение показателей углеводного и липидного обмена, более значимое повышение атерогенных фракций и формированием прогностически менее благоприятных типов дислипидемий с повышенным риском развития атеросклероза и прогрессирования ССЗ. Стеатоз печени рассматривается и как самостоятельный предиктор ИР, что также влечет за собой нарушения липидного и углеводного обмена и способствует формированию МС и повышению кардиометаболического риска у данной категории пациентов. Ранняя диагностика ИР на доклинической стадии развития заболеваний может иметь принципиальное значение для своевременного назначения немедикаментозных и медикаментозных методов коррекции с целью первичной профилактики развития заболеваний. Используемые в клинической практике косвенные методы основаны на разных показателях углеводного и липидного обменов. Так, НОМА-IR включает показатели углеводного обмена и выявляет в первую очередь нарушения углеводного обмена. Индекс НОМА-IR превышает пороговое значение при повышении уровня тощачковой гликемии, при этом не реагирует на начальные изменения липидного спектра. В тоже время показатель отношения ТГ к ХС ЛПВП включает показатели липидного обмена и более чувствителен к липидным нарушениям, что является значимым при атерогенной дислипидемии, но не отражает развитие ИР у пациентов с сохранным липидным профилем при нарушениях регуляции глюкозы. В свою очередь предлагаемый нами МИ включает показатели и углеводного и липидного обмена. На ранних стадиях ИР при начальных изолированных изменениях углеводов и/или липидов, индекс МИ является более чувствительным к имеющимся нарушениям, а при прогрессировании изменений лабораторных показателей наблюдается постепенное увеличение МИ. Важность отрицательного результата заключается в отсутствии ИР при нормальных показателях МИ.

Таким образом, МИ может быть рекомендован в клинической практике для скрининга ИР у пациентов с НАЖБП для дальнейшего углубленного

обследования. Предлагаемый показатель МИ позволяет дать качественную и количественную оценку состояния ИР. Вероятность отсутствия ИР при значении индекса МИ равного или менее 7,0 составляет 93,6% (прогностическая ценность отрицательного результата теста). Способ скрининговой диагностики ИР прост, удобен для пациента, подходит для скрининга, можно использовать для большого количества пациентов (имеет большую пропускную способность). Расчет можно проводить в автоматическом режиме без дополнительных экономических затрат.

3.1.2. Абдоминальное ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени

АО в нашем исследовании оценивалось по ОТ, а также мы оценивали ожирение по ИМТ у пациентов с НАЖБП (494 пациента: 312 мужчин и 182 женщин) и у пациентов без НАЖБП (1491 пациент: 766 мужчин и 725 женщин). Средние значения ОТ у пациентов с НАЖБП были выше порогового уровня у мужчин и женщин, достоверно отличаясь от группы сравнения: у мужчин $94,3 \pm 0,39$ см против $92,6 \pm 0,38$ см, у женщин $85,4 \pm 0,56$ см против $81,5 \pm 0,70$ см соответственно у пациентов с НАЖБП и без НАЖБП. Средние значения ИМТ также были достоверно больше у пациентов с НАЖБП (Таблица 42).

Таблица 42 – Средние показатели и диапазон значений окружности талии и индекса массы тела у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и без неё

Показатель	Пациенты с НАЖБП n=494	Пациенты без НАЖБП n=1491	p
Окружность талии у мужчин, см	$94,3 \pm 0,39$ [81,0÷114,0]	$92,6 \pm 0,38$ [74,0÷103,0]	< 0,05
Окружность талии у женщин, см	$85,4 \pm 0,56$ [74,0÷102,0]	$81,5 \pm 0,70$ [52,0÷92,0]	< 0,001

Продолжение Таблицы 42

Показатель	Пациенты с НАЖБП n=494	Пациенты без НАЖБП n=1491	p
Индекс массы тела у мужчин, кг/м ²	27,4±0,13 [21,7÷34,9]	26,5±0,13 [20,5÷29,9]	< 0,01
Индекс массы тела у женщин, кг/м ²	27,2±0,24 [21,6÷34,8]	25,2±0,18 [18,8÷34,9]	< 0,001

АО (ОТ ≥ 94 см у мужчин и ОТ ≥ 80 см у женщин) в общем по группе было выявлено у 47,3% (939/1985) пациентов. При этом АО было диагностировано достоверно чаще (p < 0,0001) у пациентов с НАЖБП – в 78,5% (388/494) случаев, чем у пациентов без НАЖБП – в 36,9% (551/1491) случаев. Распределение пациентов с абдоминальным ожирением по окружности талии и по ИМТ представлено в Таблице 43.

Таблица 43 – Распределение пациентов с абдоминальным ожирением по окружности талии и по индексу массы тела среди пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и без неё

Показатель	Пациенты с НАЖБП n=494	Пациенты без НАЖБП n=1491	p
По окружности талии			
Пациенты с ожирением, ОТ ≥94 см у мужчин	388 (78,5%) 224 (57,7%)	551 (36,9%) 339 (61,5%)	< 0,001 > 0,05
ОТ ≥80 см у женщин	164 (42,3%)	212 (38,5%)	> 0,05
Пациенты без ожирения, ОТ <94 см у мужчин	106 (21,5%) 88 (83,0%)	940 (63,0%) 427 (45,4%)	< 0,001 < 0,001
ОТ <80 см у женщин	18 (17,0%)	513 (54,6%)	< 0,001
По индексу массы тела			
Нормальная масса тела ИМТ 18,5-24,9 кг/м ²	48 (9,7%)	571 (38,3%)	< 0,001
Избыточная масса тела 25,0-29,9 кг/м ²	376 (76,1%)	874 (58,6%)	< 0,001
Ожирение I степени ИМТ 30,0-34,9 кг/м ²	70 (14,2%)	46 (3,1%)	< 0,001

В обеих группах чаще выявлялись пациенты с избыточной массой тела: достоверно чаще ($p < 0,0001$) среди пациентов с НАЖБП – в 76,1% (376/494) случаев, чем среди пациентов без НАЖБП – в 59,3% (884/1491) случаев.

Среди пациентов с НАЖБП ожирение I степени по ИМТ было выявлено значительно реже, чем по ОТ – у 14,2% (70/494) пациентов: 27 мужчин и 53 женщины, но также достоверно чаще, чем среди пациентов без НАЖБП – 3,1% ($p < 0,0001$). Лишь 7,7% (38/494) пациентов с НАЖБП имели нормальную массу тела. Среди пациентов без НАЖБП ожирение I степени было выявлено только у женщин в 2,4% (36/1491) и у 0,7% (10/1491) мужчин. Пациенты с ожирением 2 и 3 степени в исследование не включались.

Таким образом, абдоминальное ожирение по ОТ было выявлено у 78,5% пациентов с НАЖБП, по ИМТ – лишь у 16,2% пациентов с НАЖБП, достоверно отличаясь от пациентов без НАЖБП.

3.1.3. Факторы образа жизни

Пищевое поведение. В изучаемой группе при анализе опросников различные виды нарушений пищевого поведения (НПП) имели 56,8% обследованных (1127/1985): 489 мужчин и 638 женщин. В группе с НАЖБП таких пациентов было достоверно больше ($p < 0,0001$) – 74,7% (369/494): 172 мужчины и 197 женщин; в группе без НАЖБП – 50,8% (758/1491). Различные типы нарушений пищевого поведения в группах сравнения представлены в Таблице 44.

Таблица 44 – Различные типы нарушений пищевого поведения в группах сравнения

Тип пищевого поведения	Пациенты с НАЖБП n=494	Пациенты без НАЖБП n=1491	p
Нормальный тип	125 (25,3%)	733 (49,2%)	< 0,001
Эмоциогенный тип	205 (41,5%)	309 (20,7%)	< 0,001

Продолжение Таблицы 44

Тип пищевого поведения	Пациенты с НАЖБП n=494	Пациенты без НАЖБП n=1491	p
Ограничительный тип	106 (21,5%)	258 (17,3%)	< 0,05
Экстернальный тип	58 (11,7%)	191 (12,8%)	> 0,05

В обеих группах преобладал эмоциогенный тип пищевого поведения, достоверно чаще встречаемый у пациентов с НАЖБП (41,5% против 20,7%, $p < 0,001$). Было отмечено, что в обеих группах у женщин наиболее часто встречались ограничительный и эмоциогенный типы НПП, а у мужчин преобладал экстернальный тип НПП.

Физическая активность (ФА). При анализе результатов опросников по оценке физической активности в нашем исследовании физически неактивных лиц и имеющих низкий уровень ФА в группе с НАЖБП было больше, чем среди пациентов без НАЖБП: 7,1 и 22,5% против 4,9 и 19,0% соответственно. Кроме того, среди пациентов с НАЖБП высокий уровень ФА был отмечен достоверно реже, чем в группе сравнения (26,3% против 45,1% соответственно, $p < 0,001$).

Таблица 45 – Распределение пациентов по уровню физической активности

Физическая активность	Пациенты с НАЖБП n=494	Пациенты без НАЖБП n=1491	p
Физически неактивные	35 (7,1%)	74 (4,9%)	> 0,05
Низкий уровень	111 (22,5%)	283 (19,0%)	> 0,05
Средний уровень	218 (44,1%)	462 (31,0%)	< 0,001
Высокий уровень	130 (26,3%)	672 (45,1%)	< 0,001

Пациентов физически неактивных и с низким уровнем мы расценивали как пациентов с низкой ФА: в группе без НАЖБП таких пациентов было

23,9% (357/1491) – 197 мужчин и 160 женщин, в группе пациентов с НАЖБП – 29,6% (146/494) – 63 мужчины и 83 женщины.

Курение. Среди всех включенных в анализ пациентов 22,6% (449/1985) являлись курящими (322 мужчины и 127 женщин). Курящих мужчин было почти в 2 раза больше, чем женщин: 29,5% (322/1090 человек) против 14,2% (127/895 человек).

Среди пациентов с НАЖБП курящих было 26,9% (133/494): 85 мужчин и 48 женщин. В группе пациентов без НАЖБП курящих было 21,2% (316/1491): 237 мужчин и 79 женщин.

Обобщенные данные по синергетическим факторам НАЖБП представлены в Таблице 46. Для оценки значимости и достоверности влияния синергетических факторов на риск развития НАЖБП был использован метод расчета отношения шансов (ОШ) и их 95%-ых ДИ.

Таблица 46 – Обобщенные данные по синергетическим факторам НАЖБП

Фактор риска НАЖБП	Пациенты с НАЖБП n=494		Пациенты без НАЖБП n=1491		ОШ [95%-ый ДИ]	p
	есть ^a	нет ^c	есть ^b	нет ^d		
Абдоминальное ожирение ОТ ≥ 94 см у мужчин ОТ ≥ 80 см у женщин	388	106	551	940	6,24 [4,92-7,93]	<0,0001
Ожирение по ИМТ ИМТ >30,0кг/м ²	70	424	46	1445	5,93 [4,06-8,65]	<0,0001
Избыточная масса тела ИМТ 25,1-30,0 кг/м ²	376	118	884	607	2,19 [1,74-2,76]	<0,0001
Инсулинорезистентность НОМА-IR>2,6	326	168	289	1202	8,07 [6,44-10,12]	<0,0001
Низкая физическая активность	146	348	357	1134	1,33 [1,06-1,67]	0,0131
Нарушение типа пищевого поведения	369	125	758	733	2,85 [2,28-3,58]	<0,0001
Курение	133	361	316	1175	1,37 [1,08-1,73]	0,0085

Как представлено в таблице на основании полученных данных максимальные шансы развития НАЖБП имеют пациенты с ИР, т.е. у пациентов с ИР в 8,07 раза чаще развивается НАЖБП, чем у пациентов контрольной группы. Пациенты с ожирением также имеют высокие шансы развития НАЖБП. У пациентов с АО шанс развития НАЖБП повышается в 6,24 раза, а с ожирением по ИМТ к 5,93 раза. Другие синергетические факторы были значимо меньше. В нашем исследовании согласно дизайну мы не включали пациентов с ожирением II и III степени (по ИМТ).

ГЛАВА 4. КАРДИО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АССОЦИАЦИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ ПРИ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

4.1. Формирование нарушений углеводного и липидного обмена у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью

Для дальнейшего наблюдения и оценки метаболических факторов риска и гепатокардиальных связей были сформированы 4 группы наблюдения по двум основным критериям – ИР и НАЖБП:

- 1 группа – пациенты с изолированной ИР (без НАЖБП) – 289 человек;
- 2 группа – пациенты с сочетанием ИР и с НАЖБП – 326 человек;
- 3 группа – пациенты с изолированной НАЖБП (без ИР) – 168 человек;
- 4 группа – контрольная (без ИР и без НАЖБП) – 281 человек.

Всего в дальнейшее исследование были включены 1064 человека: 621 мужчина (58,4%) и 443 женщины (41,6%). Сформированные группы были сопоставимы по полу и возрасту (Таблица 47).

Таблица 47 – Сравнительная характеристика групп по полу и возрасту

Показатель	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль n=281
Пол				
мужчины	176 (60,9%)	211 (64,7%)	102 (60,7%)	132 (47,0%)
женщины	113 (39,1%)	115 (35,3%)	66 (39,3%)	149 (53,0%)
Средний возраст				
мужчины	41,3±11,1	43,4±9,6	41,9±10,9	41,2±10,2
женщины	42,2±9,8	45,9±10,0	43,0±10,9	43,4±8,9

В изучаемых группах (кроме группы контроля) преобладали мужчины, составляя соответственно около 2/3 пациентов. Средний возраст пациентов был сопоставим во всех группах. Следует отметить, в контрольную группу

мы включили пациентов, которые соответствовали критериям включения и невключения в исследование, а также не имели лабораторных признаков ИР и ультразвуковых признаков стеатоза печени. У пациентов этой группы оценивали состояние основных видов обмена веществ, состояние печени и сердечно-сосудистой системы (ремоделирование сердца, диастолическая дисфункция, артериальная гипертензия, атеросклеротическое поражение общий сонных артерий) на момент включения в исследование, а также в динамике через 5 лет наблюдения.

Ферменты цитолиза и холестаза в изучаемых группах

Пациентам всех групп были исследованы в крови аминотрансферазы (АЛТ и АСТ) и показатели холестаза (ГГТП и ЩФ). Полученные показатели представлены в Таблице 48.

Таблица 48. Средние показатели и диапазоны значений аминотрансфераз и показателей холестаза в группах наблюдения

Показатель	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль n=281
АЛТ, Ед/л	24,1±10,7 [10,0÷54,0]	59,2±31,3* [23,3÷184,7]	41,3±18,3** [12,8÷90,6]	17,7±7,52 [9,20÷36,8]
АСТ, Ед/л	20,5±8,52 [10,4÷38,3]	50,2±21,2* [23,0÷168,1]	30,0±17,7* [15,8÷102,2]	12,6±2,34 [9,20÷16,0]
ГГТП, Ед/л	23,1±5,75 [10,7÷34,6]	80,6±63,0* [34,1÷382,3]	49,4±15,0* [31,6÷94,9]	18,9±7,0 [10,2÷40,7]
ЩФ, Ед/л	116,3±27,4 [72,1÷198,3]	133,6±54,2 [72,5÷328,0]	139,3±42,3 [72,7÷346,8]	117,0±23,7 [74,2÷225,4]

* $p < 0,001$ – статистически достоверные различия с группой контроля;

** $p < 0,05$ – статистически достоверные различия с группой контроля.

При анализе ферментов цитолиза было показано, что средние значения АЛТ и АСТ превышали норму и были более выражены у пациентов ИР+НАЖБП: 59,2±31,3 и 50,2±21,2 Ед/л соответственно. У пациентов с изолированной НАЖБП среднее значение АЛТ превышала пороговый

уровень незначительно ($41,3 \pm 18,3$ Ед/л), значение АСТ оставалось в норме. У пациентов с ИР без признаков НАЖБП средний уровень аминотрансфераз был нормальным. Средний показатель ГГТП был достоверно повышен у пациентов ИР+НАЖБП и составил $80,6 \pm 63,0$ Ед/л, у пациентов с изолированной НАЖБП средний показатель составил $49,4 \pm 15,0$ Ед/л ($p < 0,001$). Средние значения ЩФ было в норме во всех группах. В изучаемых группах повышение ЩФ более чем в 1,5 раза отмечено не было, максимальные значения составили у пациентов с изолированной НАЖБП – 346,8 Ед/л, у пациентов с ИР+НАЖБП – 328 Ед/л.

Особенности повышения аминотрансфераз и распространенность стеатогепатита и стеатоза среди пациентов с НАЖБП представлены в Таблице 49.

Таблица 49 – Распространенность стеатогепатита в изучаемых группах

Показатель	ИР+НАЖБП n=326	НАЖБП n=168	p	Всего НАЖБП n=494
Распространенность стеатоза и стеатогепатита				
Аминотрансферазы в норме (стеатоз), n (%)	237 (72,7%)	145 (86,3%)	< 0,001*	382 (77,3%)
Аминотрансферазы повышены (стеатогепатит), n (%)	89 (27,3%)	23 (13,7%)	< 0,001*	112 (22,7%)
Степень активности стеатогепатита				
Низкая	63 (70,8%)	23 (100%)	< 0,01	86 (76,8%)
Умеренная	26 (29,2%)	-	< 0,01	26 (23,2%)
Особенности повышения аминотрансфераз				
Изолированное повышение АЛТ	24 (27,0%)	11 (47,8%)	> 0,05	35 (31,3%)
Изолированное повышение АСТ	5 (5,6%)	2 (8,7%)	> 0,05	7 (6,2%)
Сочетанное повышение АЛТ и АСТ	60 (67,4%)	10 (43,5%)	< 0,05*	70 (62,5%)

Продолжение Таблицы 49

Показатель	ИР+НАЖБП n=326	НАЖБП n=168	p	Всего НАЖБП n=494
АЛТ/АСТ > 1	80 (89,9%)	19 (82,6%)	> 0,05	99 (88,4%)
АЛТ/АСТ < 1	9 (10,1%)	4(17,4%)	> 0,05	13 (11,6%)

*p – статистически достоверная разница между группами ИР+НАЖБП и НАЖБП.

Как следует из данных Таблицы 49 лабораторные признаки стеатогепатита с повышением аминотрансфераз в целом среди пациентов с НАЖБП (2 и 3 группы, n=494) выявлялись в 22,7% (112/494) случаев, у 77,3% (382/494) пациентов аминотрансферазы оставались в пределах нормы, что соответствовало стеатозу печени. При этом в группе с ИР+НАЖБП количество пациентов с НАСГ было в 2 раза больше, чем в группе с изолированной НАЖБП – 27,3% против 13,7% соответственно, $p < 0,001$. Степень активности НАСГ также различалась среди пациентов НАЖБП: в группе ИР+НАЖБП среди пациентов с НАСГ низкая степень активности наблюдалась в 70,8%, умеренная - в 29,2%. У пациентов с изолированной НАЖБП отмечена только низкая степень активности стеатогепатита, умеренной степени активности не было выявлено. Достоверно чаще при стеатогепатите отмечалось сочетанное повышение аминотрансфераз – всего в 62,5%, у пациентов с ИР+НАЖБП. Следует также отметить, что у подавляющего большинства пациентов с НАЖБП в обеих группах отношение АЛТ к АСТ было более 1, что является характерным признаком НАЖБП, и лишь у 11,6% пациентов АЛТ/АСТ было менее 1, что могло свидетельствовать о наличии дополнительных факторов поражения печени, например, прием лекарственных препаратов, алкоголя.

Показатели холестатического синдрома у наблюдаемых пациентов с НАЖБП представлены в Таблице 50.

Таблица 50 – Показатели холестатического синдрома в изучаемых группах

Показатель	ИР+НАЖБП n=326	НАЖБП n=168	*p	Всего НАЖБП n=494
Гепатоцеллюлярный холестаза	97 (29,8%)	32 (19,0%)	< 0,05	129 (26,1%)
Каналикулярный холестаза	12 (3,7%)	5 (3,0%)	> 0,05	17 (3,4%)
Дуктулярный холестаза	-	-	-	-
**p	< 0,001	< 0,001	-	-

*p – различия между группами ИР+НАЖБП и НАЖБП;

**p – различия между гепатоцеллюлярным и каналикулярным холестазом.

При анализе ферментов, отражающих холестаза, оказалось, что гепатоцеллюлярный холестаза выявлялся достоверно чаще ($p < 0,001$) чем каналикулярный в обеих группах наблюдения: у пациентов с ИР+НАЖБП 29,8% против 3,7% ($p < 0,001$), в группе НАЖБП 19,0% против 3,0% ($p < 0,001$) соответственно. При сравнении групп гепатоцеллюлярный холестаза выявлялся чаще у пациентов с ИР+НАЖБП, чем у пациентов с НАЖБП ($p < 0,05$). Каналикулярный холестаза встречался значительно реже, без достоверного различия между группами наблюдения. Признаков дуктулярного холестаза у пациентов групп сравнения не было выявлено.

В обеих группах наблюдения признаки при стеатогепатите признаки гепатоцеллюлярного холестаза отмечались достоверно чаще, чем при стеатозе (Таблица 51).

Таблица 51 – Показатели холестаза при разных формах неалкогольной жировой болезни печени в изучаемых группах

Показатели холестаза	ИР+НАЖБП n=326		p	НАЖБП n=168		p
	НАС n=237	НАСГ n=89		НАС n=145	НАСГ n=23	
Гепатоцеллюлярный холестаза	63 (26,6%)	34 (38,2%)	< 0,05	20 (13,8%)	12 (52,2%)	< 0,001

Продолжение Таблицы 51

Показатели холестаза	ИР+НАЖБП n=326		p	НАЖБП n=168		p
	НАС n=237	НАСГ n=89		НАС n=145	НАСГ n=23	
Каналикулярный холестаз	8 (3,4%)	4 (4,5%)	> 0,05	3 (2,1%)	2 (8,7%)	> 0,05

Резюме. Таким образом, среди пациентов с НАЖБП в обеих изучаемых группах выявлялся стеатоз – в 77,3% случаев в общей группе. При анализе активности ферментов цитолиза и холестаза более выраженные изменения наблюдались у пациентов с сочетанием ИР и НАЖБП. В этой группе в 2 раза чаще, чем у пациентов с изолированной НАЖБП, выявлялся стеатогепатит (27,3% против 13,7%, $p < 0,001$), почти в трети случаев (29,2%) наблюдалась умеренно выраженная активность НАСГ. У пациентов с изолированной НАЖБП была отмечена только низкая степень активности стеатогепатита. У пациентов с ИР+НАЖБП достоверно чаще были выявлены признаки гепатоцеллюлярного холестаза, более выраженные при наличии стеатогепатита.

Состояние углеводного обмена у пациентов изучаемых групп

Оценка состояния углеводного обмена проводилась по сравнению средних показателей глюкозы плазмы крови натощак и через 2 часа после нагрузки 75г глюкозы в изучаемых группах, а также по выявлению различных видов его нарушений. В нашем исследовании уровень гликемии не превышал значений 7,0 ммоль/л натощак и 11,1 ммоль/л через 2 часа (критерии невключения в исследование). Средние показатели и диапазоны значений глюкозы крови у пациентов изучаемых групп и в контрольной группе представлены в Таблице 52.

Таблица 52 – Средние показатели и диапазоны значений глюкозы крови у пациентов изучаемых групп и в контрольной группе

Показатель	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль N=281
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,57±0,56 [4,00÷6,98]	5,77±0,61* [4,00÷6,90]	5,42±0,54 [3,70÷6,90]	5,26±0,54 [3,24÷6,77]
Глюкоза через 2ч, ммоль/л	6,00±1,61 [2,70÷10,9]	6,38±1,69* [3,10÷10,8]	6,16±1,73 [3,20÷10,9]	5,69±1,34 [2,70÷10,4]
HbA1c, %	5,36±0,42 [4,0÷6,3]	5,50±0,44 [4,6÷6,4]	5,43±0,42 [4,0÷6,4]	5,34±0,46 [2,4÷6,4]

* $p < 0,05$ - статистически значимые различия с группой контроля

Как представлено в таблице, средние уровни глюкозы натощак и через 2 часа не превышали нормальных значений. При этом у пациентов с ИР+НАЖБП уровень глюкозы натощак и через 2 часа был максимальным был 5,77 и 6,38 ммоль/л соответственно без достоверного различия между группами сравнения. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) был нормальным у всех пациентов и не превышал значение 6%. Однако средние значения различались по группам и были максимальными у пациентов с ИР и НАЖБП, составляя 5,50%.

Ранние нарушения углеводного обмена в виде НТГ и НГН были выявлены во всех изучаемых группах, и достоверно чаще, чем в группе контроля (Таблица 53).

Таблица 53 – Различные виды ранних нарушений углеводного обмена в изучаемых группах у мужчин и женщин

Виды нарушений	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль N=281	P
НГН	54 (18,7%)	80 (24,5%)* ^{3,4}	25 (14,9%)* ⁴	17 (6,0%)	$p^{2,3} < 0,05$ $p^{2,4} < 0,001$ $p^{3,4} < 0,01$

Продолжение Таблицы 53

Виды нарушений	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль N=281	P
НТГ	63 (21,8%)	88 (27,0%)* ^{3,4}	14 (8,3%)	12 (4,3%)	p ^{2,3} <0,001 p ^{2,4} <0,001
Всего	117 (40,5%)* ^{3,4}	168 (51,5%)* ^{1,3,4}	39 (23,2%)* ⁴	29 (10,3%)	p ^{1,2} <0,01 p ^{2,3} <0,001 p ^{2,4} <0,001 p ^{1,3} <0,001 p ^{1,4} <0,001 p ^{3,4} <0,001

*-статистически значимые различия: *³⁻⁴ – с 3 и 4 группами, *¹⁻³⁻⁴ – с 1, 3, 4 группами.

Как видно из Таблицы 53, у пациентов с ИР+НАЖБП нарушения углеводного обмена встречались достоверно чаще, чем у пациентов с изолированной НАЖБП – у 51,5% и 23,2%, $p < 0,001$, соответственно. При этом достоверно чаще у пациентов с ИР+НАЖБП диагностировали как НТГ (27,0%), так и НГН (24,5%).

При анализе различных видов нарушений углеводного обмена было показано, что в группах пациентов с ИР преобладает НТГ: в 1 и 2 группах НТГ составила 21,6 и 27,0% против НГН – 18,7 и 24,5% (Рисунок 23). У пациентов без ИР в группе с изолированной НАЖБП и в группе контроля чаще обнаруживалась НГН: 14,9% против 8,3% в 3 группе и 6,0% против 4,3% в 4 группе.

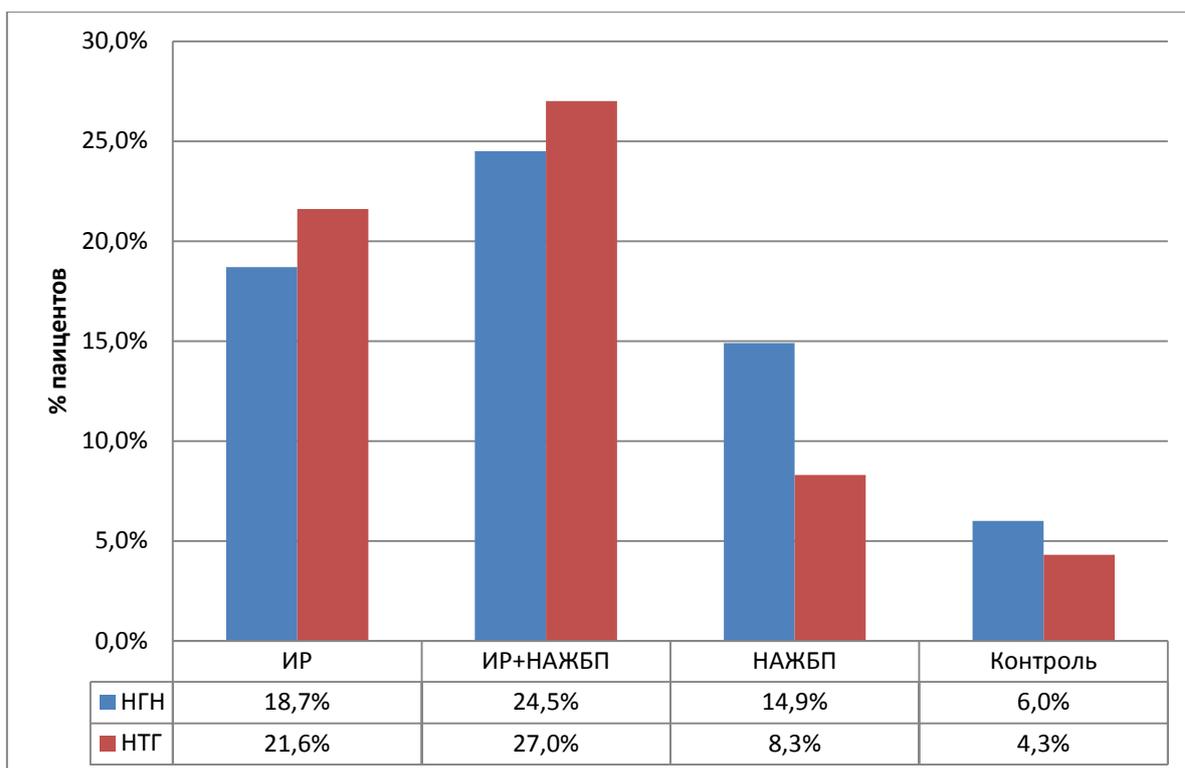


Рисунок 23 – Виды нарушений углеводного обмена в изучаемых группах

Резюме. Таким образом, ранние нарушения углеводного обмена были выявлены во всех группах сравнения, существенно отличаясь от контрольной группы. Нарушения углеводного обмена значительно чаще выявлялись в группе ИР+НАЖБП, чаще диагностировалась НТГ (27,0%), чем НГН (24,5%). У пациентов с изолированной НАЖБП нарушения углеводного обмена были менее выражены.

Состояние липидного обмена

Для оценки состояния липидного обмена в исследуемых группах были изучены *основные* показатели (ОХС, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП); *дополнительные* показатели (КА и Апо-В/Апо-А-1), а также основные *типы* гиперлипидемий (ГЛП). Средние показатели и диапазоны значений представлены в Таблице 54.

Таблица 54 – Основные показатели липидного обмена у пациентов

Показатели		1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль N=281
ОХС, ммоль/л		5,42±0,87* ² [3,53÷8,25]	5,91±1,23 * ^{1,4} [3,01÷9,95]	5,75±1,03* ⁴ [3,78÷8,74]	5,31±1,21* ^{2,3} [2,75÷8,65]
ТГ, ммоль/л		1,80±0,68* ^{3,4} [0,87÷3,74]	1,83±0,73 * ^{3,4} [0,68÷3,81]	1,55±0,64* ^{1,2} [0,55÷3,81]	1,39±0,73* ^{1,2} [0,54÷3,62]
ХС ЛПВП, ммоль/л	Муж	0,99±0,17* ^{3,4} [0,58÷1,37]	1,16±0,23* ⁴ [0,7÷1,82]	1,27±0,27* ¹ [0,83÷2,09]	1,25±0,21* ^{1,2} [0,92÷2,02]
	Жен	1,14±0,22* ^{3,4} [0,76÷1,82]	1,19±0,23* ^{3,4} [0,80÷1,98]	1,42±0,27* ^{1,2} [0,94÷1,85]	1,46±0,28* ^{1,2} [0,95÷2,12]
ХС ЛПНП, ммоль/л		3,40±0,91* ^{2,3} [1,52÷5,97]	3,91±1,14 * ^{1,4} [1,61÷8,36]	3,77±0,94* ¹⁴ [1,85÷6,52]	3,31±1,07* ^{2,3} [1,24÷6,02]

* – статистически значимые различия между группами: *² – со 2 группой, *^{1,4} – с 1 и 4 группами, *^{2,3} – с 4 группой и т.д.

Как следует из представленных результатов средний показатель ОХС превышал нормативные значения у пациентов с НАЖБП (2 и 3 группы) с максимальным повышением у пациентов с ИР+НАЖБП – 5,91±1,23 ммоль/л. У пациентов без признаков НАЖБП показатель ОХС оставался в пределах нормы: в 1 группе 5,49±0,97 ммоль/л, в 4 группе 5,31±1,21 ммоль/л. Средние значения ТГ превышали норму у пациентов с ИР (1 и 2 группы) с максимальным значением в группе ИР+НАЖБП – 1,85±0,80 ммоль/л. У пациентов без ИР (3 и 4 группы) средние значения ТГ были в норме (1,44±0,81 и 1,39±0,73 ммоль/л соответственно). В нашем исследовании повышение ХС ЛПНП было отмечено у пациентов с признаками НАЖБП: во 2 группе (ИР+НАЖБП) – 3,91±1,14 ммоль/л, в 3 группе (НАЖБП) – 3,77±0,94 ммоль/л. Нормативные показатели ХС ЛПВП имеют гендерные различия, составляя у мужчин в норме > 1,0 ммоль/л, у женщин > 1,2 ммоль/л. В нашем исследовании снижение этого показателя наблюдалось у пациентов, имеющих ИР. Так, у пациентов 1 группы ХС ЛПВП был снижен и у мужчин, и у женщин (0,97±0,16 и 1,13±0,21 ммоль/л соответственно). У пациентов 2

группы значения ХС ЛПВП были ниже только у женщин – $1,18 \pm 0,22$ ммоль/л, а у мужчин оставались в пределах нормы. У пациентов без ИР средний уровень ХС ЛПВП был в норме у мужчин и женщин.

В зависимости от повышения того или иного показателя в изучаемых группах формировались разные виды нарушений липидного обмена, представленные на Рисунке 24.

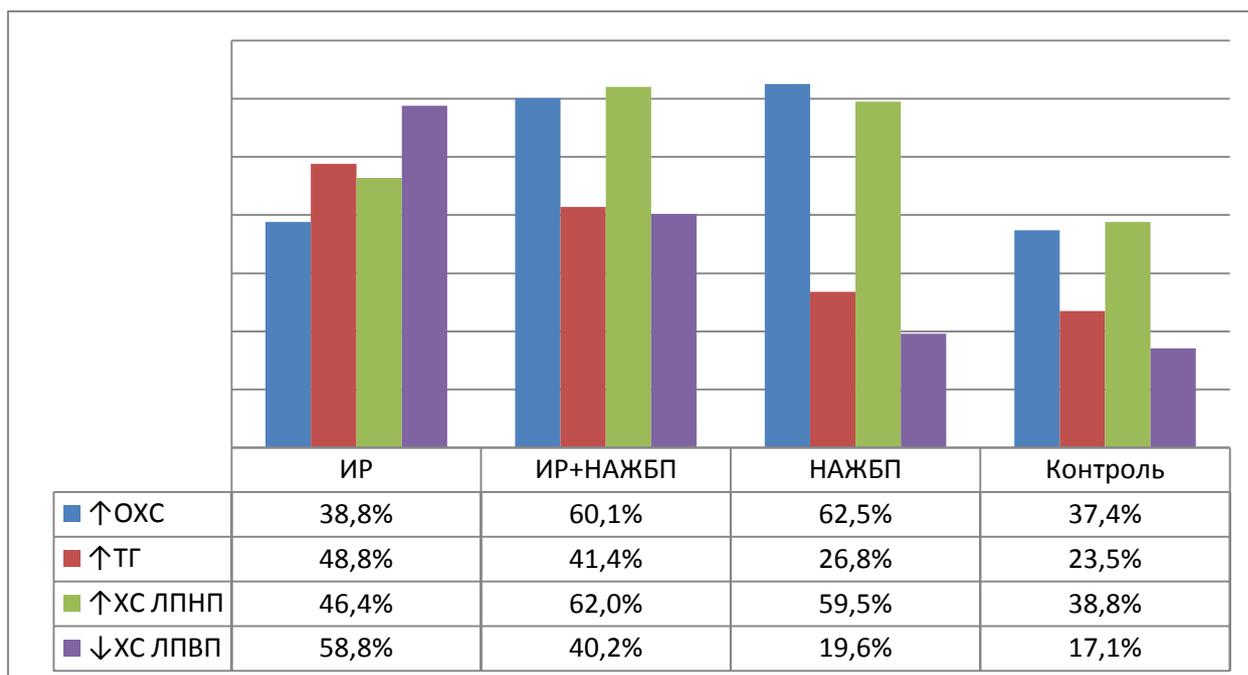


Рисунок 24 – Распределение пациентов с различными видами нарушений липидного обмена

Как видно на гистограмме Рисунка 24 у пациентов с изолированной ИР чаще отмечались снижение уровня ХС ЛПВП – 58,8% (170/289) и повышение уровня ТГ – 48,8% (141/289). У пациентов с ИР+НАЖБП нарушения характеризовалась повышением ХС ЛПНП – 62,0% (202/326) и ОХС – у 60,1% (196/326) пациентов. Аналогичным образом ДЛП была представлена и у пациентов с изолированной НАЖБП – повышение ХС ЛПНП и уровня ОХС – 59,5% (100/168) и 62,5% (105/168) соответственно.

Нами были проанализирована распространенность ГЛП согласно классификации ВОЗ у пациентов изучаемых групп (Рисунок 25).

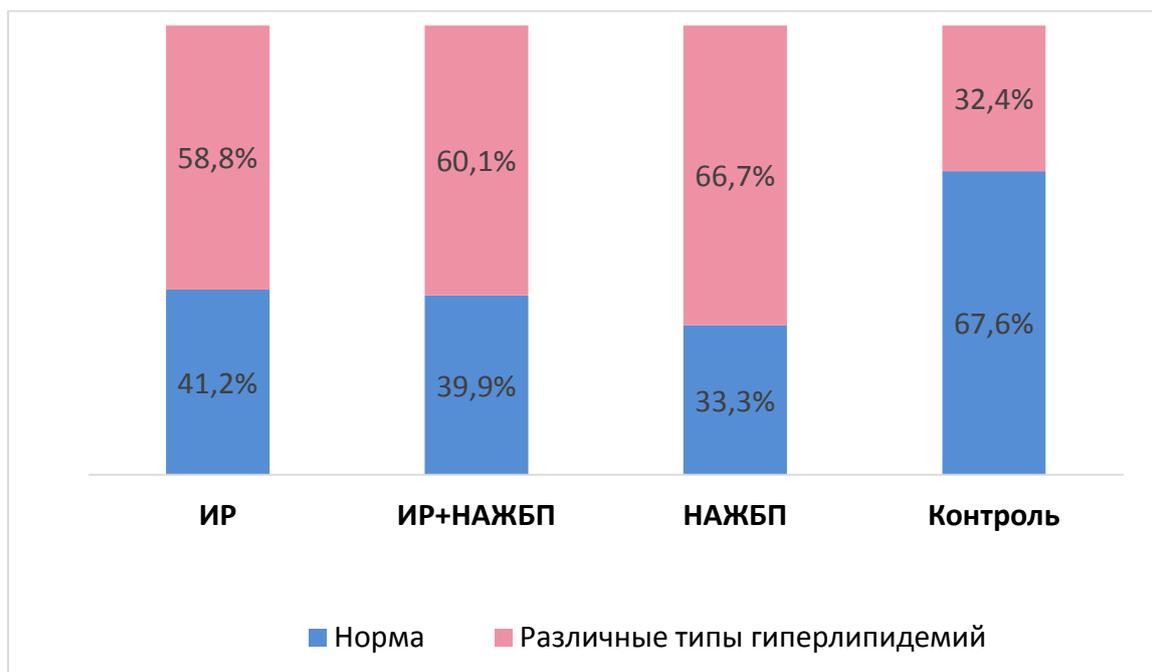


Рисунок 25 – Распространенность гиперлипидемий в изучаемых группах

На гистограмме продемонстрировано, что в изучаемых группах различные типы ГЛП встречались более чем у половины пациентов, достоверно отличаясь от группы контроля – у пациентов с ИР 58,8% (170/289), с ИР+НАЖБП – 60,1% (196/326), с НАЖБП – 66,7% (112/168), в группе контроля 32,4% (91/281).

При изучении распространенности различных типов ГЛП в нашем исследовании встречались три типа – IIa, IIb, IV. Количество пациентов с выявленными ГЛП представлены в Таблице 55.

Таблица 55 – Распространенность различных типов гиперлипидемий в изучаемых группах

Типы ГЛП	1 группа ИР n=170	2 группа ИР+НАЖБП n=196	3 группа НАЖБП n=112	4 группа Контроль N=91	P
IIa	47 (16,3%)* ²⁻³	95 (29,2%)* ¹⁻³⁻⁴	67 (39,9%)* ¹⁻²⁻⁴	32 (11,4%)* ²⁻³	$p^{1-2} < 0,001$ $p^{1-3} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,05$ $p^{2-4} < 0,001$ $p^{3-4} < 0,001$

Продолжение Таблицы 55

Типы ГЛП	1 группа ИР n=170	2 группа ИР+НАЖБП n=196	3 группа НАЖБП n=112	4 группа Контроль N=91	Р
II b	65 (22,5%)* ²⁻⁴	101 (31,0%)* ¹⁻³⁻⁴	38 (22,6%)* ²⁻⁴	42 (14,9%)* ¹⁻²⁻³	$p^{1-2}<0,05$ $p^{1-4}<0,05$ $p^{2-3}<0,05$ $p^{2-4}<0,001$ $p^{3-4}<0,05$
IV	58 (20,1%)* ²⁻³⁻⁴	34 (10,4%)* ¹⁻³	7 (4,2%)* ¹⁻²	17 (6,1%)* ¹	$p^{1-2}<0,001$ $p^{1-3}<0,001$ $p^{1-4}<0,001$ $p^{2-3}<0,05$

У пациентов с ИР+НАЖБП наиболее часто встречались атерогенные типы ГЛП – IIb тип в 31,0% и IIa тип в 29,2% наблюдений, в то время как менее атерогенный тип IV был выявлен лишь в 10,4% (Рисунок 26). Подобная тенденция наблюдалась и у пациентов с НАЖБП – наиболее часто отмечались типы IIa и IIb (39,9% и 14,9% соответственно), IV тип – только в 4,2%.

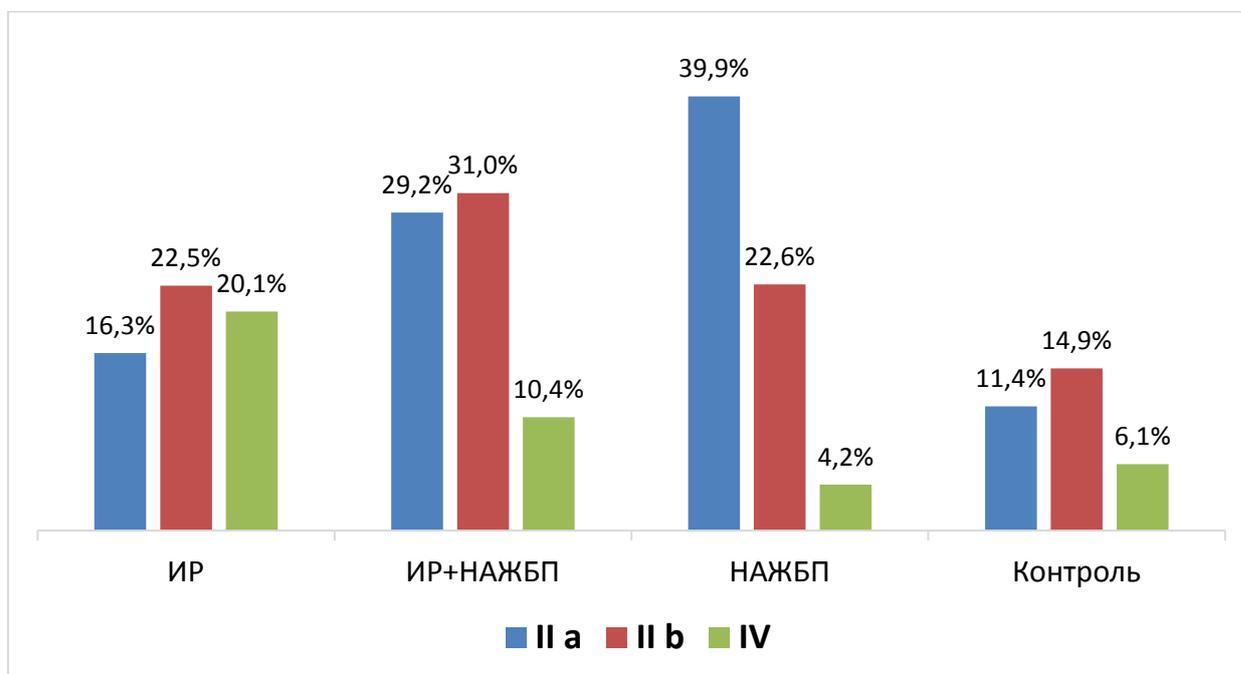


Рисунок 26 – Различные типы гиперлипидемий в изучаемых группах

В качестве дополнительных факторов «атерогенности» плазмы крови у пациентов рассчитывался КА, а также определение аполипопротеинов Апо-

А-1 и Апо-В и их отношение Апо-В/Апо-А-1. Результаты исследования представлены в Таблице 56.

Таблица 56 – Дополнительные факторы атерогенности в изучаемых группах

Показатели	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль N=281
КА	2,94±0,82* ^{2,3} [1,53÷5,57]	3,68±1,22* ^{1,3,4} [1,54÷6,89]	3,22±1,17* ^{1,2,4} [1,20÷6,35]	2,93±1,01* ^{2,3} [1,01÷6,01]
Апо-В/ Апо-А-1	0,93±0,22* ² [0,50÷1,64]	1,07±0,23* ^{1,3,4} [0,71÷1,76]	0,98±0,18* ^{2,4} [0,61÷1,43]	0,89±0,19* ^{2,3} [0,53÷0,89]

*– статистически значимые различия между группами: *²– со 2 группой, *^{1,4}– с 1 и 4 группами, *^{2,3}– с 4 группой и т.д.

Средние значения КА превышали норму у пациентов с ИР+НАЖБП и с НАЖБП и составляли 3,68±1,22 и 3,22±1,17 соответственно. У пациентов этих же групп средние значения отношений Апо-В/Апо-А1 было максимальным и превышали допустимую норму (не более единицы) у пациентов с ИР+НАЖБП.

Соотношение пациентов с превышением КА и Апо-В/Апо-А1 в изучаемых группах представлено на Рисунке 27.

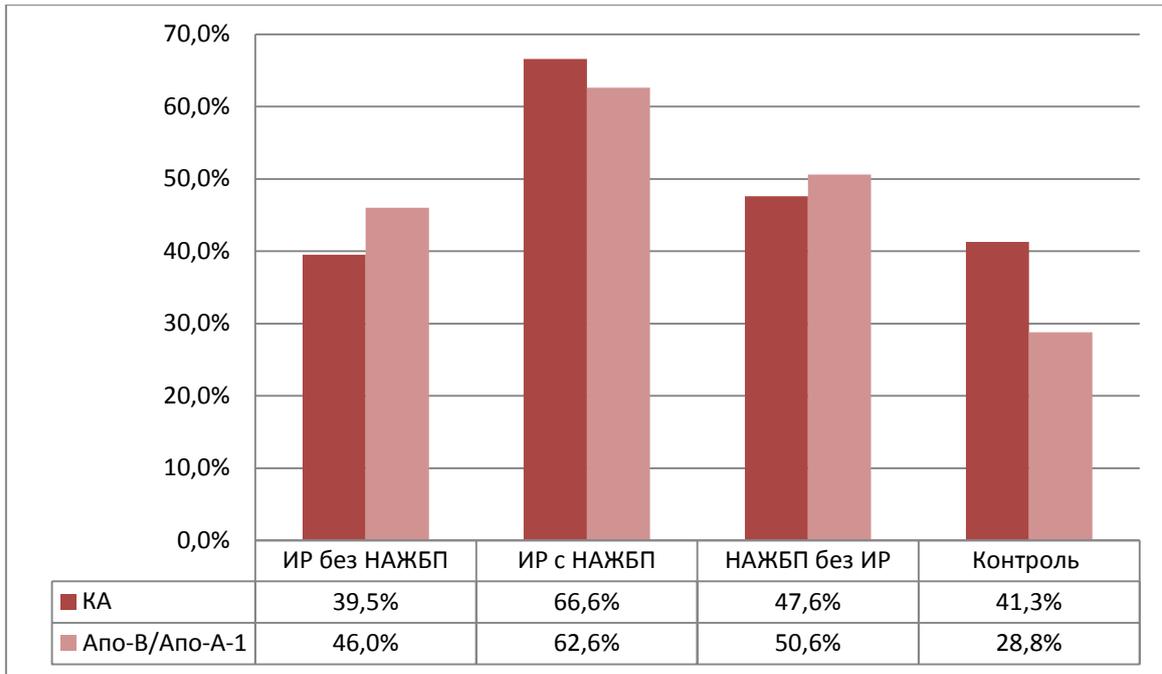


Рисунок 27 – Количество пациентов с повышенным уровнем коэффициента атерогенности и соотношения Апо-В/АпоА-1

В группе ИР+НАЖБП количество пациентов, у которых КА и отношение Апо-В/Апо-А-1 превышали норму, были максимальными – 66,6% (217/326) и 62,5% (204/326) соответственно.

Таким образом, максимальные изменения липидного обмена отмечены у пациентов с ИР+НАЖБП и характеризовались повышением ОХС, ТГ и ХС ЛПНП, а также снижением ХС ЛПВП преимущественно у женщин. У пациентов этой группы выявлялись наиболее неблагоприятные проатерогенные типы гиперлипидемий. Дополнительные маркеры атерогенности плазмы крови показали, что у пациентов с ИР+НАЖБП имеется существенный атерогенный сдвиг и повышенный риск развития атеросклероза и его осложнений.

4.2. Интегральный анализ взаимосвязи неалкогольной жировой болезни печени с метаболическим синдромом и его компонентами

Для оценки взаимосвязи НАЖБП с МС (критерии IDF, 2005г.) во всех группах были сопоставлены пять компонентов МС: параметры ОТ, уровень глюкозы плазмы крови натощак, уровень ТГ и ХС ЛПВП плазмы крови и средние значения АД (Таблица 57).

Таблица 57 – Средние показатели и диапазоны значений метаболических факторов риска в изучаемых группах

Показатель	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль n=281
ОТ, см				
Мужчины	93,5±6,28 [75÷106]	94,2±6,41 [78÷115]	94,6±7,35 [72÷114]	91,4±7,32 [74÷103]
Женщины	83,2±9,60 [66÷116]	85,3±9,42 [64÷114]	85,2±9,38 [58÷106]	80,2±8,56 [763÷106]
Глюкоза, ммоль/л	5,57±0,55 [4,0÷6,98]	5,75±0,56 [4,0÷6,90]	5,48±0,55 [3,7÷6,90]	5,26±0,57 [3,24÷6,77]
ТГ, моль/л	1,83±0,69* ³⁴ [0,87÷3,74]	1,85±0,80*^{3,4} [0,68÷3,81]	1,44±0,81* ¹² [0,55÷3,81]	1,39±0,73* ¹² [0,54÷3,62]
ХС ЛПВП, моль/л				
Мужчины	0,97±0,16*³⁴ [0,58÷1,37]	1,14±0,23* ⁴ [0,7÷1,82]	1,27±0,27* ¹ [0,83÷2,09]	1,25±0,21* ¹² [0,92÷2,02]
Женщины	1,13±0,21*³⁴ [0,76÷1,82]	1,18±0,22* ³⁴ [0,78÷1,98]	1,42±0,27* ¹² [0,94÷1,85]	1,46±0,28* ¹² [0,95÷2,12]
САД, мм рт.ст.	125,1±13,4 [100,0÷150,0]	129,1±13,4 [100,0÷160,0]	123,2±12,9 [100,0÷150,0]	118,9±12,5 [100,0÷145,0]
ДАД, мм рт.ст.	75,5±9,8 [60,0÷95,0]	77,4±9,9 [60,0÷95,0]	73,9±10,4 [60,0÷90,0]	70,9±9,1 [60,0÷9500]

*- достоверные различия между группами сравнения (p<0,05)

Согласно критериям МС, рекомендованным Международной Федерацией диабета (IDF, 2005), рассматривались параметры центрального (абдоминального) ожирения – ОТ ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин, уровень глюкозы натощак ≥ 5,6 ммоль/л, ТГ ≥ 1,7 ммоль/л, ХС ЛПВП < 1,03

ммоль/л у мужчин и $< 1,29$ ммоль/л у женщин, значения САД ≥ 130 и/или ДАД ≥ 85 мм рт. ст.

Распространенность отдельных компонентов МС варьировала в группах (Таблица 58).

Таблица 58 – Распространенность отдельных компонентов метаболического синдрома в изучаемых группах

Компоненты МС	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль n=281	p
Абдоминальное ожирение Муж. ≥ 94 см Жен. ≥ 80 см	161 (55,7%)* ³⁻⁴	203 (62,3%)* ³⁻⁴	122 (72,6%)* ¹⁻⁴	83 (29,5%)	$p^{1-3} < 0,001$ $p^{1-4} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,05$ $p^{2-4} < 0,001$ $p^{3-4} < 0,001$
Гипергликемия $\geq 5,6$ ммоль/л	153 (52,9%)* ³⁻⁴	186 (57,0%)* ³⁻⁴	47 (30,0%)* ¹⁻⁴	74 (26,3%)	$p^{1-3} < 0,001$ $p^{1-4} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$ $p^{2-4} < 0,001$ $p^{3-4} < 0,001$
Гипертриглицеридемия $\geq 1,7$ ммоль/л	143 (49,5%)* ⁴	170 (52,1%)* ⁴	87 (51,8%)* ⁴	66 (23,5%)	$p^{1-4} < 0,001$ $p^{2-4} < 0,001$ $p^{3-4} < 0,001$
Снижение ХС ЛПВП Муж. $< 1,03$ ммоль/л Жен. $< 1,29$ ммоль/л	171 (59,2%)* ²⁻³⁻⁴	144 (44,2%)* ¹⁻³⁻⁴	41 (24,4%)* ¹⁻²⁻⁴	71 (25,3%)	$p^{1-2} < 0,001$ $p^{1-4} < 0,001$ $p^{1-4} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$ $p^{2-4} < 0,001$ $p^{3-4} < 0,001$
Гипертензия САД ≥ 130 мм рт.ст. ДАД ≥ 85 мм рт.ст.	74 (25,6%)* ²⁻⁴	119 (36,5%)* ³⁻⁴	32 (19,0%)* ²	43 (15,3%)	$p^{1-2} < 0,01$ $p^{1-4} < 0,01$ $p^{2-3} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$

В 1-й группе наблюдений снижение ХС ЛПВП обнаруживалось наиболее часто (59,2%), несколько реже АО (55,7%) и гипергликемия (52,9%). Во 2-й группе чаще всего отмечалось АО (62,3%), реже повышение глюкозы (57,0%) и повышение ТГ (52,1%). В 3 группе АО выявлялось наиболее часто (72,6%), далее обнаруживалась гипертриглицеридемия (51,8%), реже гипергликемия (30,0%).

По частоте выявления отдельных компонентов МС в изучаемых группах были построены ранжированные ряды (по убыванию частоты) (Рисунок 28).

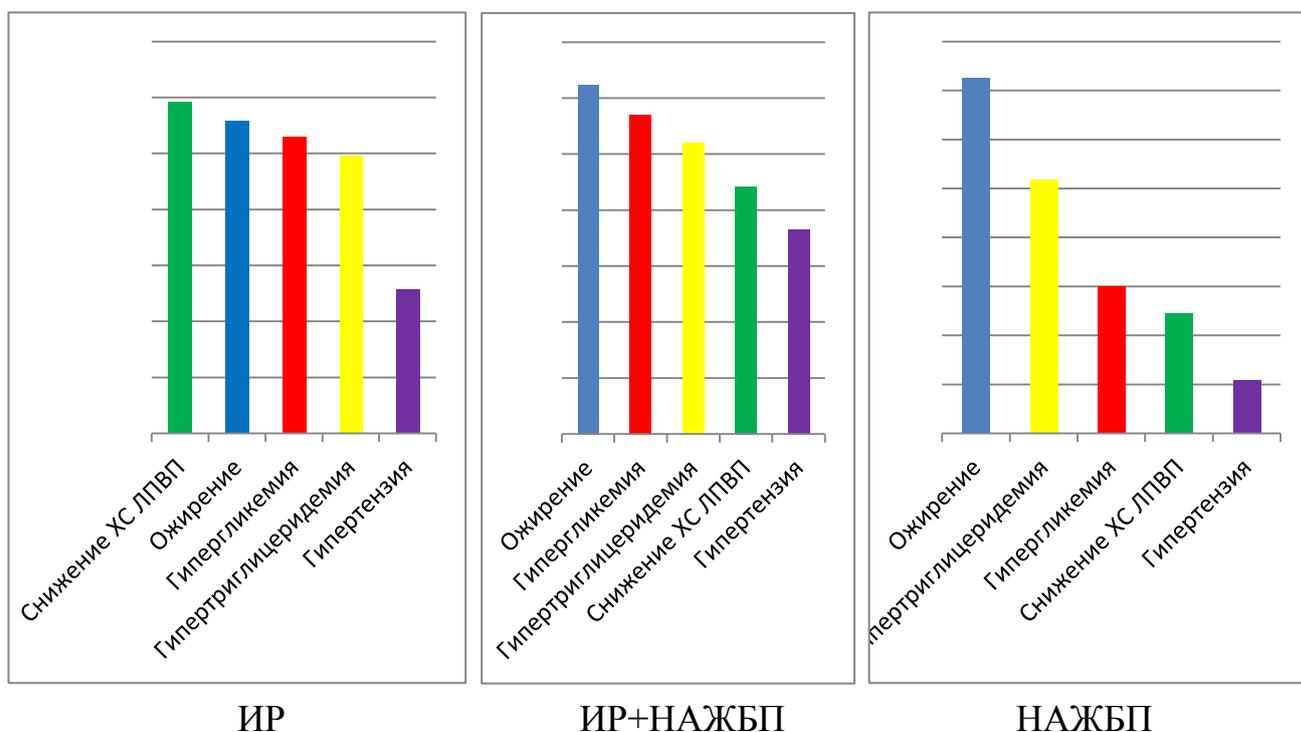


Рисунок 28 – Ранжированный ряд распределения метаболических факторов риска в изучаемых группах

Особенностью формирования метаболических нарушений было то, что у пациентов с изолированной ИР ранжированный ряд частоты встречаемости отдельных компонентов МС представлен «снижением ХС ЛПВП → ожирением → гипергликемией», у пациентов с ИР+НАЖБП «центрального ожирением → гипергликемией → гипертриглицеридемией»; у пациентов с изолированной НАЖБП «ожирением → гипертриглицеридемией → гипергликемией».

Среди пациентов с НАЖБП наиболее часто встречалось абдоминальное ожирение при ИР и без нее в 62,3 и 72,6% соответственно, а далее наблюдались нарушения липидного (изолированная НАЖБП) и углеводного (ИР+НАЖБП) обменов. Группа пациентов с сочетанием ИР и НАЖБП была

наиболее неблагоприятная по частоте встречаемости отдельных компонентов МС. Именно у пациентов этой группы в сравнении с другими группами наиболее часто встречались гипергликемия (57,0%), гипертриглицеридемия (52,1%) и артериальная гипертензия (36,5%).

Сочетания компонентов МС. Конкретные сочетания компонентов МС представляют собой «фенотипы» пациентов, которые имеют различные прогностические характеристики для формирования НАЖБП. В нашем исследовании среди пациентов с НАЖБП наиболее часто встречалось АО, являющееся основным компонентом МС по критериям IDF, 2005г. В связи с этим было предложено выделять следующие фенотипы пациентов изучаемых групп (Таблица 59).

Таблица 59 – Характеристика изучаемых фенотипов пациентов

АО	АО + 1 К	АО + 2 К	АО + 3 К	АО + 4 К
	ГГЛ	ГГЛ+ГТГ	ГГЛ+ГТГ+ЛПВП↓	ГГЛ+ГТГ+ЛПВП↓+АГ
	ГТГ	ГГЛ+ЛПВП↓	ГГЛ+ГТГ+АГ	
	ЛПВП↓	ГГЛ+АГ	ГГЛ+ЛПВП↓+АГ	
	АГ	ГТГ+ЛПВП↓	ГТГ+ЛПВП↓+АГ	
		ГТГ+АГ		
		ЛПВП↓ + АГ		

Примечания к таблице: К – компоненты МС, ГГЛ – гипергликемия, ГТГ – гипертриглицеридемия, ЛПВП↓ – снижение ХС ЛПВП, АГ – артериальная гипертензия.

Как представлено в Таблице 59, всего было изучено 5 фенотипов пациентов: фенотип 1 – пациенты, имеющие только АО, фенотип 2 – АО плюс один из компонентов МС по IDF, 2005г.; фенотип 3 – АО в сочетании с двумя компонентами МС, фенотип 4 – АО в сочетании с тремя компонентами МС; фенотип 5 – АО плюс четыре компонента или «полный» МС. Различные комбинации компонентов МС по указанным фенотипам в группах сравнения представлена в Таблице 60.

Таблица 60 – Различные сочетания компонентов метаболического синдрома на фоне абдоминального ожирения в изучаемых группах

Сочетания компонентов	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль n=281	p
АО	10 (3,5%)* ^{3,4}	13 (4,0%)* ^{3,4}	33 (19,6%)* ^{1,2}	44 (15,7%)* ^{1,2}	$p^{1-3} < 0,001$ $p^{1-4} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$ $p^{2-4} < 0,001$
АО + 1 К	39 (13,5%)* ³	44 (13,5%)* ³	46 (27,4%)* ^{1,2,4}	51 (18,1%)* ³	$p^{1-3} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,001$ $p^{3-4} < 0,05$
АО + 2 К	59 (20,4%)* ^{2,4}	95 (29,1%)* ^{1,3,4}	28 (16,7%)* ²	33 (11,7%)* ^{1,2}	$p^{1-2} < 0,05$ $p^{1-4} < 0,01$ $p^{2-3} < 0,01$ $p^{2-4} < 0,001$
АО + 3 К	44 (15,2%)* ^{3,4}	40 (12,3%)* ⁴	14 (8,3%)* ⁴	13 (4,6%)* ^{1,2}	$p^{1-3} < 0,05$ $p^{1-4} < 0,001$ $p^{2-4} < 0,001$
АО + 4 К	10 (3,5%)	12 (3,7%)	1 (0,6%)	-	-
Все комбинации	162 (56,1%)* ³	204 (62,6%)* ^{3,4}	122 (72,6%)* ^{1,2,4}	141 (50,2%)* ^{2,3}	$p^{1-3} < 0,001$ $p^{2-3} < 0,05$ $p^{2-4} < 0,01$ $p^{3-4} < 0,001$

В 1-й и 2-й группах наблюдений значительно чаще выявлялось сочетание АО с двумя и более компонентами МС, чем АО без или в сочетании с одним из них: в 1-й группе 38,8% против 17,0%, во 2-й группе 44,8% против 17,5% соответственно. В 3-й группе, наоборот, чаще выявлялось ОА без или с одним компонентом, чем сочетание ОА с двумя и более компонентами (47,0% против 25,6%). Такая же тенденция прослеживалась и в группе контроля – 33,8 против 16,4% соответственно.

При сравнении различных комбинаций компонентов МС среди пациентов с НАЖБП отмечено, что при наличии ИР чаще встречаются многокомпонентные фенотипы, а при отсутствии ИР – монокомпонентные фенотипы (Рисунок 29). Сочетание АО и всех четырех компонентов было выявлено у 12 (3,7%) пациентов с ИР+НАЖБП и только у 1 (0,6%) пациента с изолированной НАЖБП.

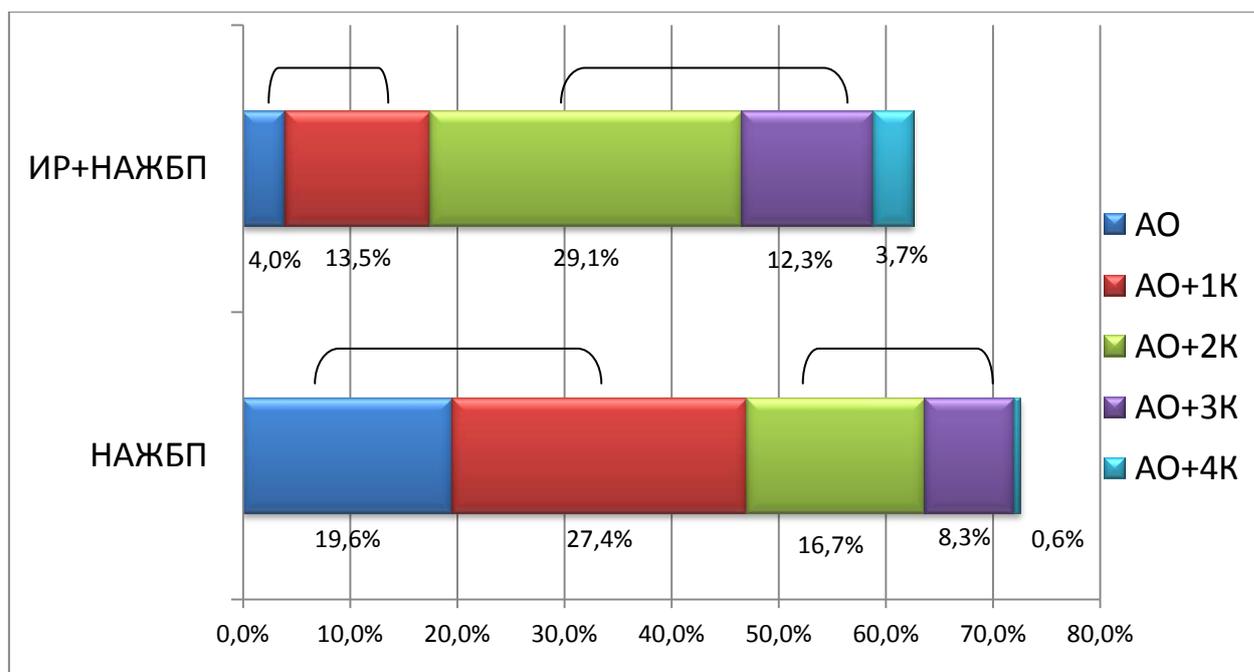


Рисунок 29 – Различные комбинации компонентов метаболического синдрома у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Таким образом, по количеству комбинаций компонентов МС сочетание ИР+НАЖБП является менее благоприятной, чем группа НАЖБП без ИР.

Распределение различных фенотипов пациентов с НАЖБП (группа ИР+НАЖБП и изолированная НАЖБП) представлено в Таблице 61.

Таблица 61 – Распределение фенотипов в группах пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Фенотип	ИР+НАЖБП n=326	НАЖБП n=168	p	Всего в группе n=1064
АО	13 (4,0%)	33 (19,6%)*	<0,001	100 (9,4%)
АО + 1 К				
ГГЛ	10 (3,1%)	7 (4,2%)	0,527	42 (3,9%)
ГТГ	7 (2,1%)	25 (14,9%)*	<0,001	54 (5,1%)
ЛПВП↓	16 (4,9%)	9 (5,4%)	0,810	63 (5,9%)
АГ	11 (3,4%)	5 (3,0%)	0,813	21 (2,0%)
АО + 2 К				
ГГЛ+ГТГ	18 (5,5%)	13 (7,7%)*	0,339	55 (5,2%)
ГГЛ+ЛПВП↓	25 (7,7%)*	1 (0,6%)	0,001	49 (4,6%)
ГГЛ+АГ	13 (4,0%)*	3 (1,8%)	0,192	23 (2,2%)

Продолжение Таблицы 61

Фенотип	ИР+НАЖБП n=326	НАЖБП n=168	p	Всего в группе n=1064
ГТГ+ЛПВП↓	16 (4,9%)	5 (3,0%)	0,322	38 (3,6%)
ГТГ+АГ	20 (6,1%)	5 (3,0%)	0,136	33 (3,1%)
ЛПВП↓ + АГ	3 (0,9%)	1 (0,6%)	0,723	17 (1,6%)
АО + 3 К				
ГГЛ+ГТГ+ЛПВП↓	22 (6,7%)	9 (5,4%)	0,572	62 (5,8%)
ГГЛ+ГТГ+АГ	9 (2,8%)	3 (1,8%)	0,497	23 (2,2%)
ГГЛ+ЛПВП↓+АГ	6 (1,8%)	1 (0,6%)	0,281	11 (1,0%)
ГТГ+ЛПВП↓+АГ	3 (0,9%)	1 (0,6%)	0,723	13 (1,2%)
АО + 4 К				
ГГЛ+ГТГ+ЛПВП↓+АГ	12 (3,7%)*	1 (0,6%)	0,042	23 (2,2%)

*p < 0,001

Среди одиночных компонентов МС (АО + 1 К) наиболее часто в группе ИР+НАЖБП встречались снижение ХС ЛПВП (4,9%), в группе с изолированной НАЖБП – достоверно чаще ($p < 0,001$) отмечалось повышение уровня ТГ (14,9%). При сочетании двух компонентов в группе ИР+НАЖБП достоверно чаще ($p=0,001$), чем в группе сравнения, встречалось повышение глюкозы и снижение ХС ЛПВП (7,7%), а в группе с изолированной НАЖБП – повышение глюкозы и ТГ (7,7%). Из трех компонентов наиболее часто в обеих группах выявлялось сочетание гипергликемии, гипертриглицеридемии и снижение ХС ЛПВП (6,7% в группе ИР+НАЖБП и 5,4% в группе с НАЖБП) по сравнению с другими комбинациями, однако достоверно различия между группами не отмечалось ($p=0,572$). Сочетание АО и четырех метаболических факторов риска достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдалось у пациентов с ИР+НАЖБП чем у пациентов с изолированной НАЖБП (3,7 против 0,6% соответственно).

Был проведен анализ риска в соответствии с показателем отношения шансов наличия НАЖБП с ИР и без нее для различных фенотипов. Взаимосвязь метаболических факторов риска и их сочетаний оценивали с помощью расчета отношения шансов (ОШ) и его 95%-ый доверительного

интервала (ДИ). Группы пациентов с ИР+НАЖБП и изолированной НАЖБП с конкретными фенотипами сравнивали с такими же фенотипами у пациентов без ИР и НАЖБП (Таблица 62). Дополнительно расчет ОШ был проведен и в группе пациентов с изолированной ИР.

Таблица 62 – Отношение шансов наличия инсулинорезистентности и неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от факторов риска и их комбинаций на фоне абдоминального ожирения

Ранговое место	Фенотип	Отношение шансов	95%-ый Доверительный интервал	p
1	ГГЛ+ГТГ+ЛПВП↓+АГ*	22,38	1,32 – 379,68	0,0314
2	ГТГ+АГ*	9,12	2,11 – 39,36	0,0031
3	ГГЛ+ГТГ+ЛПВП↓*	6,71	1,99 – 22,65	0,0022
4	ГГЛ+ЛПВП↓*	4,58	1,73 – 12,14	0,0022
5	ГГЛ+ГТГ+АГ	3,96	0,85 – 18,48	0,0799
6	АГ	3,24	0,89 – 11,72	0,0737
7	ГГЛ+АГ	2,88	0,93 – 8,92	0,0674
8	ГГЛ+ГТГ*	2,68	1,05 – 6,84	0,0395
9	ГТГ+ЛПВП↓	1,76	0,74 – 4,18	0,1992
10	ГГЛ+ЛПВП↓+АГ	1,74	0,43 – 7,01	0,4377
11	ГГЛ	0,65	0,28 – 1,51	0,3191
12	ЛПВП↓	0,64	0,33 – 1,25	0,1908
13	ГТГ+ЛПВП↓+АГ	0,51	0,12 – 2,16	0,3633
14	ГТГ	0,42	0,17 – 1,05	0,0640
15	ЛПВП↓+АГ	0,32	0,08 – 1,21	0,0920
16	АО	0,22	0,12 – 0,43	<0,0001

Среди представленных фенотипов максимальный шанс наличия ИР+НАЖБП был отмечен при 4-х-компонентном фенотипе – в 22,38 раза с ДИ [1,32 – 379,68], $p < 0,05$ (Таблица 63). Сочетание трех компонентов (гипергликемия, гипертриглицеридемия и снижение ХС ЛПВП) достоверно повышает шанс наличия ИР+НАЖБП в 6,71 раза с ДИ [1,99 – 22,65], $p < 0,001$. Из 2-х-компонентных фенотипов максимальный шанс продемонстрировало сочетание повышенного уровня ТГ с АГ (ОШ=9,12 с

ДИ [2,11 – 39,36], $p < 0,001$). Сочетания гипергликемии со снижением ХС ЛПВП и гипергликемии с гипертриглицеридемией на фоне абдоминального ожирения также достоверно ($p < 0,05$) повышают шанс наличия ИР+НАЖБП в 4,58 и 2,68 раза соответственно.

Таблица 63 – Отношение шансов наличия неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от факторов риска и их комбинаций на фоне абдоминального ожирения

Ранговое место	Фенотип	Отношение шансов	95% Доверительный интервал	p
1	ГГЛ+ГТГ+ЛПВП↓*	5,25	1,40 – 19,66	0,0139
2	ГГЛ+ГТГ+ЛПВП↓+АГ	5,04	0,20 – 124,48	0,3227
3	ГТГ+АГ	4,28	0,82 – 22,31	0,0844
4	ГГЛ+ГТГ*	3,84	1,43 – 10,32	0,0075
5	ГТГ*	3,33	1,68 – 6,61	0,0006
6	АГ	2,84	0,67 – 12,05	0,1563
7	ГГЛ+ГТГ+АГ	2,54	0,42 – 15,34	0,3107
8	АО	1,32	0,80 – 2,17	0,2793
9	ГГЛ+АГ	1,26	0,28 – 5,70	0,7648
10	ГТГ+ЛПВП↓	1,05	0,34 – 3,25	0,9370
11	ГГЛ	0,90	0,35 – 2,29	0,8194
12	ЛПВП↓	0,70	0,31 – 1,57	0,3870
13	ГГЛ+ЛПВП↓+АГ	0,55	0,06 – 5,38	0,6113
14	ГТГ+ЛПВП↓+АГ	0,33	0,04 – 2,85	0,3141
15	ГГЛ+ЛПВП↓	0,33	0,04 – 2,85	0,3141
16	ЛПВП↓+АГ	0,20	0,03 – 1,65	0,1360

Риск наличия изолированной НАЖБП был наибольшим при трехкомпонентном сочетании повышенного уровня глюкозы, ТГ и снижения ХС ЛПВП – в 5,25 раза с ДИ [1,40 – 19,66] ($p < 0,05$). Сочетание гипергликемии и гипертриглицеридемии также достоверно значимо повышало шанс наличия НАЖБП в 3,84 раза с ДИ = [1,43 – 10,32] ($p < 0,01$). При повышении ТГ на фоне ожирения риск НАЖБП увеличен в 3,33 раза с ДИ = [1,68 – 6,61] ($p < 0,001$) (Таблица 64).

Таблица 64 – Отношение шансов наличия инсулинорезистентности в зависимости от факторов риска и их комбинаций на фоне абдоминального ожирения

Ранговое место	Фенотип	Отношение шансов	95% Доверительный интервал	p
1	ГГЛ+ГТГ+ЛПВП↓+АГ*	21,15	1,23 – 362,70	0,0353
2	ГГЛ+ГТГ+ЛПВП↓*	9,94	2,99 – 33,09	0,0002
3	ГГЛ+ГТГ+АГ*	4,48	0,96 – 20,94	0,0564
4	ГГЛ+ЛПВП↓*	3,66	1,34 – 10,01	0,0113
5	ГГЛ+ГТГ*	3,04	1,19 – 7,79	0,0201
6	ГТГ+АГ	2,96	0,59 – 11,78	0,1865
7	ГТГ+ЛПВП↓	1,10	0,42 – 2,88	0,8513
8	ГГЛ	0,89	0,40 – 1,99	0,7824
9	ГТГ+ЛПВП↓+АГ	0,77	0,21 – 2,92	0,7058
10	ЛПВП↓	0,77	0,40 – 1,50	0,4475
11	ГГЛ+АГ	0,73	0,16 – 3,29	0,6808
12	АГ	0,65	0,11 – 3,89	0,6333
13	ЛПВП↓+АГ	0,60	0,19 – 1,86	0,3767
14	ГТГ	0,54	0,22 – 1,32	0,1760
15	ГГЛ+ЛПВП↓+АГ	0,32	0,03 – 3,11	0,3274
16	АО	0,19	0,10 – 0,39	<0,001

Риск наличия ИР повышен максимально при фенотипе из 4-х компонентов на фоне АО – 21,15 раза с ДИ [1,23 – 362,70] ($p < 0,05$). Трехкомпонентные сочетания, достоверно значимо повышающие риск ИР, были представлены двумя комбинациями: повышением глюкозы, ТГ и снижением ХС ЛПВП и повышением глюкозы, ТГ и наличием АГ – в 9,94 и 4,48 раза соответственно. При сочетании 2-х компонентов достоверное повышение риска НАЖБП отмечено при гипергликемии и снижении ХС ЛПВП (ОШ=3,66 с ДИ [1,34 – 10,01], $p < 0,05$) и гипергликемии с гипертриглицеридемией (ОШ=3,04 с ДИ [1,19 – 7,79] ($p < 0,05$)).

Метаболический синдром. По критериям IDF, 2005г, при наличии центрального ожирения и двух любых из перечисленных выше факторов (компонентов) у пациента диагностировали МС. В нашем исследовании

распространенность МС составила 32,6% (347/1064): 55,3% (192/347) мужчин и 44,7% (155/347) женщин.

В целом по группе при анализе распределения пациентов в зависимости от сочетания НАЖБП, ИР и МС было показано, что в изучаемой группе ИР встречалась в 57,8% (615/1064), НАЖБП в 46,4% (494/1064), МС в 32,6% (347/1064) случаев (Рисунок 30).

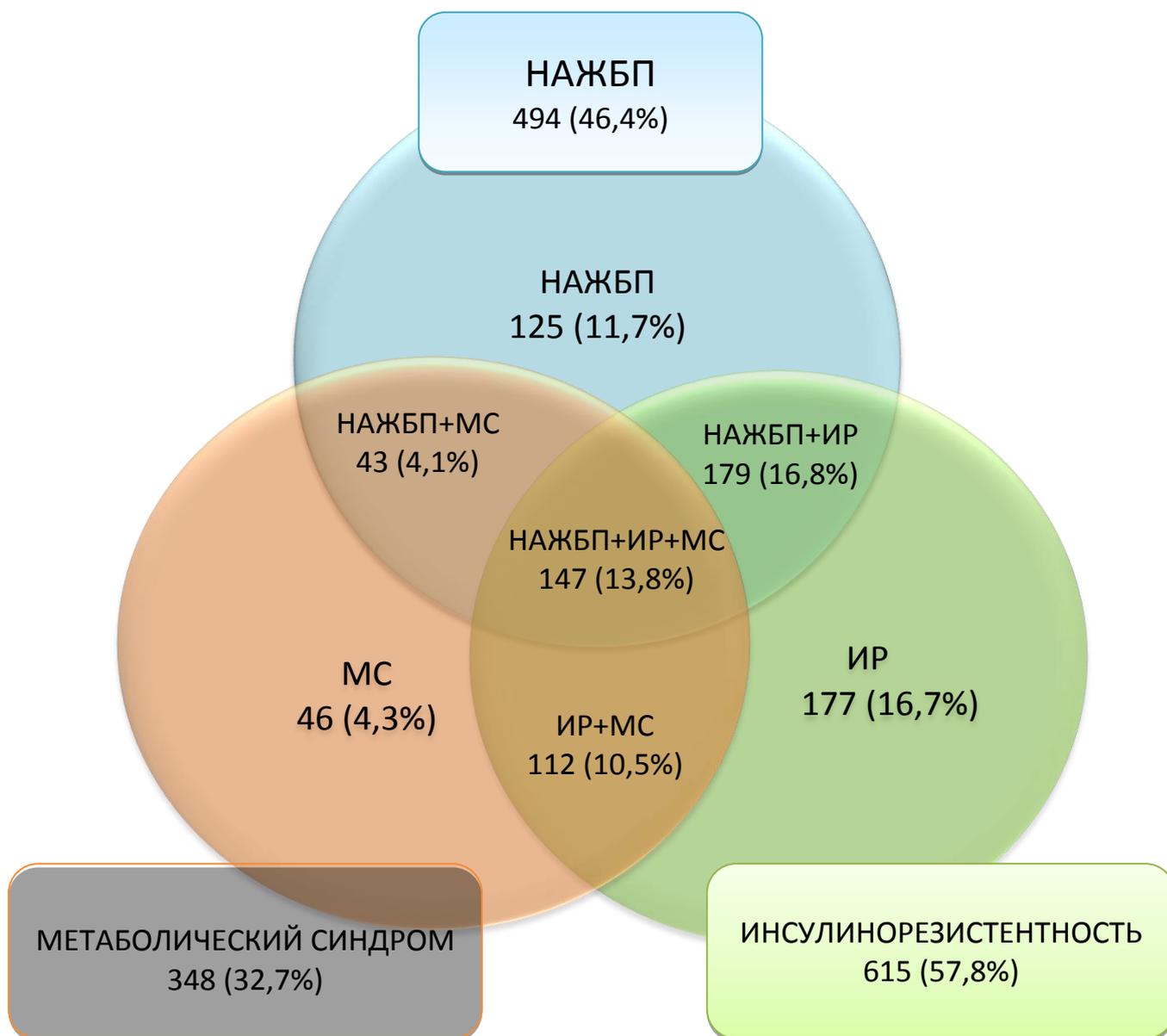


Рисунок 30 – Распределение пациентов в зависимости от сочетания неалкогольной жировой болезни печени, инсулинорезистентности и метаболического синдрома в изучаемой группе (n=1064)

Наиболее часто отмечалось сочетание ИР с НАЖБП (16,8%) и ИР с МС (10,5%). Сочетание НАЖБП и МС наблюдалось реже – у 4,1% пациентов. Комбинация трех составляющих - НАЖБП, ИР и МС наблюдалась у 13,7% (146/1064) пациентов изучаемой группы.

При анализе по четырем группам сравнения распространенность МС имела следующую тенденцию: наибольшая в группе с ИР+НАЖБП – 44,8% (146/326), следующая – в группе с изолированной ИР – 38,8% (112/289), минимальная – в группе с изолированной НАЖБП – 25,6% (43/168). В группе контроля распространенность МС составила 16,4% (46/281).

Резюме. В нашем исследовании в общей группе распространенность МС (критерии IDF, 2005г) составила 32,6%, среди пациентов с ИР+НАЖБП – 44,8%, среди пациентов с изолированной НАЖБП – 25,6%. Среди пациентов с НАЖБП при наличии ИР значительно чаще, чем без ИР, встречались как отдельные компоненты МС, так и их комбинации (в том числе полный МС). Таким образом, сочетание ИР и НАЖБП является менее благоприятным для формирования метаболических нарушений как по частоте встречаемости отдельных компонентов МС, так и по их фенотипическим комбинациям.

4.3. Предикторы прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени: комплексная оценка метаболических факторов риска

Для комплексной оценки метаболических факторов возникновения и прогрессирования НАЖБП мы использовали прогностические индексы риска НАЖБП, включающие в себя антропометрические параметры и рутинные лабораторные показатели.

4.3.1. Прогностический индекс жирового гепатоза

Индекс FLI. Среди пациентов с НАЖБП мы проанализировали индекс жирового гепатоза FLI (Fatty Liver Index), предложенный Bedogni G., 2006г., для оценки риска НАЖБП у пациентов с метаболическими нарушениями.

Индекс рассчитывается по формуле, которая включает в себя ИМТ, ОТ, ТГ, ГГТП (подробная информация представлена в Главе 2) [141].

Средние значения индекса FLI достоверно различались у пациентов с НАЖБП и без НАЖБП и составили $61,1 \pm 0,84$ и $35,7 \pm 0,83$ ($p < 0,001$) соответственно (Таблица 65).

Таблица 65 – Средние показатели и диапазоны значений индекса жирового гепатоза в изучаемых группах

Группы сравнения	Средние значения индекса FLI	p
Пациенты с НАЖБП, n=494	$61,1 \pm 0,84^*$ [5,34÷96,4]	< 0,001
Пациенты без НАЖБП, n=570	$35,7 \pm 0,83$ [2,89÷88,5]	
ИР+НАЖБП, n=326	$64,1 \pm 0,99^*$ [15,1÷96,4]	< 0,001
НАЖБП без ИР, n=168	$55,3 \pm 1,46$ [5,34÷90,4]	
ИР+НАЖБП:		0,483
НАС, n=237	$63,8 \pm 1,05$ [15,1÷95,3]	
НАСГ, n=89	$66,1 \pm 3,10$ [32,2÷96,4]	
НАЖБП без ИР		0,244
НАС, n=145	$53,6 \pm 1,99$ [5,34÷90,4]	
НАСГ, n=23	$57,0 \pm 2,12$ [42,8÷81,5]	

Как представлено в таблице, среди пациентов группы ИР+НАЖБП этот индекс также был достоверно выше ($p < 0,001$), чем у пациентов группы НАЖБП без ИР – $64,1 \pm 0,99$ против $55,3 \pm 1,46$ соответственно. Максимальные значения индекса FLI были в подгруппе пациентов с ИР+НАЖБП, имеющих клинико-лабораторную форму НАСГ – $66,1 \pm 3,10$, однако без достоверной разницы со значениями FLI у пациентов со стеатозом $63,8 \pm 1,05$ ($p=0,483$).

Стандартными пороговыми значениями считаются пороговые значения (cut points) индекса равные 30 и 60. При значениях $FLI < 30$ наличие жирового гепатоза является *сомнительным (низким)*, при от 30 до 60 (30-59) – *вероятным (средним)*, при $FLI \geq 60$ – *определенным (высоким)*. Распределение пациентов с разными формами НАЖБП представлено в Таблице 66.

Таблица 66 – Частота встречаемости неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от уровня индекса жирового гепатоза

Формы НАЖБП	Пороговые значения FLI			P _{тренда}
	< 30	30-59	≥ 60	
НАЖБП, n=494	38 (7,7%)	183 (37,0%)	273 (55,3%)	< 0,001
НАС, n=382	38 (9,9%)	141 (36,9%)	203 (53,2%)	< 0,001
НАСГ, n=112	-	42 (37,5%)	70 (62,5%)	< 0,001

Как видно из таблицы, всего среди пациентов с НАЖБП только 7,7% (38/494) имели пороговые значения индекса FLI < 30, у остальных 92,3% (456/494) индекс был ≥ 30. При этом значения от 30 до 60 были зафиксированы у 37,0% (183/494) пациентов, значения FLI > 60 – у 55,3% (273/494) пациентов. У пациентов с индексом FLI < 30 выявлялся только стеатоз, при стеатогепатите таких показателей индекса не было отмечено. Кроме того, FLI от 30 до 60 выявлялся в 36,9% случаев при стеатозе и в 37,5% при стеатогепатите, а значения > 60 – более чем у половины пациентов со стеатозом – 53,2% и в 62,5% у больных со стеатогепатитом. Пороговые значения FLI у пациентов групп ИР+НАЖБП и НАЖБП представлены в Таблице 67.

Таблица 67 – Пороговые значения индекса жирового гепатоза у пациентов групп с сочетанием инсулинорезистентности и неалкогольной жировой болезни печени и при изолированной неалкогольной жировой болезни печени

Группы	Пороговые значения FLI		
	< 30	30-59	≥ 60
ИР+НАЖБП, n=326	16 (4,9%)	114 (35,0%)	196 (60,1%)
НАЖБП, n=168	22 (13,1%)	69 (41,1%)	77 (45,8%)
p	p=0,001	p=0,184	p=0,003

Среди пациентов с ИР+НАЖБП достоверно меньше было пациентов со значениями FLI < 30 (p=0,001) и достоверно больше со значениями ≥ 60 (p=0,003).

Таким образом, диагностическим критериям индекса FLI в нашем исследовании у пациентов с НАЖБП соответствовали 92,3% пациентов, большинство из которых имели значения FLI, соответствующие определенной (или высокой) вероятности наличия жирового гепатоза. При наличии ИР таких пациентов было достоверно больше. При этом пациенты со стеатогепатитом имели более высокие значения FLI по сравнению с пациентами со стеатозом.

4.3.2. Прогностический индекс висцерального ожирения

Индекс VAI. У пациентов с НАЖБП был рассчитан индекс висцерального ожирения – VAI (Visceral Adiposity Index), который характеризует повреждение и дисфункцию висцерального жира, в том числе при стеатогепатите [136]. Существуют стандартные пороговые значения индекса VAI с учетом возрастных параметров, превышение которых и рассматривается как дисфункция жировой ткани. В нашем исследовании проведен анализ средних значений VAI по четырем группам наблюдений (Таблица 68).

Таблица 68 – Средние показатели, диапазоны значений и превышение порогового уровня индекса висцерального ожирения в изучаемых группах

	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль n=281	p
Средние значения VAI	2,25±1,12 [0,92÷7,26]	2,39±1,09 [0,65÷5,97]	1,81±0,82 [0,45÷4,44]	1,61±0,90 [0,43÷4,15]	p ¹⁻² =0,117 p ¹⁻³ <0,001 p ¹⁻⁴ <0,001 p ²⁻³ <0,001 p ²⁻⁴ <0,001 p ³⁻⁴ =0,015
Превышение пороговых значений, n (%)	173 (59,9%)	185 (56,7%)	58 (34,5%)	76 (27,0%)	p ¹⁻² =0,422 p ¹⁻³ <0,001 p ¹⁻⁴ <0,001 p ²⁻³ <0,001 p ²⁻⁴ <0,001 p ³⁻⁴ =0,093

Средние значения индекса VAI были максимальными у пациентов с ИР: в группе ИР+НАЖБП $2,39 \pm 1,09$, в группе с изолированной ИР $2,25 \pm 1,12$ и достоверно отличались ($p < 0,001$) от значений у пациентов без ИР (в группе с изолированной НАЖБП и в группе контроля средние значения VAI были – $1,81 \pm 0,82$ и $1,61 \pm 0,90$ соответственно). Количество пациентов с превышением пороговых значений индекса также было достоверно ($p < 0,001$) больше в группах с ИР (59,9 и 56,7% против 34,5 и 27,0% соответственно).

Анализ показателей индекса VAI у пациентов с разными формами НАЖБП представлен в Таблице 69.

Таблица 69 – Значения индекса висцерального ожирения у пациентов с разными формами неалкогольной жировой болезни печени

Группы	Средние значения индекса VAI	Превышение пороговых значений, n (%)
НАС, n=382	$2,12 \pm 0,99$ [0,45÷5,95]*	173 (45,3%)**
НАСГ всего, n =112	$2,44 \pm 1,28$ [0,52÷5,97] *	70 (62,5%)**
из них НАСГ легкой степени n=86	$2,37 \pm 1,13$ [0,52÷5,97]	53 (61,6%)
НАСГ умеренной степени n=26	$2,52 \pm 1,32$ [0,74÷5,62]	17 (65,4%)

*- $p=0,015$, **- $p=0,001$

При анализе индекса среди пациентов с НАЖБП было показано, что средние значения VAI при стеатозе достоверно ниже, чем при стеатогепатите: $2,12 \pm 0,99$ против $2,44 \pm 1,28$ ($p = 0,015$). При наличии стеатоза превышение пороговых значений индекса VAI отмечено в 45,3% (173/382), а при стеатогепатите достоверно чаще ($p = 0,001$) – в 62,5% (70/112) наблюдений. С нарастанием степени активности стеатогепатита средние значения индекса VAI увеличивались и были максимальными у пациентов с ИР+НАЖБП – $2,52 \pm 1,32$. Кроме того, удельная доля пациентов с

превышением пороговых значений индекса при НАСГ легкой степени составила 61,6% (53/86), а при умеренной степени – 65,4% (17/26).

Таким образом, дисфункция висцерального жира более выражена у пациентов с ИР. У пациентов с НАЖБП при нарастании степени выраженности стеатоза и формировании стеатогепатита формируется повреждение и дисфункция висцерального жира. Данные изменения более выражены у пациентов с ИР.

4.4. Развитие атеросклероза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью

При измерении ТКИМ ОСА средние значения ТКИМ для правой и левой ОСА (ТКИМ-ср) не превышала норму в группах сравнения, при этом наибольшие показатели были в группе ИР+НАЖБП – $0,87 \pm 0,20$ мм, достоверно ($p < 0,05$) отличаясь по критерию Бонферрони от других групп. Результаты исследований представлены в Таблице 70.

Таблица 70 – Средние показатели и диапазоны значений толщины комплекса интима-медиа в изучаемых группах

Показатель	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль n=281
ТКИМ-ср, мм	$0,74 \pm 1,63$ [0,45÷1,15]	$0,87 \pm 0,20^*$ [0,55÷1,55]	$0,81 \pm 0,21$ [0,40÷1,35]	$0,65 \pm 0,16$ [0,35÷1,05]
ТКИМ-пр, мм	$0,70 \pm 0,18$ [0,4÷1,60]	$0,82 \pm 0,21$ [0,50÷1,70]	$0,77 \pm 0,23$ [0,40÷1,60]	$0,60 \pm 0,16$ [0,30÷1,00]
Показатель	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль n=281
ТКИМ-лев, мм	$0,80 \pm 0,20$ [0,50÷1,80]	$0,93 \pm 0,21$ [0,60÷1,70]	$0,89 \pm 0,27$ [0,40÷1,60]	$0,70 \pm 0,16$ [0,40÷1,10]

* $p < 0,05$

ТКИМ-ср – среднее значение ТКИМ для правой и левой ОСА

ТКИМ-пр – среднее значение ТКИМ для правой ОСА

ТКИМ-лев – среднее значение ТКИМ для левой ОСА

Как видно из Таблицы 70, при определении ТКИМ правой (ТКИМ-пр) и левой (ТКИМ-лев) ОСА средние значения превышали норму ($> 0,9$ мм) у пациентов 2-й группы по толщине левой ОСА, составляя $0,93 \pm 0,21$ мм. У пациентов 1-й и 3-й группы значения ТКИМ слева составили $0,80 \pm 0,20$ и $0,89 \pm 0,27$ мм соответственно. При этом значения ТКИМ у пациентов ИР+НАЖБП различались по критерию Бонферрони между с группой контроля ($p < 0,05$). Справа средние показатели ТКИМ ОСА были ниже, чем слева во всех группах и не превышали нормальных значений. При сопоставлении ТКИМ в изучаемых группах в зависимости от пола достоверных различий и закономерностей не было показано. Так, в 1-й и 3-й группах у мужчин средние значения были выше, чем у женщин; во 2-й группе, наоборот, средние значения у женщин были выше чем у мужчин – ТКИМ правой ОСА $0,84 \pm 0,21$ мм и ТКИМ левой ОСА $0,94 \pm 0,21$ мм у женщин против ТКИМ правой ОСА $0,82 \pm 0,21$ мм и ТКИМ левой ОСА $0,92 \pm 0,22$ мм у мужчин (Таблица 71).

Таблица 71 – Средние значения толщины комплекса интима-медиа в изучаемых группах в зависимости от пола

Группы сравнения	Мужчины	Женщины
1 группа ИР, n=289	n=176	n=113
ТКИМ-пр	$0,72 \pm 0,18$ [0,40÷1,60]	$0,66 \pm 0,17$ [0,40÷1,10]
ТКИМ-лев	$0,83 \pm 0,20$ [0,50÷1,80]	$0,76 \pm 0,18$ [0,50÷1,60]
2 группа ИР+НАЖБП, n=326	n=211	n=115
ТКИМ-пр	$0,82 \pm 0,21$ [0,50÷1,70]	$0,84 \pm 0,21$ [0,50÷1,60]
ТКИМ-лев	$0,92 \pm 0,22$ [0,60÷1,70]	$0,94 \pm 0,21$ [0,60÷1,70]
3 группа НАЖБП, n=168	n=102	n=66
ТКИМ-пр	$0,82 \pm 0,24$ [0,40÷1,60]	$0,69 \pm 0,20$ [0,40÷1,20]
ТКИМ-лев	$0,94 \pm 0,26$ [0,50÷1,60]	$0,81 \pm 0,26$ [0,40÷1,60]

Продолжение Таблицы 71

Группы сравнения	Мужчины	Женщины
4 группа Контроль, n=281	n=132	n=149
ТКИМ-пр	0,66±0,16 [0,30÷1,00]	0,54±0,14 [0,30÷1,00]
ТКИМ-лев	0,76±0,16 [0,40÷1,10]	0,64±0,14 [0,40÷1,10]

Степень выраженности атеросклеротического поражения ОСА мы оценивали по степени утолщения сосудистой стенки. Значения ТКИМ $> 0,9$ мм и $\leq 1,5$ мм расценивались как нестенозирующий атеросклероз. О наличии бляшки свидетельствовали показатели ТКИМ $> 1,5$ мм или локальное увеличение толщины на 0,5 мм или на 50% по сравнению со значением ТКИМ в прилежащих участках сонной артерии. Состояние ОСА оценивали по группам (Таблица 72).

Таблица 72 – Состояние общей сонной артерии у пациентов изучаемых групп

Состояние ОСА	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль n=281
Норма ТКИМ $\leq 0,9$ мм	247 (85,5%)	228 (70,0%)	123 (73,2%)	255 (90,7%)
Нестенозирующий атеросклероз 0,9мм < ТКИМ $\leq 1,5$ мм	35 (12,1%)	92* (28,2%)	36** (21,4%)	26 (9,3%)
Бляшка ТКИМ $> 1,5$ мм	7* (2,4%)	6* (1,8%)	9* (5,4%)	-

* $p < 0,001$, ** $p < 0,05$ (по сравнению с группой контроля)

При анализе по группам было выявлено, что у пациентов с изолированной ИР признаки нестенозирующего атеросклероза были обнаружены лишь у 12,1% (35/289) пациентов, признаки бляшки – в 2,4% (7/289) случаев. Среди пациентов с ИР+НАЖБП атеросклеротическое поражение ОСА достоверно выявлялось чаще всего – в 30,1% (98/326) случаев ($p < 0,001$), однако бляшка лишь в 1,8% (6/326) случаев. В группе с

изолированной НАЖБП атеросклеротическое поражение ОСА диагностировано также достоверно чаще по сравнению с группой контроля – у 26,8% (45/168) пациентов ($p < 0,05$), при этом утолщение стенки $> 1,5$ мм (бляшка) выявлялось чаще – у 5,4% (9/168) пациентов. В группе контроля утолщение ОСА зарегистрировано только у 9,3% (26/281) пациентов, при этом УЗ-признаков атеросклеротической бляшки у пациентов этой группы не выявлялось (Рисунок 31).

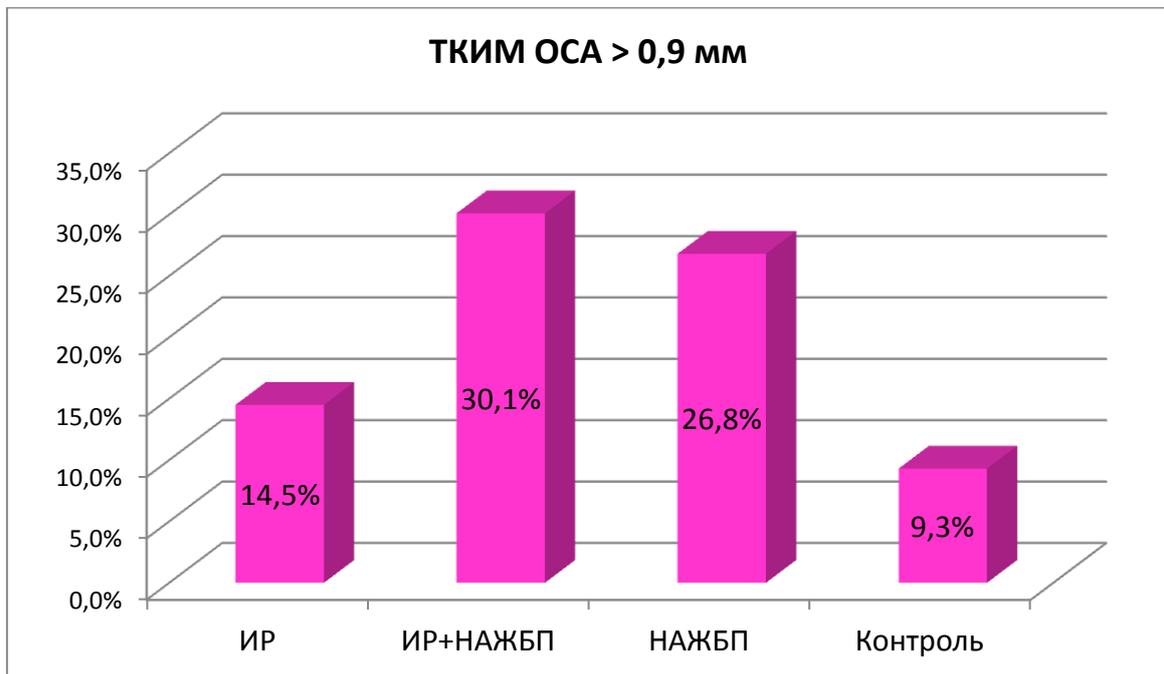


Рисунок 31 – Распределение пациентов с утолщением общей сонной артерии в изучаемых группах

Как видно из диаграммы Рисунка 31, наибольшее количество пациентов с признаками утолщения ОСА было в группе с ИР+НАЖБП.

В целом в общей группе наблюдений ($n=1064$) атеросклеротическая бляшка ОСА была выявлена у 22 пациентов, что составило 2,1%. Среди этих пациентов одностороннее поражение наблюдалось у 20 и двухстороннее – у 2 пациентов. По гендерному признаку мужчин с выявленной бляшкой ОСА было больше чем женщин (15 против 7 соответственно).

При оценке состояния ОСА у пациентов с НАЖБП (2-я и 3-я группы, n=494) было показано, что при наличии клинико-лабораторной формы стеатоза (n=382) распространенность атеросклеротического поражения ОСА составляет 22,5% (86/382), у пациентов со стеатогепатитом (n=112) в 2,4 раза больше – у 53,5% (60/112) пациентов (Таблица 73).

Таблица 73 – Распространенность атеросклеротического поражения общей сонной артерии среди пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Форма НАЖБП	Норма	Атеросклеротическое поражение (нестенозирующее / бляшка)	p
НАС, n=382	296 (77,5%)	86 (22,5%) (84 (22,0%) / 2 (0,5%))	< 0,001
НАСГ всего, n=112	52 (46,4%)	60 (53,6%) (47 (42,0%) / 13 (11,6%))	
из них НАСГ низкой степени (≤ 3 ВГН), n=86	41 (47,7%)	45 (52,3%) (36 (41,8%) / 9 (10,5%))	0,821
НАСГ умеренной степени (> 3 ВГН), n=26	11 (42,3%)	15 (57,7%) (11 (42,3%) / 4 (15,4%))	

Среди пациентов с НАСГ умеренной степени выраженности (n=26) распространенность является наибольшей – 57,7% (15/26).

Атеросклеротическая бляшка среди пациентов с НАС обнаруживалась в 0,5% (2/382) случаев, среди пациентов с НАСГ достоверно чаще – в 11,6% (13/112) случаев ($p < 0,001$). В целом у пациентов с НАС изменений в сосудах не было обнаружено в 77,5% (296/382) наблюдений, у пациентов с НАСГ – в 46,4% (52/112) наблюдение (ОСА справа и слева) (Рисунок 32).

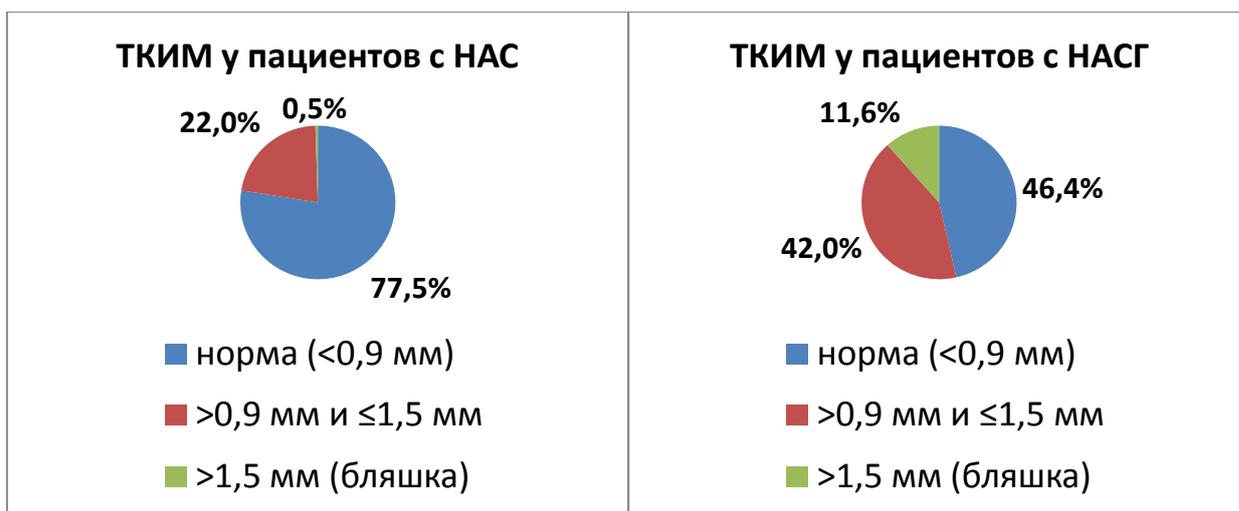


Рисунок 32 – Распределение пациентов в группе с инсулинорезистентностью и неалкогольной жировой болезнью печени по состоянию толщины комплекса интима-медиа при стеатозе и стеатогепатите

Резюме. Таким образом, среди пациентов с НАЖБП (2 и 3 группа) атеросклеротические изменения ОСА наблюдались чаще, чем среди пациентов без поражения печени. При этом наибольшее количество пациентов с признаками атеросклероза ОСА было в группе ИР+НАЖБП (2 группа), а признаки атеросклеротической бляшки чаще выявлялись у пациентов с изолированной НАЖБП (3 группа). В общей группе наблюдений атеросклеротические бляшки были диагностированы в 2,3% случаев, были гемодинамически незначимыми и не стенозировали просвет сосудов более чем на 50%. Среди пациентов с НАЖБП встречаемость атеросклеротического поражения ОСА была выше у пациентов с НАСГ.

4.5. Формирование гепатокардиальных связей при неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с инсулинорезистентностью

4.5.1. Изменение геометрических параметров сердца и ремоделирование миокарда при неалкогольной жировой болезни печени

Структурно-геометрические показатели ЛЖ. В качестве основных эхокардиографических показателей геометрии ЛЖ определяли такие

структурно-геометрические признаки как КДР_{ЛЖ} – поперечный размер, продольный размер ЛЖ в диастолу – Д_{ЛЖ}, ТЗСЛЖ и ТМЖП. Сводные данные в изучаемых группах представлены в Таблице 74.

Таблица 74 – Средние показатели и диапазоны значений структурно-геометрических показателей сердца в изучаемых группах

Показатель	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль n=281	p
КДР _{ЛЖ} по группе	4,78±0,41* ² [3,80÷6,40]	4,87±0,38* ¹⁴ [4,00÷6,00]	4,84±0,35 [4,00÷5,70]	4,73±0,32* ² [3,90÷5,60]	p ¹⁻² =0,004 p ¹⁻³ =0,098 p ¹⁻⁴ =0,104 p ²⁻³ =0,381 p ²⁻⁴ <0,0001 p ³⁻⁴ =0,001
мужчины	4,80±0,43 [3,80÷6,40]	4,83±0,38 [4,00÷6,00]	4,86±0,35 [4,20÷5,70]	4,82±0,27 [4,20÷5,60]	-
женщины	4,76±0,38 [3,80÷6,40]	4,94±0,37 [4,20÷5,90]	4,81±0,35 [4,00÷5,70]	4,65±0,34 [3,90÷5,60]	-
Д _{ЛЖ} по группе	7,81±0,81* ³⁴ [5,43÷9,66]	7,87±0,86* ³⁴ [5,89÷9,45]	8,22±0,70* ¹² [6,15÷9,66]	8,38±0,50* ¹² [7,00÷9,70]	p ¹⁻² =0,373 p ¹⁻³ <0,0001 p ¹⁻⁴ <0,0001 p ²⁻³ <0,0001 p ²⁻⁴ <0,0001 p ³⁻⁴ =0,010
мужчины	7,81±0,85 [5,43÷9,66]	7,88±0,91 [5,89÷9,45]	8,32±0,71 [6,29÷9,66]	8,51±0,56 [7,00÷9,70]	-
женщины	7,81±0,74 [6,03÷9,64]	7,85±0,76 [6,03÷9,22]	8,08±0,68 [6,15÷9,66]	8,20±0,41 [7,24÷8,91]	-
ТЗСЛЖ по группе	0,97±0,14 [0,60÷1,30]	0,99±0,12 [0,70÷1,30]	0,98±0,13 [0,70÷1,30]	0,94±0,10 [0,70÷1,20]	p ¹⁻² =0,059 p ¹⁻³ =0,441 p ¹⁻⁴ =0,003 p ²⁻³ =0,406 p ²⁻⁴ <0,0001 p ³⁻⁴ =0,001
мужчины	0,97±0,14 [0,60÷1,30]	0,98±0,11 [0,70÷1,20]	1,00±0,13 [0,60÷1,30]	0,96±0,10 [0,80÷1,20]	-
женщины	0,97±0,145 [0,60÷1,30]	1,00±0,12 [0,80÷1,30]	0,96±0,12 [0,70÷1,30]	0,91±0,10 [0,70÷1,20]	-

Продолжение Таблицы 74

Показатель	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль n=281	p
ТМЖП по группе	1,02±0,15 [0,60÷1,30]	1,01±0,13 [0,70÷1,30]	0,99±0,12 [0,70÷1,30]	0,95±0,09 [0,70÷1,20]	p ¹⁻² =0,380 p ¹⁻³ =0,019 p ¹⁻⁴ <0,0001 p ²⁻³ =0,088 p ²⁻⁴ <0,0001 p ³⁻⁴ =0,0002
мужчины	1,02±0,16 [0,60÷1,30]	1,01±0,13 [0,70÷1,30]	1,00±0,12 [0,80÷1,30]	0,98±0,08 [0,80÷1,10]	-
женщины	1,02±0,13 [0,60÷1,30]	1,02±0,13 [0,80÷1,30]	0,98±0,12 [0,70÷1,20]	0,92±0,09 [0,70÷1,20]	-

*p<0,05– статистически значимые различия между группами: *²–со 2 группой *²⁴– со 2 и 4 группами, *³⁴–с 3 и 4 группами, *⁴–с 4 группой, *¹²– с 1 и 2 группами.

Нормальные значения КДР_{ЛЖ} составляют у мужчин 4,2-5,9 см, у женщин 3,9-5,3 см. Как видно из Таблицы 74, средние значения этих показателей не превышали нормальные значения как в целом по группе, так и в зависимости от пола. При этом наибольшие показатели КДР_{ЛЖ} были во 2-й группе у пациентов с ИР и НАЖБП 4,87±0,38 см, достоверно (p < 0,05) отличаясь по сравнению с 1-й группой и группой контроля. Таким образом, у ИР пациентов, имеющих НАЖБП, показатель КДР_{ЛЖ} достоверно выше, чем у пациентов без признаков НАЖБП.

Превышение размеров КДР_{ЛЖ} > 5,9 см у мужчин и > 5,3 см у женщин было отмечено всего в исследуемой группе у 29 пациентов (4 мужчин и 25 женщин), из которых больше половины – 16 человек (2 мужчин и 14 женщин) – были пациентами 2 группы с признаками НАСГ.

Средние показатели Д_{ЛЖ} в группах наблюдения не превышали нормальные значения (в норме у мужчин 7,0-9,8 см, у женщин 6,5-8,8 см). При этом значения Д_{ЛЖ} у пациентов с ИР (1 и 2 группа) достоверно

отличались от значений $D_{ЛЖ}$ у пациентов без ИР (3 и 4 группы), находясь в пределах референтных значений.

Параметры ТЗСЛЖ и ТМЖП не превышают в норме 1,0 см у мужчин и 0,9 см у женщин. Средние значения ТЗС ЛЖ были максимальными в 3 группе пациентов с изолированной НАЖБП, однако достоверного различия между группами не было получено. Количество пациентов, у которых ТЗСЛЖ превышала норму, было также больше у пациентов с изолированной НАЖБП (41,7%) (Таблица 75).

Таблица 75 – Распределение пациентов изучаемых групп с превышением показателей толщины задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки

Показатель	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль n=281	p
Утолщение ЗС ЛЖ Муж. >1,0 см Жен. >0,9 см	108 (37,4%)	129 (39,6%)	70 (41,7%)	68 (24,2%)	$p^{1-2}=0,576$ $p^{1-3}=0,364$ $p^{1-4}=0,001$ $p^{2-3}=0,652$ $p^{2-4}<0,0001$ $p^{3-4}=0,0001$
Утолщение МЖП Муж. >1,0 см Жен. >0,9 см	135 (46,7%)	143 (43,9%)	75 (44,6%)	81 (28,8%)	$p^{1-2}=0,486$ $p^{1-3}=0,664$ $p^{1-4}<0,0001$ $p^{2-3}=0,882$ $p^{2-4}=0,0001$ $p^{3-4}=0,0007$

Примечания к таблице: ЗС ЛЖ – задняя стенка левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка.

Расчетные индексы для оценки геометрической модели сердца. Значения структурно-геометрических показателей ЛЖ использовали для расчета индексов, отражающих процесс ремоделирования ЛЖ: ИС, $ИММ_{ЛЖ}$ и индекс $ОТС_{ЛЖ}$. Именно их изменения характеризуют ремоделирование ЛЖ, которое является характерным признаком патологического процесса и

ассоциируется с нарушениями систолической и диастолической функций сердца и увеличением сердечно-сосудистого риска.

ИС ЛЖ, рассчитанный как отношение поперечного размера ЛЖ к его длинной оси, в норме $\leq 0,6$ и характеризует эллипсоидную форму ЛЖ. Увеличение показателя ИС более 0,6 свидетельствует об изменении формы сердца с тенденцией к формированию его сферической формы. Средние показатели и превышение пороговых значений представлены в Таблице 76.

Таблица 76 – Характеристика индекса сферичности (средние значения и превышение пороговых значений) в изучаемых группах

Показатель	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль n=281	p
ИС по группе	0,62±0,05* ³⁴ [0,54÷0,76]	0,62±0,06* ³⁴ [0,51÷0,76]	0,59±0,04 [0,54÷0,76]	0,57±0,03 [0,45÷0,67]	p ¹⁻² >0,9999 p ¹⁻³ <0,0001 p ¹⁻⁴ <0,0001 p ²⁻³ <0,0001 p ²⁻⁴ <0,0001 p ³⁻⁴ <0,0001
мужчины	0,62±0,06 [0,54÷0,76]	0,62±0,06 [0,51÷0,76]	0,59±0,04 [0,53÷0,72]	0,57±0,03 [0,51÷0,67]	
женщины	0,61±0,05 [0,54÷0,76]	0,63±0,06 [0,52÷0,76]	0,60±0,04 [0,52÷0,70]	0,56±0,04 [0,45÷0,67]	
ИС > 0,6	106 (36,7%)	177 (54,3%)	32 (19,0%)	14 (5,0%)	p ¹⁻² <0,0001 p ¹⁻³ =0,790 p ¹⁻⁴ <0,0001 p ²⁻³ <0,0001 p ²⁻⁴ <0,0001 p ³⁻⁴ <0,0001

*p<0,05– статистически значимые различия между группами: *³⁴– с 3 и 4 группами, *¹⁴–с 1 и 4 группами, *⁴–с 4 группой, *²³– со 2 и 3 группами

Как видно из таблицы средние значения ИС по группам превышали нормальные у пациентов с ИР. Так, в 1-й группе значения ИС составили 0,61±0,05 [0,54÷0,76], а у пациентов 2-й группы (ИР+НАЖБП) 0,62±0,06 [0,51÷0,76], достоверно отличаясь от группы контроля (4-я группа) по критерию Бонферрони (p < 0,05). У пациентов без признаков ИР средние

значения ИС оставались в пределах нормы: у пациентов 3-й группы (с изолированной НАЖБП) – $0,59 \pm 0,05$ [$0,54 \div 0,76$], у пациентов группы контроля – $0,58 \pm 0,05$ [$0,51 \div 0,74$].

Всего среди пациентов изучаемых групп превышение ИС отмечалось у 36,7% пациентов 1-й группы – 106 человек, из которых 64 – мужчины и 42 – женщины. Во 2-й группе наблюдения у пациентов с ИР и НАЖБП более половины имели повышенные показатели ИС: 54,3% – 177 человек (109 – мужчины, 68 – женщины). У пациентов с сохраненной чувствительностью к инсулину таких пациентов было существенно меньше: в 3 группе – 19,0% (32 человека: 14 мужчин и 18 женщин), в 4 группе – 5,0% (14 человек: 5 мужчин и 9 женщин). Таким образом, у пациентов с ИР имелась тенденция к сферизации левого желудочка, более выраженная у пациентов, имеющих и ИР и НАЖБП.

Для оценки геометрической модели сердца оценивался такой показатель как $ОТС_{ЛЖ}$, рассчитанный как отношение суммы ТЗСЛЖ и ТМЖП к $КДР_{ЛЖ}$. В норме значение индекса не превышает 0,42. В нашем исследовании средние показатели $ОТС_{ЛЖ}$ не превышали нормальные значения во всех группах наблюдения (Таблица 77).

Таблица 77 – Характеристика индекса относительной толщины стенки левого желудочка в исследуемых группах

Индекс	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль n=281	p
ОТС по группе	$0,41 \pm 0,05$ [$0,32 \div 0,54$]	$0,41 \pm 0,05$ [$0,31 \div 0,57$]	$0,40 \pm 0,03$ [$0,31 \div 0,52$]	$0,40 \pm 0,03$ [$0,31 \div 0,47$]	$p^{1-2} > 0,999$ $p^{1-3} = 0,008$ $p^{1-4} = 0,004$ $p^{2-3} = 0,006$ $p^{2-4} = 0,002$ $p^{3-4} > 0,999$
мужчины	$0,41 \pm 0,05$ [$0,32 \div 0,54$]	$0,41 \pm 0,05$ [$0,31 \div 0,57$]	$0,40 \pm 0,03$ [$0,31 \div 0,52$]	$0,40 \pm 0,03$ [$0,33 \div 0,47$]	-
женщины	$0,41 \pm 0,06$ [$0,32 \div 0,54$]	$0,41 \pm 0,05$ [$0,31 \div 0,57$]	$0,39 \pm 0,03$ [$0,33 \div 0,45$]	$0,39 \pm 0,03$ [$0,31 \div 0,46$]	-

Продолжение Таблицы 77

Индекс	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль n=281	p
ОТС>0,42	101 (34,9%)	82 (25,2%)	13 (7,7%)	19 (6,8%)	$p^{1-2} < 0,0001$ $p^{1-3} < 0,0001$ $p^{1-4} < 0,0001$ $p^{2-3} < 0,0001$ $p^{2-4} < 0,0001$ $p^{3-4} = 0,72$

В группе пациентов с изолированной ИР $ОТС_{ЛЖ} > 0,42$ было выявлено в 34,9% (101/289) случаев, среди пациентов с сочетанием ИР+НАЖБП – в 25,2% (82/326) случаев, в 3 группе – в 7,7% (13/168), в 4 группе – в 6,8% (19/281) случаев.

Таким образом, среди пациентов в группах с ИР значительно чаще наблюдалось изменение геометрии ЛЖ.

Кроме толщины стенок ЛЖ и их соотношения с размерами полости поданных ЭХО-КГ оценивалась $ММ_{ЛЖ}$ в автоматическом режиме по формуле R. Devereux и N. Reichel (описание в Главе 2). Поскольку этот показатель в значительной степени зависит от пола, роста и массы тела, то значение $ММ_{ЛЖ}$ индексировали по отношению к площади поверхности тела. По данным Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (2013) $ИММ_{ЛЖ}$ у мужчин не превышает 115 г/м^2 , у женщин 95 г/м^2 .

В нашем исследовании средние показатели $ИММ_{ЛЖ}$ превышали норму только в группе пациентов с ИР+НАЖБП, составляя у мужчин и женщин $116,61 \pm 11,03 \text{ г/м}^2$ и $96,03 \pm 7,46 \text{ г/м}^2$ соответственно ($p < 0,05$ по критерию Бонферрони в сравнении со всеми группами) (Таблица 78).

Таблица 78 – Характеристика индекса массы миокарда левого желудочка в изучаемых группах

Индекс	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль n=281	p
ИММ Мужчины	112,0±8,86 [98,0÷146,0]	116,6±11,0* ¹³⁴ [92,0÷141,0]	113,9±8,7 [98,0÷135,0]	110,4±5,7 [96,0÷134,0]	p ¹⁻² <0,001 p ¹⁻³ =0,025 p ¹⁻⁴ =0,004 p ²⁻³ =0,003 p ²⁻⁴ <0,001 p ³⁻⁴ <0,001
Женщины	92,5±7,8 [84,0÷144,0]	96,0±7,46* ¹³⁴ [85,0÷135,0]	93,4±4,61 [87,0÷108,0]	91,3±3,82 [83,0÷113,0]	p ¹⁻² <0,001 p ¹⁻³ =0,121 p ¹⁻⁴ =0,019 p ²⁻³ <0,001 p ²⁻⁴ <0,001 p ³⁻⁴ <0,001
ИММ > N Муж. >115 г/м ² Жен. >95 г/м ²	52 (18,0%)	134 (41,1%)	39 (23,2%)	22 (7,8%)	p ¹⁻² <0,001 p ¹⁻³ =0,180 p ¹⁻⁴ =0,003 p ²⁻³ <0,001 p ²⁻⁴ <0,001 p ³⁻⁴ <0,001

Следует отметить, что в группе ИР+НАЖБП количество пациентов, имеющих значения ИММ ЛЖ выше нормы, было максимальным – в 41,1% (134/326) случаев. В других группах наблюдения таких пациентов было меньше: при изолированной ИР – 18,0% (52/289), при изолированной НАЖБП – 23,2% (29/168), в контрольной группе – 7,8% (22/281).

При сравнительном анализе структурно-геометрических показателей левых камер сердца в группах с ИР характеризовались, прежде всего, изменением сферической формы левого желудочка (Рисунок 33).

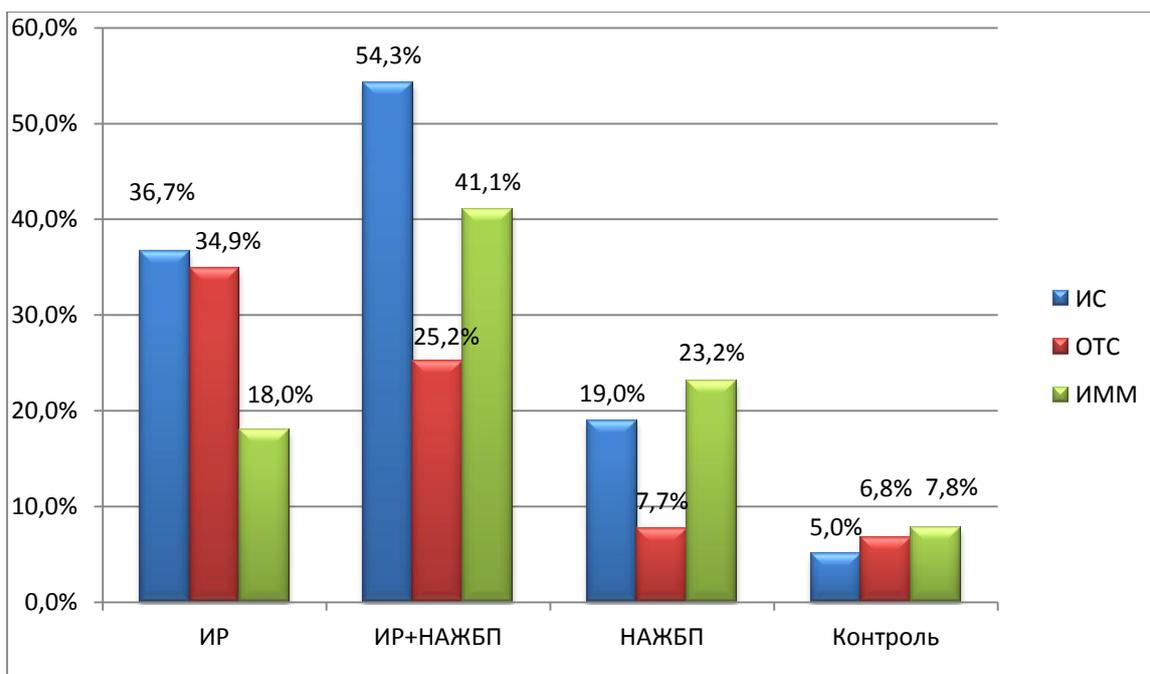


Рисунок 33 – Превышение пороговых значений индексов геометрии сердца в изучаемых группах

У пациентов с изолированной ИР чаще всего наблюдалось изменение сферичности ЛЖ (ИС $> 0,6$) и увеличение ОТС (36,7 и 34,9% соответственно). ИММ ЛЖ в этой группе менялся реже – у 18,0% пациентов.

В группе ИР+НАЖБП количество пациентов с повышением ИС выше нормы было максимальным – 54,3% (177/326) и достоверно отличалось от групп сравнения ($p < 0,0001$). В этой группе у 41,1% (134/326) пациентов отмечалось повышение ИММ_{ЛЖ} и только у 25,2% (82/326) – увеличение ОТС_{ЛЖ}.

У пациентов с изолированной НАЖБП достоверно больше было пациентов с повышением ИММ_{ЛЖ} – в 23,2% (39/168) случаев. Изменение этого индекса сердца сопровождалось достоверным утолщением МЖП и ТЗСЛЖ ($p < 0,05$), при этом гипертрофия стенок ЛЖ сердца формировалась равномерно, без видимых зон локальной гипертрофии. У 19,0% (32/168) пациентов изменялся ИС и лишь в 7,7% (13/168) случаев увеличивался индекс ОТС_{ЛЖ}.

Следует отметить, у пациентов групп с ИР (изолированная ИР и ИР+НАЖБП) чаще менялась сферичность ЛЖ, а у пациентов групп с НАЖБП (группа ИР+НАЖБП и изолированная НАЖБП) количество пациентов с превышением $ИММ_{ЛЖ}$ было значительно больше, чем среди пациентов без НАЖБП (группа с изолированной ИР и группа контроля). Таким образом, у пациентов с измененным гормональным фоном (при наличии ИР) с большей вероятностью можно ожидать изменение сферичности ЛЖ, а у пациентов с НАЖБП – формирования гипертрофических типов перестройки геометрии левых отделов сердца.

Типы ремоделирования ЛЖ. На следующем этапе нами проведен анализ частоты развития различных типов ремоделирования в исследуемых группах. Наиболее распространенной классификацией типов ремоделирования левого желудочка при АГ является классификация А. Ganau (1992), основанная на определении $ИММ_{ЛЖ}$ и $ОТС_{ЛЖ}$. Частоты развития различных типов ремоделирования в изучаемых группах представлена в Таблице 79.

Таблица 79 – Типы ремоделирования левого желудочка в изучаемых группах

Геометрическая модель ЛЖ	1 группа ИР n=289	2 группа ИР+НАЖБП n=326	3 группа НАЖБП n=168	4 группа Контроль n=281
Нормальная модель	176 60,9%	169 51,8%	121 72,0%	248 88,3%
Эксцентрическая гипертрофия	12 4,2%	75 23,0%	34 20,2%	14 5,0%
Концентрическая гипертрофия	40 13,8%	59 18,1%	5 3,0%	8 2,8%
Концентрическое ремоделирование	61 21,1%	23 7,1%	8 4,8%	11 3,9%

У пациентов с изолированной ИР геометрические признаки нормальной модели сердца выявлялись у 60,9% (176/289), у остальных 39,1% (113/289) пациентов формировались различные варианты геометрической

модели левого желудочка. Наиболее часто – в 34,9% (101/289) – встречались *концентрические варианты ремоделирования*: у 21,1% (61/289) пациента формировалось концентрическое ремоделирование ЛЖ, у 13,8% пациентов (40/289) – концентрическая гипертрофия ЛЖ. Признаки эксцентрической гипертрофии, характеризующейся увеличением $ОТС_{ЛЖ}$ при нормальном $ИММ_{ЛЖ}$, были описаны лишь у 4,2% (12/289) пациентов.

У пациентов с ИР+НАЖБП нормальная геометрия сердца встречалась реже – чуть больше, чем у половины обследованных – 51,8% (169/326), в 42,8% случаев были отмечены признаки ремоделирования ЛЖ. При этом обращало внимание на преобладание *гипертрофических вариантов ремоделирования*: у 23,0% (75/326) пациентов – эксцентрическая гипертрофия и у 18,1% (59/326) пациентов – концентрическая гипертрофия ЛЖ. Значительно реже встречалось концентрическое ремоделирование ЛЖ – только у 7,1% (23/326) пациентов.

В группе с изолированной НАЖБП у большинства пациентов была диагностирована нормальная геометрия сердца – 72,0% (121/168). Среди пациентов с измененной геометрией сердца (28,0%) большая часть имела признаки эксцентрической гипертрофии – 20,2% (34/168). Другие варианты нарушенной геометрической модели ЛЖ встречались редко – у 3,0% (5/168) пациентов – признаки концентрической гипертрофии, у 4,8% (8/168) пациентов – признаки концентрического ремоделирования ЛЖ.

В контрольной группе геометрическая модель сердца претерпевала изменения в 11,7% (33/281) случаев. При этом в 5% (10/281) была описана эксцентрическая гипертрофия, в 3,9% (11/281) – концентрическое ремоделирование и в 2,8% (8/281) – концентрическая гипертрофия ЛЖ. У подавляющего большинства – 88,3% (248/281) пациентов наблюдалась нормальная модель сердца (Рисунок 34).

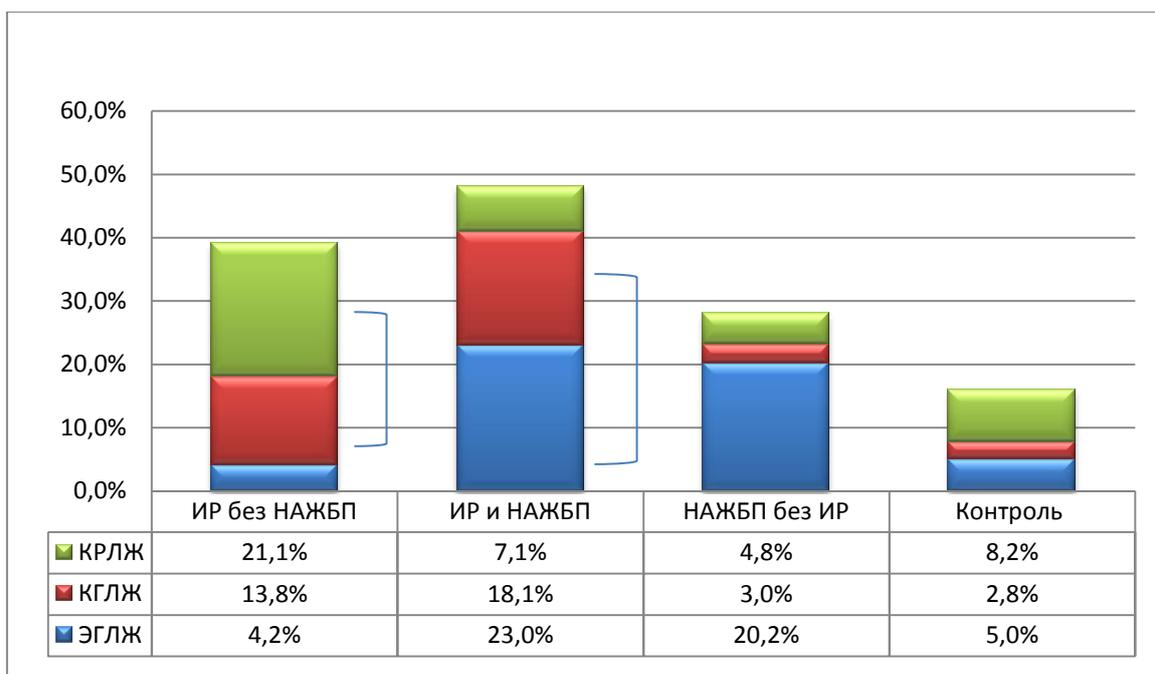


Рисунок 34 – Варианты ремоделирования левого желудочка в изучаемых группах

В нашем исследовании у пациентов с ИР чаще формировались различные варианты геометрической модели сердца, чем у пациентов без ИР: 39,1% (113 пациентов) в 1-й группе и 48,2% (157 пациентов) во 2-й группе в сравнении с 28% (47 пациентов) в 3-й группе и 16% (45 пациентов) в группе контроля. При этом отмечено, что у пациентов с ИР без поражения печени (1-я группа) формируются преимущественно концентрические типы геометрической модели ЛЖ. Так, концентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование у пациентов 1-й группы встречались у 101 из 113 человек с измененной геометрией сердца, что составило 89,4% против 10,6% (12 из 113) пациентов с эксцентрическим вариантом ремоделирования сердца. У пациентов с ИР и жировым гепатозом (2-я группа) чаще наблюдаются гипертрофические типы структурной перестройки ЛЖ: гипертрофия эксцентрическая и гипертрофия концентрическая были описаны у 134 из 157 пациентов с измененной геометрией сердца, что составило 85,4% в сравнении с 14,6% (23 из 157) пациентов с концентрическим ремоделированием сердца.

В то время как у пациентов с ИР без НАЖБП преобладали концентрические варианты ремоделирования сердца, у пациентов с НАЖБП без ИР чаще встречали неконцентрические варианты. Так, в 3-й группе наблюдения при наличии признаков жирового гепатоза и при сохраненной инсулиновой чувствительности тканей среди пациентов с признаками ремоделирования (47 человек) значительно чаще встречались пациенты с неконцентрическим вариантом геометрии сердца – в 72,3% случаев (34 из 47 человек) описана эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. Другие варианты ремоделирования ЛЖ встречались в этой группе значительно реже: концентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование – лишь у 13 из 47 человек, что составило 27,7%.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что ремоделирование левых камер сердца у пациентов с нарушенной чувствительностью к инсулину встречается достоверно чаще, чем у пациентов с сохраненной инсулиновой чувствительностью. При этом достоверно у пациентов с ИР без поражения печени чаще формируются концентрические варианты ремоделирования, в то время как у пациентов без ИР, но с признаками НАЖБП чаще наблюдаются неконцентрические варианты. При сочетании ИР и жирового гепатоза в нашем исследовании чаще формировались гипертрофические формы геометрии ЛЖ как с концентрическим вариантом, так и с эксцентрическим.

4.5.2. Оценка метаболической миокардиальной дисфункции у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с помощью позитронно-эмиссионной томографии

Для оценки метаболизма глюкозы, состояния ее перфузии в миокарде и миокардиальной дисфункции у пациентов с НАЖБП и ИР было обследовано 2 группы пациентов. Первую группу составили 18 пациентов с клиническими и лабораторно-инструментальными признаками НАЖБП: 14 мужчин и 4 женщины, средний возраст $52 \pm 4,2$ года. В этой группе у 12 пациентов

диагностированы лабораторные признаки НАС, у 6 пациентов – НАСГ (с повышением уровня аминотрансфераз). Расчетный лабораторный индекс НОМА-IR превышал пороговые значения у всех пациентов изучаемой группы и составил в среднем $4,41 \pm 3,8$, что свидетельствовало о наличии ИР у данной категории пациентов. В контрольную группу исследования были отобраны 12 человек (5 мужчин и 7 женщин, средний возраст $44 \pm 6,5$ года), которые не имели признаков НАЖБП, а также признаков нарушений углеводного обмена и ИР (НОМА-IR $1,29 \pm 0,98$).

При проведении эхокардиографии у пациентов исследуемой группы было выявлено изменение размеров камер сердца по сравнению с группой контроля. Так, средние показатели КДР_{ЛЖ} составили $4,87 \pm 0,38$ см против $4,73 \pm 0,32$, средние показатели продольного размера ЛЖ (Длж) в $7,87 \pm 0,86$ против $8,38 \pm 0,50$ ($p < 0,05$). Был рассчитан ИС, средние значения которого превышали норму у пациентов с НАЖБП и ИР и отличались от группы контроля – $0,62 \pm 0,06$ против $0,58 \pm 0,05$, ($p = 0,083$). У большинства пациентов исследуемой группы этот показатель был более 0,6 – у 13 из 18 пациентов, что составило 72,2%, что свидетельствовало об изменении формы сердца с тенденцией к формированию его сферической формы.

Средние показатели ТЗСЛЖ и ТМЖП составили соответственно $0,99 \pm 0,12$ см и $1,01 \pm 0,13$ см в группе наблюдения против $0,94 \pm 0,10$ и $0,95 \pm 0,09$ см в контрольной группе. При расчете индекса ОТС_{ЛЖ} (отношение суммы ТЗС ЛЖ и ТМЖП к КДР ЛЖ) у 7 из 18 пациентов (38,9%) исследуемой группы получено превышение нормальных значений, в группе контроля этот показатель не превышал норму у всех пациентов. Показатель ИММ_{ЛЖ} рассчитывался в автоматическом режиме.

Распределение пациентов согласно различным типам ремоделирования представлено в Таблице 80.

Таблица 80 – Распределение типов ремоделирования левого желудочка в изучаемой группе

Геометрическая модель ЛЖ	ЭХО-КГ признаки	Количество пациентов
Эксцентрическая гипертрофия	ОТС $\leq 0,42$ ИММ $\leq 95\text{г/м}^2_{\text{♀}}, \leq 115\text{г/м}^2_{\text{♂}}$	n=8 44,4%
Концентрическая гипертрофия	ОТС $> 0,42$ ИММ $> 95\text{г/м}^2_{\text{♀}}, > 115\text{г/м}^2_{\text{♂}}$	n=7 38,9%
Концентрическое ремоделирование	ОТС $\leq 0,42$ ИММ $> 95\text{г/м}^2_{\text{♀}}, \leq 95\text{г/м}^2_{\text{♂}}$	n=3 16,7%

Результаты проведенного обследования показали, в группе исследования этом обращало внимание на преобладание гипертрофических вариантов ремоделирования: у 44,4% (8/18) пациентов – эксцентрическая гипертрофия и у 38,9% (7/18) пациентов – концентрическая гипертрофия ЛЖ. Реже встречалось концентрическое ремоделирование ЛЖ – только у 16,7% (3/18) пациентов. Гипертрофические варианты измененной геометрии сердца прогностически являются менее благоприятными по возникновению нарушений ритма и стойкой артериальной гипертензии.

При проведении ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ в контрольной группе отмечалось относительно равномерное распределение РФП в сердечной мышце, структура миокарда отличалась относительной однородностью. Эта картина была расценена нами как вариант нормального равномерного захвата глюкозы кардиомиоцитами. При анализе характера распределения РФП в группе пациентов с НАЖБП и ИР были описаны следующие изменения. Оценивалась плотность печеночной ткани, которая у всех пациентов была ниже нормы и составила в среднем $38,4 \pm 3,2$ HU (при нормальных значениях плотности печени более 50 HU). При оценке метаболической активности миокарда в этой группе пациентов при визуальном анализе отмечалась выраженная диффузная неравномерность распределения РФП. Такие проявления в первую очередь отражают анатомическую (гистологическую) неоднородность миокарда, не всегда связана со снижением миокардиального

кровотока, и в нашем исследовании с учетом анализа статических изображений гетерогенность распределения РФП может свидетельствовать о наличии зон фиброза или жировой ткани в миокарде. На фоне такой диффузной неоднородности изображения у 12 пациентов (66,7%) этой группы можно было выделить зоны гипометаболизма – снижение накопления РФП. Эти зоны по площади не превышали 12,24 см² (максимальное значение). Такое снижение захвата миокардом глюкозы наблюдалось у пациентов с типами ремоделирования в виде концентрической (5 пациентов) и эксцентрической (7 пациентов) гипертрофии ЛЖ. На фоне участков сниженного накопления РФП отмечались мелкие (5-7 мм) зоны парадоксального накопления глюкозы. У 2 пациентов (11,1%) были описаны зоны гиперметаболизма размерами 7,8 и 3,4 см с повышенным накоплением РФП. Однако они не образовывали секторов, соответствующих бассейну определенной артерии, возможно, были отражением зон жировой инфильтрации или фибротических изменений миокарда (Рисунок 35).



Рисунок 35 – Изменения в печени и миокарде при проведении ПЭТ-КТ исследования

По данным эхокардиографии эти пациенты имели концентрический тип ремоделирования ЛЖ. Таким образом, было показано, что у пациентов с НАЖБП и ИР с измененными геометрическими параметрами сердца, изменением сферичности миокарда ЛЖ и формированием различных типов ремоделирования в клетках сердечной мышцы изменяется интенсивность и характер метаболизма глюкозы, свидетельствующие о наличии миокардиальной метаболической дисфункции.

Изучение перфузии и метаболизма глюкозы в миокарде представляет собой важный механизм в понимании патофизиологических основ структурно-функциональных изменений сердца, его ремоделирования у пациентов с НАЖБП и ИР. С помощью ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ была показана диффузная гетерогенность перфузии меченой глюкозы у всех пациентов этой группы, снижение захвата глюкозы кардиомиоцитами в 66,7% случаев, а также парадоксальное ее накопление в 22,2%. Дефекты перфузии наблюдались в 37,5% случаев. Однако они не образовывали секторов, соответствующих бассейну определенной артерии. Возможно, что эти дефекты соответствуют зонам фиброза или жировых включений и наблюдаются, вероятней всего, благодаря изменениям, происходящим в микроциркуляторном русле. При этом значение имеет не столько стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, сколько патология интрамуральных микрососудов – артериол, капилляров, венул и артериоло-венулярных анастомозов, обеспечивающих кровенаполнение, межсосудистый обмен и тканевый гомеостаз сердечной мышцы.

По результатам настоящего исследования мы можем сделать вывод, что у пациентов с НАЖБП и ИР изменяются структурно-функциональные параметры сердца, формируются прогностически неблагоприятные типы ремоделирования левого желудочка в виде гипертрофических вариантов (эксцентрическая концентрическая гипертрофия ЛЖ). В основе формирующихся гепатокардиальных связей лежит нарушенная чувствительность кардиомиоцитов к инсулину, нарушение метаболизма

глюкозы, обуславливающие развитие метаболической миокардиальной дисфункции миокарда.

4.5.3. Перфузионно-метаболические нарушения миокарда и формирование диастолической дисфункции

Диастолическую дисфункцию (ДД) оценивали по результатам исследования временных и скоростных показателей трансмитрального диастолического кровотока в импульсном доплеровском режиме. При этом определяли максимальную скорость раннего пика диастолического наполнения левого желудочка (пик E – early), максимальную скорость трансмитрального кровотока во время систолы левого предсердия или позднее диастолическое наполнение левого желудочка (пик A – atrium), отношение скоростей раннего и позднего наполнения (E/A), время изоволюмического расслабления (IVRT), время замедления раннего диастолического наполнения (DT). При нормальной диастолической функции на доплерограмме преобладает пик раннего диастолического наполнения (пик E), который в 1,5-1,6 раз выше пика позднего наполнения желудочка (пик A) (Таблица 81).

Таблица 81 – Нормальные значения некоторых показателей диастолической функции левого желудочка

Пик E	Пик A	E/A	IVRT	DT
0,62 м/с	0,35 м/с	1,5-1,6	70-75 мс	150-220 м/с

Начальные стадии ДД характеризуются снижением скорости изоволюмического расслабления и объема раннего диастолического наполнения. При этом объем левого предсердия непосредственно перед началом сокращения, т.е. в конце диастолы заметно увеличивается. Результатом этого является более сильное сокращение левого предсердия и увеличение фракции предсердного наполнения (пика A). Таким образом, на

начальной стадии развития ДД замедление релаксации ЛЖ приводит к перераспределению диастолического наполнения в пользу предсердного компонента и значительная часть диастолического кровотока осуществляется во время активной систолы левого предсердия. Такой тип ДД левого желудочка называется «замедленная релаксация». При этом на доплерограмме трансмитрального кровотока выявляется снижение амплитуды пика E, увеличение высоты пика A, отношение E/A уменьшается до 1,0 и ниже. Одновременно определяется увеличение времени изоволюмического расслабления левого желудочка более 90-100 мс и времени замедления раннего диастолического наполнения более 220 мс. Заметим, что, хотя преобладание кровотока во время предсердной систолы и свидетельствует о нарушении податливости ЛЖ, конечно-диастолическое давление в ЛЖ при этом остается на нормальном уровне.

При дальнейшем прогрессировании нарушений внутрисердечной гемодинамики наблюдается рост давления в левом предсердии и увеличение предсердно-желудочкового градиента давления во время фазы быстрого наполнения. Это сопровождается значительным ускорением раннего диастолического наполнения желудочка (пик E) при одновременном уменьшении скорости кровотока во время систолы предсердия (пик A). Рост конечно-диастолического давления в левом желудочке способствует еще большему ограничению кровотока во время предсердной систолы. Происходит своеобразная патологическая «псевдонормализация» диастолического наполнения левого желудочка с формированием «рестриктивного» типа ДД. Отмечается увеличение значений максимальной скорости раннего диастолического наполнения и уменьшение скорости предсердного наполнения. Отношение E/A увеличивается больше 1,6-1,8. Эти изменения сопровождаются укорочением фазы изоволюмического расслабления ($IVRT < 70$ мс) и времени замедления раннего диастолического наполнения ($DT < 150$ мс). Рестриктивный тип ДД ассоциируется с высоким конечно-диастолическим давлением.

В нашем исследовании в изучаемых группах нарушения диастолической функции оценивалось по соотношению E/A, а также с учетом значений IVRT и DT. При снижении показателя E/A менее 1,5 определялась диастолическая дисфункция I типа (ДД I типа), при этом отмечалось также повышение времени IVRT более 75 мс и DT более 220 мс. При повышении E/A более 1,6 определялась дисфункция II типа (ДД II типа) со снижением IVRT менее 70 мс и DT менее 150 мс (Таблица 82).

Таблица 82 – Основные показатели диастолической функции в изучаемых группах

Характеристика ДФ	Основные показатели диастолической функции				
	Пик E, м/с	Пик A, м/с	E/A	IVRT, мс	DT, мс
1 группа ИР, n=289					
ДФ норма	0,62±0,02 [0,60÷0,65]	0,40±0,01 [0,38÷0,41]	1,55±0,04 [1,50÷1,59]	73,46±1,95 [70,00÷76,00]	200,08±7,45 [190,00÷210,00]
ДД I типа	0,48±0,04 [0,40÷0,53]	0,48±0,03 [0,40÷0,51]	1,01±0,05 [0,96÷1,10]	94,34±2,69 [90,00÷98,00]	231,22±6,58 [220,00÷240,00]
ДД II типа	0,66±0,01 [0,63÷0,68]	0,33±0,01 [0,31÷0,34]	2,04±0,07 [1,94÷2,13]	62,64±5,18 [56,00÷70,00]	147,81±4,86 [140,00÷154,00]
2 группа ИР+НАЖБП, n=326					
ДФ норма	0,61±0,01 [0,60÷0,62]	0,40±0,01 [0,39÷0,41]	1,54±0,03 [1,50÷1,59]	74,49±2,94 [72,00÷80,00]	196,97±7,05 [190,00÷210,00]
ДД I типа	0,53±0,05 [0,48÷0,61]	0,47±0,04 [0,41÷0,51]	1,13±0,20 [0,96÷1,46]	91,88±8,49 [70,00÷110,00]	224,91±11,80 [190,00÷240,00]
ДД II типа	0,66±0,02 [0,61÷0,69]	0,33±0,01 [0,30÷0,34]	2,00±0,07 [1,85÷2,13]	60,25±4,74 [52,00÷69,00]	148,23±8,92 [120,00÷165,00]
3 группа НАЖБП, n=168					
ДФ норма	0,61±0,02 [0,57÷0,63]	0,40±0,01 [0,36÷0,40]	1,55±0,03 [1,50÷1,59]	73,51±3,19 [70,00÷85,00]	199,59±6,95 [190,00÷210,00]
ДД I типа	0,52±0,05 [0,48÷0,60]	0,48±0,03 [0,42÷0,51]	1,10±0,19 [0,96÷1,43]	88,26±7,58 [70,00÷98,00]	215,21±26,23 [154,00÷240,00]
ДД II типа	0,69±0,01 [0,68÷0,70]	0,37±0,01 [0,35÷0,38]	1,89±0,04 [1,84÷1,97]	68,00±4,57 [58,00÷72,00]	142,50±6,00 [135,00÷150,00]
Группа 4 Контроль, n=281					
ДФ норма	0,61±0,01 [0,55÷0,62]	0,39±0,01 [0,35÷0,41]	1,54±0,03 [1,50÷1,59]	75,25±7,73 [60,00÷98,00]	201,61±18,23 [154,00÷240,00]
ДД I типа	0,51±0,04 [0,48÷0,60]	0,48±0,03 [0,42÷0,51]	1,08±0,18 [0,96÷1,44]	81,4±10,1 [70,0÷100,0]	207,44±16,95 [154,00÷240,00]
ДД II типа	0,64±0,08 [0,56÷0,72]	0,38±0,03 [0,35÷0,43]	1,68±0,09 [1,60÷1,82]	68,8±4,99 [62,0÷75,0]	151,7±20,3 [130,0 ÷196,0]

Примечания к таблице: ДФ – диастолическая функция; ДД – диастолическая дисфункция.

Среди пациентов 1-й группы с ИР без поражения печени сохраненная диастолическая функция ($E/A 1,55 \pm 0,04 [1,50 \div 1,59]$) наблюдалась у 116 из 289 пациентов (40,1%). Признаки ДД были выявлены у 173 пациентов (59,9%). При этом преобладали пациенты с I типом ДД, характеризующимся замедленным расслаблением и снижением значений IVRT и DT– 115 из 173 пациентов (39,8%) (Рисунок 36).

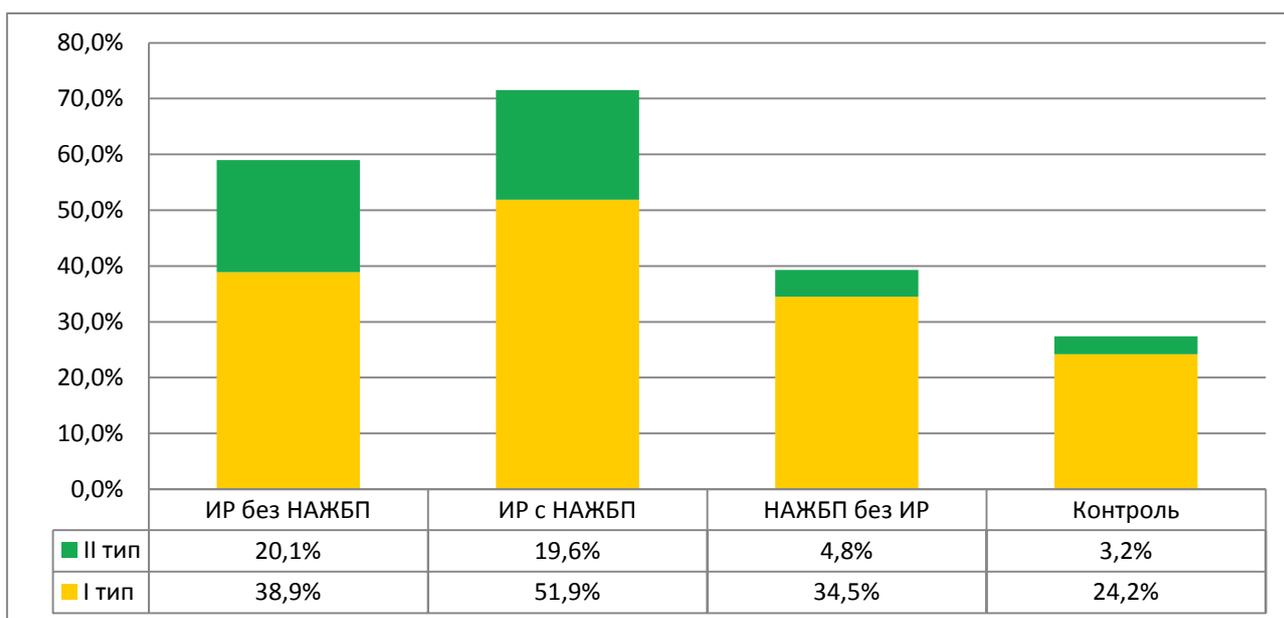


Рисунок 36 – Типы диастолической дисфункции в изучаемых группах

Наибольшее количество пациентов с ДД было во 2-й группе (ИР+НАЖБП) – всего 233 из 326 пациентов (71,5%), среди которых также преобладали пациенты с I типом ДД (169 из 233 пациентов – 51,9%). ДД II типа с $E/A 2,00 \pm 0,07 [1,85 \div 2,13]$ была отмечена у 64 пациентов (19,6%). В этой группе наблюдалось снижение IVRT до $60,28 \pm 4,74 [52,00 \div 69,00]$ и DT до $148,23 \pm 8,92 [128,00 \div 165,00]$. Диастолическая функция была сохранена лишь у 93 из 326 пациентов (28,5%).

У большинства пациентов 3-й группы с НАЖБП без ИР (102 из 168 пациентов – 60,7%) не было выявлено признаков ДД. ДД I типа наблюдалась у 58 из 168 пациентов (34,5%), ДД 2 типа лишь у 8 пациентов (4,8%). В контрольной группе пациентов без ИР и НАЖБП распространенность ДД

составила 27,4% (у 77 из 281 пациента). При этом ДД I типа выявлена у 68 пациента (24,2%), ДДII типа лишь у 9 пациентов (3,2%).

Достоверное уменьшение DT во 2-й группе свидетельствует об увеличении жесткости миокарда левого желудочка у данной категории больных. Достоверные различия в исследуемых группах получены в значениях интеграла E, которые оказались достоверно ниже у пациентов с измененным уровнем гормонов. Это свидетельствует о нарушении процесса расслабления миокарда левого желудочка, вследствие чего происходит замедление снижения давления в полости левого желудочка в раннюю диастолу. О снижении активной релаксации говорит и достоверное повышение IVRT во 2-й группе в сравнении с 1-й группой ($p < 0,001$). Различия были достоверны ($p < 0,001$) в исследуемых группах и в значениях отношения интегралов A и E, тесно коррелирующего с конечным диастолическим давлением в левом желудочке. Это отношение часто используется для оценки раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка. Данный показатель оказался достоверно выше у пациентов с ИР в сравнении с группой больных АГ с нормальным уровнем гормонов ($p < 0,001$).

Таким образом, признаки ДД значительно чаще встречались у пациентов с ИР (1 и 2 группы) по сравнению с пациентами без ИР, при этом наибольшее количество пациентов с нарушенной диастолической функцией наблюдалось во 2 группе у пациентов, имеющих сочетание ИР и НАЖБП (71,5%). Среди различных типов ДД преобладал I тип, характеризующийся замедлением расслабления ЛЖ с сохраненным конечно-диастолическим давлением.

ГЛАВА 5. РЕЗУЛЬТАТЫ 5-ЛЕТНЕГО ПРОСПЕКТИВНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ПАЦИЕНТАМИ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ

5.1. Характеристика пациентов, включенных в исследование к окончанию пятилетнего наблюдения

Пациенты, обследованные на первом этапе (2009-2010 гг.), были приглашены через пять лет (2014-2015 гг.) для динамического наблюдения, проведения контрольного лабораторного и инструментального обследования.

Для анализа клинических исходов и прогрессирования метаболических факторов риска из обследования были исключены пациенты, перенесшие за истекший период следующие заболевания печени (всего 1,3% пациентов): 5 пациентов перенесли острый вирусный гепатит, у 4-х пациентов впервые был диагностирован хронический вирусный гепатит С, 2 пациентки были подвергнуты оперативному лечению – резекции доли печени (в одном случае – по поводу аденомы левой доли печени, развившейся предположительно на фоне приема пероральных противозачаточных средств; во втором случае по поводу первичного гидатидозного солитарного эхинококкоза правой доли печени). По данным опросника AUDIT, использованного при первичном обследовании, в дальнейшее обследование не включались пациенты, употреблявшие алкоголь в гепатотоксичных дозах в течение последнего полугодия (> 8 баллов по AUDIT) – всего 8,6% (91/1064) пациентов.

Досрочно завершившими исследование считались также следующие категории пациентов, имевшие следующие состояния на момент обследования на данном этапе: женщины, наблюдающиеся по беременности и в период лактации – 0,8% (8/1064) пациентов. В исследование не включались пациенты с декомпенсацией соматических заболеваний (кроме заболеваний сердечно-сосудистой системы и СД), и находящиеся на момент

обследования в процессе активной лекарственной терапии: 2,1% (22/1064) пациентов с заболеваниями эндокринной системы, получающие длительно заместительную гормональную терапию; 3,2% (34/1064) пациенток с гормонально зависимыми заболеваниями женских половых органов; 3,9% (41/1064) пациентов с бронхолегочными заболеваниями, получающие лечение глюкокортикостероидами; 1,8% (19/1064) пациентов с длительным приемом нестероидных противовоспалительных препаратов по поводу заболеваний опорно-двигательного аппарата. У 0,9% (10/1064) пациентов в течение последних 5 лет было установлен диагноз злокачественного новообразования, что не позволило включить таких пациентов в обследование. Таким образом, критериям невключения на 2 тапе обследования соответствовали 22,2% (236/1064) пациентов.

Из общей группы пациентов в 7,9% (84/1064) случаев была утрачена связь, 6,8% (72/1064) пациентов отказались от проведения обследования по немедицинским причинам (дефицит времени, смена места жительства и др.), 4,2% (45/1064) пациентов отказались, сославшись на недавно проведенное медицинское обследование.

Таким образом, группа наблюдения составила 627 человек: 364 (58,1%) мужчины и 263 (41,9%) женщины (Таблица 83).

Таблица 83 – Характеристика групп наблюдения, включенных в исследование через 5 лет

Показатель	1 группа ИР	2 группа ИР+НАЖБП	3 группа НАЖБП	4 группа Контроль	Всего
Всего по группам	n=196 (31,3%)	n=167 (26,6%)	n=114 (18,2%)	n=150 (23,9%)	n=627 (100%)
Пол					
мужчины	114 (18,2%)	108 (17,2%)	75 (12,0%)	67 (10,7%)	364 (58,1%)
женщины	82 (13,1%)	59 (9,4%)	39 (6,2%)	83 (13,2%)	263 (41,9%)

Продолжение Таблицы 83

Показатель	1 группа ИР	2 группа ИР+НАЖБП	3 группа НАЖБП	4 группа Контроль	Всего
Средний возраст	46,1±10,7	48,2±9,93	47,4±10,9	46,5±9,67	47,0±10,3
мужчины	45,7±11,3	47,0±9,81	47,0±11,2	45,4±10,0	46,3±10,6
женщины	46,7±9,9	50,2±9,93	48,2±10,6	47,3±9,41	47,9±9,90

В группах сравнения пациенты были сопоставимы по полу и возрасту. Все пациенты подписали информированное согласие.

5.2. Клинические исходы и метаболические нарушения к окончанию пятилетнего наблюдения у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью

5.2.1. Развитие заболеваний и состояний, патогенетически связанных с инсулинорезистентностью и неалкогольной жировой болезнью печени

Клинические исходы оценивались по развитию в течение 5 лет заболеваний и состояний, патогенетически связанных с ИР и НАЖБП: СД 2 типа, АГ, различные формы ИБС, атерогенная дислипидемия (ДЛ), проявления атеросклероза, морбидное ожирение (МО) (Рисунок 37). Были проанализированы как отдельно выявленные нозологические формы, так и их коморбидность.



Рисунок 37 – Клинические исходы через 5 лет в общей группе (n=627)

Через 5 лет частота встречаемости отдельных нозологических форм варьировала в группах (Таблица 84).

Таблица 84 – Частота встречаемости отдельных нозологических форм в изучаемых группах

Заболевание / состояние	1 группа ИР n=196	2 группа ИР+НАЖБП n=167	3 группа НАЖБП n=114	4 группа Контроль n=150
СД 2 типа	9 (4,6%)	15 (9,0%)*	2 (1,8%)	-
мужчины	2 (1,0%)	7 (4,2%)	-	-
женщины	7 (3,6%)	8 (4,8%)	2 (1,8%)	-
Артериальная гипертензия	29 (14,8%)	28 (16,8%)	17 (14,9%)	18 (12,0%)
мужчины	17 (8,7%)	15 (9,0%)	10 (8,8%)	7 (4,7%)
женщины	12 (6,1%)	13 (7,8%)	7 (6,1%)	11 (7,3%)
ИБС	9 (4,6%)	14 (8,4%)*	4 (3,5%)	2 (1,3%)
мужчины	7 (3,6%)	11 (6,6%)	3 (2,6%)	2 (1,3%)
женщины	2 (1,0%)	3 (1,8%)	1 (0,9%)	-
Нарушения сердечного ритма	19 (9,7%)	14 (8,4%)	6 (5,2%)	9 (6,0%)
мужчины	8 (4,1%)	6 (3,6%)	3 (2,6%)	2 (1,3%)
женщины	11 (5,6%)	8 (4,8%)	3 (2,6%)	7 (4,7%)

Продолжение Таблицы 84

Заболевание / состояния	1 группа ИР n=196	2 группа ИР+НАЖБП n=167	3 группа НАЖБП n=114	4 группа Контроль n=150
Дислипидемия	11 (5,6%)	17 (10,2%)*	20 (17,5%)**	3 (2,0%)
мужчины	5 (2,5%)	10 (6,0%)	17 (14,9%)	2 (1,3%)
женщины	6 (3,1%)	7 (4,2%)	3 (2,6%)	1 (0,7%)
Атеросклероз	57 (29,1%)**	66 (39,5%)**	53 (46,5%)**	15 (10,0%)
мужчины	35 (17,9%)	36 (21,6%)	34 (29,8%)	9 (6,0%)
женщины	22 (11,2%)	30 (17,9%)	19 (16,7%)	6 (4,0%)
Морбидное ожирение	1 (0,5%)	3 (1,8%)	1 (0,9%)	-
мужчины	-	1 (0,6%)	-	-
женщины	1 (0,5%)	2 (1,2%)	1 (0,9%)	-

* $p < 0,05$; ** $p < 0,0001$.

Сахарный диабет. На 1 этапе работы одним из критериев исключения был СД 2-го типа. Через 5 лет наблюдения было выявлено 26/627 случаев СД 2-го типа (9 мужчин и 17 женщин), что составило 4,1% в общей группе.

Из 26 пациентов с диабетом 24 человека (9 мужчин и 15 женщин) были инсулинорезистентными: достоверно чаще СД 2-го типа был диагностирован среди пациентов с ИР+НАЖБП – в 9,0% (15/167) случаев, а также у пациентов с изолированной ИР – в 4,6% (9/196) случаев.

При этом до приглашения на 2-ой этап исследования диагноз был установлен у 21 пациента (по данным амбулаторных карт, результатам проведенного обследования и заключениям врача-эндокринолога), эти пациенты получали стандартную сахароснижающую терапию. У 5 человек диабет был выявлен впервые, эти пациенты были направлены на консультацию к эндокринологу. Следует отметить, что среди пациентов с выявленным через 5 лет СД 2-го типа в 69,2% (18/26) случаев отмечались нарушения регуляции глюкозы в виде НГН и/или НТГ на этапе включения в исследование. Среди пациентов, имевших изолированную НАЖБП при включении в исследование, в течение 5 лет СД 2-го типа был диагностирован только у 2-х пациенток (1,8% случаев).

Артериальная гипертензия, требующая медикаментозного лечения. В нашем наблюдении среди 627 человек, которые на момент включения в исследование не имели АГ, требующей медикаментозной коррекции, в течение 5 лет у 92 пациентов была диагностирована АГ (по критериям ВНОК) и назначена гипотензивная терапия (в различных стандартных сочетаниях), что составило 14,7% случаев в общей группе.

Среди пациентов с ИР+НАЖБП количество пациентов с АГ было максимальным – 16,8% (28/167), при изолированной НАЖБП – 14,9% (17/114), при изолированной ИР – 14,8% (29/196). Отсутствие достоверного различия между группами сравнения и группой контроля дает основание считать, что развитие АГ не ассоциировано с принадлежностью пациентов ни к одной из исследуемых групп.

ИБС и нарушения сердечного ритма. Диагноз ИБС, подтвержденный результатами стандартных алгоритмов обследований и заключением кардиолога, в течение 5 лет в исследуемой группе был установлен в 12,3% (77/627) случаев – 6,7% (42/627) у мужчин и 5,6% (35/627) у женщин.

В нашем исследовании было выявлено три формы ИБС: стенокардия различных функциональных классов (n=26), безболевая ишемия миокарда (n=3), нарушения сердечного ритма (n=48). Мы анализировали отдельно случаи заболевания стенокардией и безболевой ишемией миокарда (n=29) и с НСР (n=48) (Таблица 85).

Таблица 85 – Основные формы ишемической болезни сердца, сформировавшиеся в течение 5 лет в изучаемых группах

Формы ИБС	1 группа ИР n=196	2 группа ИР+НАЖБП n=167	3 группа НАЖБП n=114	4 группа Контроль n=150
Стенокардия	9 (4,6%)	12 (7,2%)*	3 (2,6%)	2 (1,3%)
мужчины	7 (3,6%)	9(5,4%)	2 (1,8%)	2 (1,3%)
женщины	2 (1,0%)	3(1,8%)	1 (0,9%)	-

Продолжение Таблицы 85

Формы ИБС	1 группа ИР n=196	2 группа ИР+НАЖБП n=167	3 группа НАЖБП n=114	4 группа Контроль n=150
Безболевая ишемия миокарда	-	2 (1,2%)	1 (0,9%)	-
мужчины		2 (1,2%)	1 (0,9%)	
женщины		-	-	
Нарушения сердечного ритма	19 (9,7%)	14 (8,4%)	6 (5,2%)	9 (6,0%)
мужчины	8 (4,1%)	6 (3,6%)	3 (2,6%)	2 (1,3%)
женщины	11 (5,6%)	8 (4,8%)	3 (2,6%)	7 (4,7%)

* $p < 0,05$ с группой контроля

По сравнению с группой контроля достоверно чаще в течение 5 лет стенокардия развивалась у пациентов с ИР+НАЖБП – в 7,2% (12/167) случаев ($p=0,009$), в то время как при изолированной НАЖБП стенокардия развивалась в 2,6% (3/114) случаев ($p=0,438$), при изолированной ИР – в 4,6% (9/196) случаев ($p=0,082$). Во всех группах эта форма ИБС развивалась чаще у мужчин.

Нарушения сердечного ритма ($n=48$) были представлены как собственно аритмиями ($n=46$), так и нарушениями внутрисердечной проводимости ($n=2$) в виде атриовентрикулярной блокады I степени и блокады левой ножки пучка Гисса. Среди аритмий встречались следующие варианты: наджелудочковые экстрасистолии ($n=21$), желудочковые экстрасистолии ($n=6$), их сочетание ($n=12$), мерцательная аритмия ($n=7$).

При формировании НСР и АГ были отмечены некоторые закономерности. Среди пациентов, которые на этапе включения имели измененную геометрию сердца с признаками ремоделирования, в 89,6% (43/48) случаев были диагностированы НСР, а в 90,2% (83/92) случаев – АГ (Таблица 86).

Таблица 86 – Ремоделирование левого желудочка у пациентов артериальной гипертензией и нарушениями сердечного ритма в изучаемых группах

Группы	1 группа ИР n=196	2 группа ИР+НАЖБП n=167	3 группа НАЖБП n=114	4 группа Контроль n=150	Всего
НСР, n=48	18 (37,5%)	14 (29,1%)	5 (4,4%)	6 (4,0%)	43 (91,7%)
АГ, n=92	29 (31,5%)	27 (29,3%)	15(16,3%)	12 (13,0%)	83 (90,2%)

Различные типы ремоделирования у пациентов с НСР и АГ представлены в Таблице 87.

Таблица 87 – Различные типы ремоделирования и формирование у пациентов артериальной гипертензией и нарушениями сердечного ритма

Типы ремоделирования левого желудочка	Пациенты с АГ	Пациенты с НСР
Концентрическая гипертрофия	45 (48,9%)	20 (41,7%)
Эксцентрическая гипертрофия	29 (31,5%)	6 (12,5%)
Концентрическое ремоделирование	9 (9,8%)	17 (35,4%)
Нормальная модель	9 (9,8%)	5 (10,4%)
Всего	92 (100,0%)	48 (100,0%)

АГ чаще формируется при гипертрофических типах ремоделирования (концентрическая гипертрофия ЛЖ – 48,9% и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ – 31,5%), характерных для ИР+НАЖБП, – всего у 80,4% (74/92) пациентов. В тоже время различные виды НСР развиваются чаще при концентрических типах (концентрическая гипертрофия ЛЖ – 41,7% и концентрическое ремоделирование ЛЖ – 35,4%), более типичных для

пациентов с ИР, – всего у 77,1% (37/48) пациентов. У пациентов с АГ и у пациентов с НСР чаще всего отмечена концентрическая гипертрофия ЛЖ.

Таким образом, наиболее прогностически неблагоприятным типом ремоделирования в нашем исследовании была концентрическая гипертрофия ЛЖ, на фоне которой в 48,9% (45/92) случаев формируется АГ и в 41,7% (20/48) – НСР.

Атеросклероз. Степень выраженности атеросклеротического поражения мы оценивали по степени утолщения сосудистой стенки ОСА. Значения ТКИМ от 0,9 мм до 1,5 мм расценивались как нестенозирующий атеросклероз. О наличии бляшки свидетельствовали показатели ТКИМ > 1,5 мм или локальное увеличение толщины на 0,5 мм или на 50% по сравнению со значением ТКИМ в прилежащих участках сонной артерии. Состояние ОСА оценивали по группам (Таблица 88).

Таблица 88 – Состояние общей сонной артерии у пациентов изучаемых групп

Состояние ОСА	1 группа ИР n=196	2 группа ИР+НАЖБП n=167	3 группа НАЖБП n=114	4 группа Контроль n=150
Атеросклероз нестенозирующий	48 (24,5%)**	59 (35,3%)*	42 (36,8%)*	14 (9,3%)
мужчины	29 (14,8%)	32 (19,2%)	27 (23,7%)	8 (5,3%)
женщины	19 (9,7%)	27 (16,1%)	15 (13,1%)	6 (4,0%)
Атеросклеротическая бляшка	9 (4,6%)**	7 (4,2%)**	11 (9,6%)*	1 (0,7%)
мужчины	6 (3,1%)	4 (2,4%)	7 (6,1%)	1 (0,7%)
женщины	3 (1,6%)	3 (1,8%)	4 (3,5%)	-
Всего атеросклероз	57 (29,1%)	66 (39,5%)	53 (46,5%)	15
мужчины	35 (17,9%)	36 (21,6%)	34 (29,8%)	(10,0%)
женщины	22 (11,2%)	30 (17,9%)	19 (16,7%)	9 (6,0%)
				6 (4,0%)

*p < 0,005; **p < 0,0001

При анализе по группам было выявлено, что у пациентов с изолированной ИР признаки нестенозирующего атеросклероза были обнаружены лишь у 24,5% (48/196) пациентов, признаки бляшки – в 4,6% (9/196) случаев. Среди пациентов с ИР+НАЖБП атеросклеротическое

поражение ОСА выявлялось чаще – в 35,3% (59/167) случаев, однако бляшка лишь в 4,2% (7/167) случаев. В группе с изолированной НАЖБП атеросклеротическое поражение ОСА было диагностировано наиболее часто – у 36,8% (42/168) пациентов, при этом утолщение стенки $> 1,5$ мм (бляшка) выявлялось также чаще всего – у 9,6% (11/114) пациентов. Достоверного различия между группами сравнения получено не было. В группе контроля утолщение ОСА зарегистрировано только у 9,3% (14/150) пациентов, при этом УЗ-признаков атеросклеротической бляшки у только 1 пациента (0,7%) этой группы. В целом в общей группе наблюдений ($n=627$) атеросклеротическая бляшка ОСА была выявлена у 28 пациентов, что составило 4,5%.

Дислипидемия, требующая медикаментозного лечения. В течение 5 лет различные виды атерогенной ДЛ, требующие медикаментозного лечения были зафиксированы у 9,3% (58/627) пациентов. При сравнении с группой контроля (3/150 – 2%) наибольшее количество пациентов с ДЛ отмечено в группе с изолированной НАЖБП – 17,5% (20/114) пациентов, $p < 0,0001$. Среди пациентов с ИР+НАЖБП ДЛ была выявлена у 10,2% (17/167) пациентов, $p=0,003$, в группе пациентов с изолированной ИР – у 5,6% (11/196), $p=0,09$. Таким образом, среди пациентов с НАЖБП формировались наиболее неблагоприятные атерогенные типы ДЛ, требующие назначения медикаментозной коррекции (Рисунок 38).

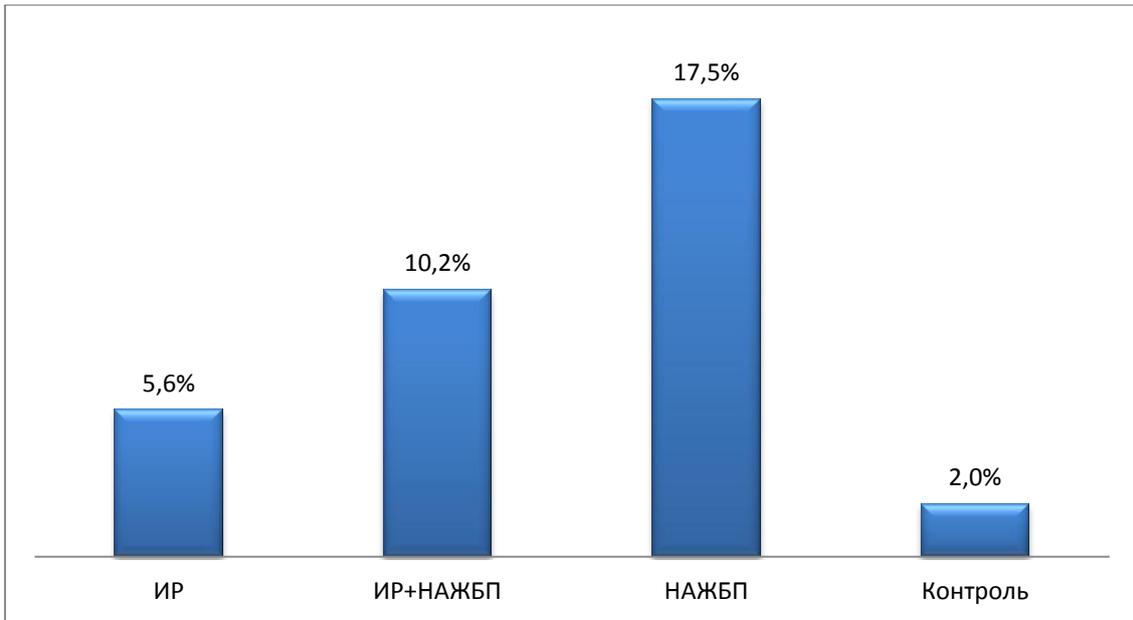


Рисунок 38 – Формирование атерогенных дислипидемий через 5 лет в изучаемых группах

Морбидное ожирение. На этапе включения в исследование критерием невключения было ожирение II и III стадии по ВОЗ. Через 5 лет наблюдения развитие морбидного ожирения ($\text{ИМТ} > 40 \text{ кг/м}^2$) было отмечено у 4 пациентов (0,6%) исследуемой группы: 1 мужчина и 3 женщины. Эти пациенты имели коморбидные проявления в виде СД 2 типа (у всех пациентов), ИБС (у 3-х пациентов), АГ 3 стадии и признаки дислипидемии. В течение 5 лет пациенты неоднократно пытались снизить вес, используя общепринятые немедикаментозные (диета, физические нагрузки) и медикаментозные методы лечения без эффективного результата. Пациентам были даны рекомендации по дальнейшему лечению, обращено внимание на необходимость консультации бариатрического хирурга для решения вопроса о целесообразности хирургического лечения морбидного ожирения.

Следует отметить, что в общей группе на втором этапе вновь выявленных пациентов с $\text{ИМТ} 35 - 39 \text{ кг/м}^2$ (II стадия ожирения по ВОЗ) стало 17 человек (2,7%): в группе с изолированной ИР 2,6% (5/196), в группе ИР+НАЖБП 4,8% (8/167), в группе с изолированной НАЖБП 2,6% (3/114), в группе контроля 0,6% (1/150) пациентов.

5.2.2. Анализ коморбидных состояний, развившихся у пациентов изучаемых групп за 5 лет наблюдения

Через 5 лет наблюдения были проанализированы коморбидные состояния, развившиеся у пациентов изучаемых групп (Таблица 89). В нашем исследовании не встречались пациенты, у которых в течение 5 лет было диагностировано отдельно взятое одно заболевание, как правило, встречались сочетания нозологических форм с метаболическими факторами. Были изучены различные комбинации заболеваний (СД, АГ, ИБС и НСР) и метаболических факторов риска (МетФР).

Таблица 89 – Коморбидные состояния, выявленные через 5 лет в изучаемых группах

Коморбинные состояния	1 группа ИР n=196	2 группа ИР+НАЖБП n=167	3 группа НАЖБП n=114	4 группа Контроль n=150	Всего n=627
АГ+МетФР	5 (2,6%)	7 (4,2%)	8 (7,0%)	11(7,3%)	31 (5,0%)
НСР+МетФР	3 (1,5%)	4 (2,4%)	3 (2,6%)	4 (2,7%)	14 (2,2%)
АГ+НСР+ МетФР	16 (8,2%)	10 (6,0%)	3 (2,6%)	5 (3,3%)	34 (5,4%)
СД2+АГ+ МетФР	2 (1,0%)	3 (1,8%)	2 (1,8%)	-	7 (1,1%)
СД2+ИБС+ МетФР	3 (1,5%)	6 (3,6%)	-	-	9 (1,4%)
АГ+ИБС+ МетФР	2 (1,0%)	2 (1,2%)	4 (3,5%)	2 (1,3%)	10 (1,6%)
СД2+АГ+ИБС+ МетФР	4 (2,0%)	6 (3,6%)	-	-	10 (1,6%)
Всего	35 (17,9%)	38 (22,8%)	20 (17,5%)	22 (14,7%)	115 (18,3%)

Всего в группе коморбидные состояния были отмечены у 18,3% (115/627) пациентов. Наибольшее количество таких пациентов было в группе ИР+НАЖБП – 22,8% (38/167), в группе с изолированной ИР – 17,9% (35/196),

в группе с изолированной НАЖБП – 17,5% (20/167), в группе контроля – 14,7% (22/150) пациентов (без достоверного различия между группами).

Сочетание четырех компонентов было отмечено только у пациентов с нарушенной чувствительностью к инсулину: в группе с изолированной ИР – у 2,0% (4/196) пациентов и в группе ИР+НАЖБП – 3,6% (6/167) пациентов (Рисунок 39).

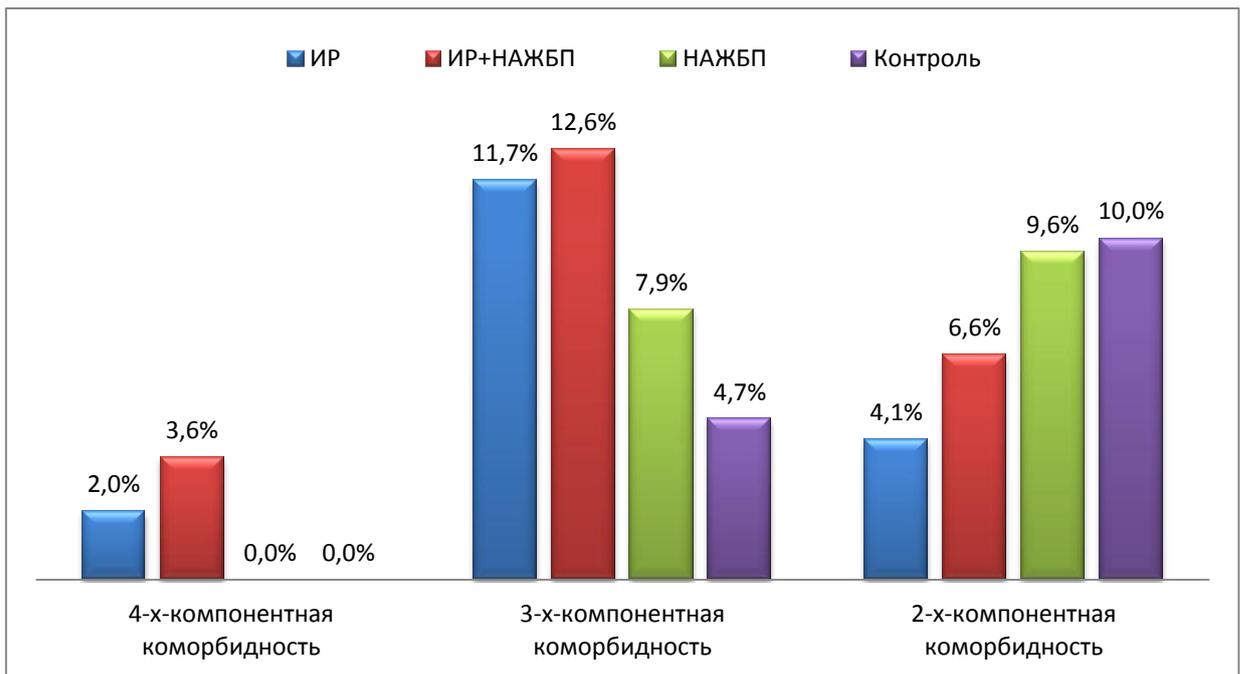


Рисунок 39 – Распространенность коморбидных состояний в изучаемых группах

Трехкомпонентная коморбидность была достоверно выше у пациентов с изолированной ИР – в 11,7% (23/196) случаев ($p=0,021$) и в группе ИР+НАЖБП – максимально – в 12,6% (21/167) случаев ($p=0,014$) по сравнению с группой контроля – 4,7% (7/150) случаев. В группе с изолированной НАЖБП трехкомпонентная коморбидность была отмечена только у 7,9% (9/114) пациентов. При наличии ИР в обеих группах наиболее часто развивалось сочетание АГ и НСР с дополнительными МетФР (атеросклероз и дислипидемия): у пациентов с изолированной ИР – в 8,2% (16/196) случаев, у пациентов с ИР+НАЖБП – в 6,0% (10/167) случаев. У

пациентов с изолированной НАЖБП чаще встречалось сочетание АГ и ИБС с МетФР (3,5% - у 4/114 пациентов).

Двухкомпонентная коморбидность чаще встречалась у пациентов с изолированной НАЖБП и в группе контроля – у 9,6% (11/114) и 10,0% (15/150) пациентов соответственно, без достоверного различия между группами. У пациентов с ИР такие сочетания встречались реже – в группе с изолированной ИР у 4,1% (8/196) пациентов, в группе ИР+НАЖБП у 6,6% (11/167) пациентов. Наиболее частыми сочетанием у пациентов всех групп была комбинация АГ и МетФР без достоверного различия между группами.

Таким образом, наиболее неблагоприятной группой по частоте развития коморбидных состояний и по количеству компонентов коморбидности является сочетание ИР+НАЖБП. Пациенты с изолированной НАЖБП по сравнению с ИР+НАЖБП имеют более благоприятный прогноз формирования коморбидности в течение 5 лет.

5.3. Состояние неалкогольной жировой болезни печени к окончанию пятилетнего наблюдения, особенности прогрессирования поражения печени при инсулинорезистентности

5.3.1. Вновь выявленные случаи неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности в изучаемых группах через 5 лет

В нашей группе наблюдения при первичном обследовании 5 лет назад диагноз НАЖБП был установлен у 281 пациентов: 167 пациентов с ИР+НАЖБП (2 группа) и 114 пациентов с изолированной НАЖБП (3 группа). Пациенты 1 и 4 групп не имели признаков НАЖБП: 1 группа – пациенты с изолированной ИР, пациенты 4 группы – без признаков ИР и НАЖБП. ИР на этапе включения в исследование диагностировалась по индексу НОМА-IR > 2,6 баллов.

Через 5 лет наблюдения среди пациентов с изолированной ИР УЗ-признаки НАЖБП появились у 25,0% (49/196) пациентов (16 мужчин и 33

женщины). В контрольной группе признаки НАЖБП были выявлены у 4,7% (7/150) пациентов (Рисунок 40).

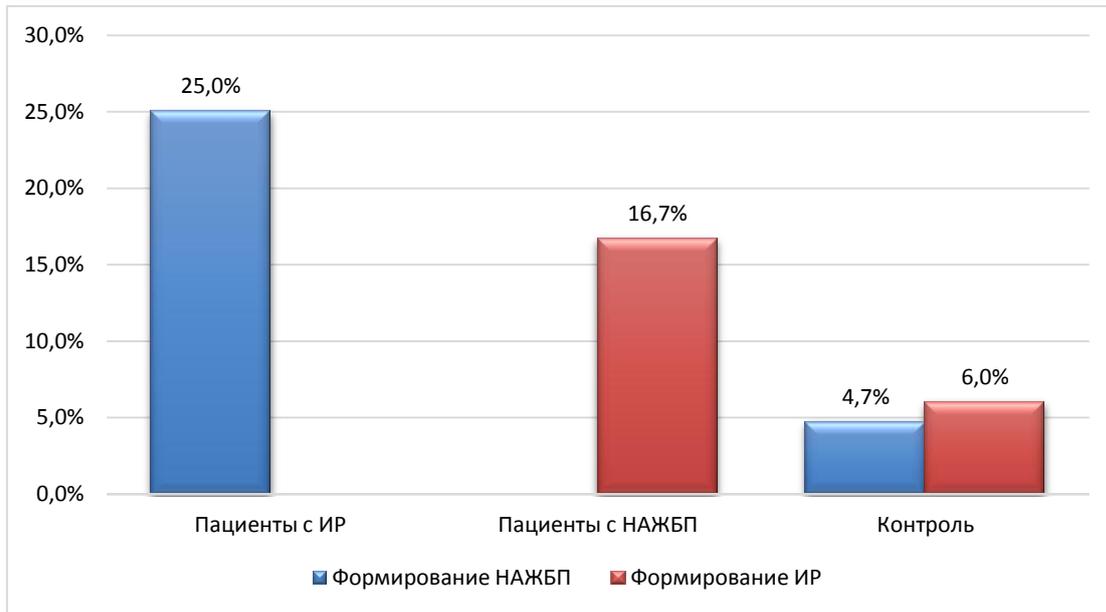


Рисунок 40 – Формирование неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности через 5 лет в изучаемых группах

При ретроспективном пересчете индекса жирового гепатоза (FLI) на этапе включения в исследование (5 лет назад) было отмечено, что у всех пациентов значения индекса были более 30: у 14 пациентов от 30 до 59, у 42 пациентов – более 60.

Среди пациентов с изолированной НАЖБП через 5 лет наблюдения у индекс НОМА-ИР стал $> 2,6$ (от 2,64 до 6,5) у 16,7% (19/114) пациентов. В группе контроля индекс стал выше нормы лишь у 6,0% (9/150) пациентов, диапазон значений НОМА-ИР у этих пациентов составили от 2,61 до 4,1. Ретроспективно 5 лет назад у этих пациентов значения МИ были более 7.

Таким образом, у пациентов с ИР в 25,0% случаев через 5 лет сформировалась НАЖБП, а у пациентов с НАЖБП признаки ИР появились в 16,7% случаев. При оценке шансов возникновения НАЖБП у пациентов с ИР и ИР у пациентов с НАЖБП был проведен расчет отношения шансов развития данных состояний по сравнению с группой контроля (Таблица 90).

Таблица 90 – Расчет шансов возникновения неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности в изучаемых группах

Группы пациентов	Возникновение НАЖБП	Возникновение ИР	ОШ [95% ДИ]	p
Пациенты с изолированной ИР	49 (25,0%)	-	6,80 [2,98-15,53]	<0,0001
Пациенты с изолированной НАЖБП	-	19 (16,7%)	3,13 [1,36-7,22]	0,007
Группа контроля	7 (4,7%)	9 (6,0%)	-	-

Шансы формирования НАЖБП у пациентов с ИР в 2,2 раза выше, чем формирование ИР у пациентов с НАЖБП в течение 5 лет.

При сопоставлении клинических исходов и вновь выявленных НАЖБП и ИР через 5 лет было показано, что в группе с изолированной ИР у 87,9% (29/35) пациентов с клиническими исходами в течение 5 лет появилась признаки НАЖБП. В группе с изолированной НАЖБП у 60,0% (12/20) пациентов с клиническими исходами через 5 лет была диагностирована ИР (по индексу НОМА-IR). В группе контроля в течение 5 лет изолированная ИР сформировалась у 4,7% (7/150) пациентов, ИР+НАЖБП – у 1,3% (2/150), изолированная НАЖБП у 3,3% (5/150) пациентов. Из этих пациентов только у одного – с изолированной ИР – не были выявлены клинические исходы, а у остальных – различные коморбидные состояния.

5.3.2. Прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени: развитие стеатогепатита и формирование фиброза печени

Для оценки прогрессирования стеатогепатита и возможного формирования фиброза в печени из исследуемой группы пациентов с НАЖБП мы исключили пациентов с установленными диагнозами и назначенным лечением по сопутствующей патологии (всего 32 пациента). В

дальнейшее обследование были включены 249 пациентов с НАЖБП: группа ИР+НАЖБП 162 пациента, группа с изолированной НАЖБП 87 пациентов.

Показатели цитолиза и холестаза. При анализе ферментов цитолиза через 5 лет было показано, что средние значения АЛТ достоверно увеличились у пациентов ИР+НАЖБП ($p=0,049$) и имели тенденцию к увеличению в группе НАЖБП. Средние значения АСТ значимо не менялись у пациентов обеих групп, а у пациентов с изолированной НАЖБП оставались в пределах нормальных значений (Таблица 91).

Таблица 91 – Средние показатели и диапазоны значений аминотрансфераз в группах наблюдения через 5 лет

	ИР+НАЖБП n=162	НАЖБП n=87	p
АЛТ, Ед/л	64,2±24,3 [23,3÷184,7]	43,3±18,3 [12,8÷90,6]	< 0,001
АСТ, Ед/л	51,2±21,2 [23,0÷168,1]	39,0±17,7 [15,8÷102,2]	< 0,05
ГГТП, Ед/л	80,6±63,0 [34,1÷382,3]	49,4±15,0 [31,6÷94,9]	< 0,001
ЩФ, Ед/л	133,6±54,2 [72,5÷328,0]	139,3±42,3 [72,7÷346,8]	= 0,792

Средний показатель ГГТП был достоверно повышен у пациентов ИР+НАЖБП и составил 80,6±63,0 Ед/л, у пациентов с изолированной НАЖБП средний показатель составил 49,4±15,0 Ед/л ($p < 0,001$). Средние значения ЩФ было в норме во всех группах.

Количество пациентов с НАСГ. Через 5 лет лабораторные признаки НАСГ (превышение АЛТ и/или АСТ более 1,5 от ВГН) в целом среди пациентов с НАЖБП стали выявляться чаще, чем при первичном обследовании – в 25,3% (63/249) против 22,7% (112/494) случаев соответственно ($p=0,431$). При этом в группе с ИР+НАЖБП количество пациентов с НАСГ было в 2,7 раза больше, чем в группе с изолированной НАЖБП – 18,5% (46/249) против 6,8% (17/249) соответственно (Таблица 92).

Таблица 92 – Клинико-лабораторные формы неалкогольной жировой болезни печени в изучаемых группах

Форма НАЖБП	ИР+НАЖБП n=162	НАЖБП n=87	Всего n=249
НАСГ, n(%)	116 (71,6%)	70 (80,5%)	186(74,7%)
НАСГ, всего	46 (28,4%)	17 (19,5%)	63 (25,3%)
из них			
минимальная активность	20 (12,3%)	17 (19,5%)	37 (14,9%)
умеренная активность	26 (16,0%)	-	26 (5,3%)

Степень активности НАСГ. В группе ИР+НАЖБП среди пациентов с НАСГ (n=46) минимальная степень активности (повышение АЛТ не более 3-х норм) наблюдалась в 43,5% (20/46), умеренная степень активности отмечена в 56,5% (26/46) наблюдений, что достоверно превысило количество пациентов с умеренной активностью НАСГ на этапе включения в исследование – 29,2% (26/89), $p=0,004$. У пациентов с изолированной НАЖБП повышение активности трансаминаз не превышало 3-х норм у всех пациентов с НАСГ (n=17), умеренной степени активности не было выявлено. Высокой степени активности с повышением трансаминаз более 10 норм в нашем исследовании ни у одного пациента не было выявлено.

Таким образом, в течение 5 лет наблюдения в нашей группе среди пациентов с ИР+НАЖБП достоверно выше стали средние показатели АЛТ, появилась тенденция к увеличению встречаемости клинико-лабораторной формы стеатогепатита, а также чаще (без достоверного различия) стала встречаться умеренно выраженная активность НАСГ.

5.3.3. Мониторинг развития фиброза печени при неалкогольной жировой болезни (сопоставление морфологической картины, лабораторных данных, эластометрии)

Для уточнения степени выраженности жирового гепатоза, наличия признаков стеатогепатита и фиброза было проведено морфологическое

исследование печени. Была сформирована однородная группа, состоящая из 24 пациентов (20 женщин и 4 мужчин со средним возрастом $46,8 \pm 1,9$ лет и ИМТ $28,5 \pm 2,2$ кг/м²) с признаками НАЖБП, которая характеризовалась стойким повышением уровня аминотрансфераз, сохранявшемся в течение длительного времени: 3 пациента имели стеатогепатит легкой степени (АЛТ повышена от 1,5 до 3 раз от ВГН), 21 пациент – стеатогепатит умеренной степени выраженности (АЛТ повышена от 3 до 10 раз), при этом у 8 пациентов отмечалось изолированное повышение АЛТ, а у 13 пациентов – сочетанной повышение АЛТ и ГГТП.

После получения информационного согласия всем 24 пациентам была выполнена пункционная биопсия печени с последующей морфологической оценкой трех основных параметров: степень стеатоза по индексу S (по Kleiner), индекс гистологической активности – ИГА (по Knodell), стадия фиброза – F (по Knodell) в гепатобиоптатах. Полученные морфологические характеристики печени были сопоставлены с данными лабораторных и инструментальных методов обследования.

Морфологическая оценка выраженности стеатоза. При проведении морфологического анализа у 100% больных с НАЖБП был верифицирована крупнокапельная жировая дистрофия, главным образом в зоне 3 (центролобулярно), которая характеризовалась наличием крупных липидных капель в цитоплазме гепатоцитов со смещением ядра к периферии клетки. При оценке степени выраженности стеатоза степень S1, характеризующаяся жировой инфильтрацией от 5 до 33% гепатоцитов, была установлена у 58,3% (14/24) пациентов, степень S2 с вовлечением до 66% гепатоцитов в биоптате – у 33,3% (8/24) пациентов, степень S3 – у 8,3% (2/24) пациентов.

Морфологическая оценка выраженности стеатогепатита. Наряду с жировой инфильтрации основные морфологические изменения у обследованных больных характеризовались повреждением гепатоцитов преимущественно в центролобулярной зоне, появлением в них вакуольных изменений, нередко отмечалось накопление липофусцина в цитоплазме

клеток. Нередко отмечалась выраженная гиперплазия клеток ретикулоэндотелиальной системы, наблюдались двуядерные гепатоциты, появление которых могло свидетельствовать о нарушении пролиферативных процессов. Воспалительные изменения паренхимы и стромы печени встречались во всех изученных биоптатах и характеризовались различной степенью выраженности внутридольковой и перипортальной инфильтрации. В клеточном инфильтрате преобладали лимфоциты, макрофаги, а также плазматические клетки. Формирование фокальных некрозов клеток печени отмечалось в биоптатах 11 пациентов (45,8%), в то время как мостовидные некрозы, характеризующие высокую активность воспалительно-некротической реакции в печени, встречались лишь в биоптатах 2 пациентов (8,3%).

При полуколичественной оценке изменений минимальная степень активности воспалительно-некротических изменений была отмечена у 13 (54,2%) человек, умеренная активность – у 6 (25,0%) и выраженная степень активности в биоптатах 5 (20,8%) пациентов.

Морфологическая оценка выраженности фиброза. По результатам биопсии печени фиброзные изменения в гепатобиоптатах были зарегистрированы у 66,7% (16/24) пациентов. При этом у 41,7% (10/24) пациента имелись морфологические признаки начального портального фиброза (стадия F1) с сохраненными или незначительно расширенными портальными трактами и участками перигепатоцеллюлярного фиброза, у 16,7% (4/24) пациентов – фиброзные изменения носили умеренно выраженный характер (стадия F2), портальные тракты были умеренно расширены, встречались единичные тяжи соединительной ткани. В биоптатах 8,3% (2/24) пациентов наблюдалась картина портального фиброза с наличием множественных соединительно-тканых септ, соединяющих между собой отдельные портальные тракты (стадия F3). Морфологическая картина цирроза печени в нашем исследовании не была описана (Таблица 93).

Таблица 93 – Оценка гистологической картины при морфологическом исследовании печени в изучаемой группе (n=24)

Значения индексов	Характеристика морфологической картины		Количество пациентов n=24
Стеатоз (по Kleiner)			
S1	жировая инфильтрация 5-33% гепатоцитов		14 (58,3%)
S2	жировая инфильтрация 33-66% гепатоцитов		8 (33,3%)
S3	жировая инфильтрация > 66% гепатоцитов		2 (8,3%)
Выраженность стеатогепатита (по Knodell)			
A0	ИГА 0-3	перипортальные и лобулярные	-
A1	ИГА 4-8	некрозы, лимфоплазмочитарная	13 (54,2%)
A2	ИГА 9-12	инфильтрация портальных	6 (25,0%)
A3	ИГА 13-18	трактов, дистрофия гепатоцитов	5 (20,8%)
Стадия фиброза (по Knodell)			
F0	признаков фиброза нет		8 (33,3%)
F1	портальный фиброз без формирования септ		10 (41,7%)
F2	портальный фиброз и единичные септы		4 (16,7%)
F3	портальный фиброз и множественные септы		2 (8,3%)
F4	признаки цирроза		-

По результатам морфологического исследования печени у 24 пациентов с клинико-лабораторными признаками НАСГ легкой и умеренной степени выраженности преобладала гистологическая картина жировой инфильтрации умеренной степени выраженности (S2 – 58,3%), минимальной степени активности (A1 – 54,2%) и начальными проявлениями фиброза печени (F0+F1 – 75,0%). Высокая и умеренная степени гистологической активности по ИГА (A2 и A3), а также стадия фиброза F3 соответствовали умеренному повышению АЛТ в сочетании с повышением ГГТП. Таким образом, наиболее чувствительным биохимическим маркером НАЖБП являлся показатель АЛТ. Его значения были повышены у всех пациентов

исследуемой группы, в биоптатах печени которых выявлялась морфологическая картина стеатогепатита. Сочетанное повышение АЛТ и ГГТП соответствовало высокой активности воспалительного процесса.

Сопоставление данных морфологического исследования печени с результатами эластометрии. По результатам ЭМ показатели эластичности печени варьировали от 4,3 до 11,8 кПа. Фиброзные изменения зарегистрированы у 21 больного, из них в 58,4% (14/24) случаях установлены начальные фиброзные изменения печеночной паренхимы (F1), у 20,8% (5/24) больных фиброзные изменения характеризовались как умеренно выраженные (F2) и у 8,3% (2/24) больных установлена выраженная стадия фиброза F3. Тяжелый фиброз печени, соответствующий стадии цирроза (F4) у пациентов не определялся (Таблица 94).

Таблица 94 – Средние значения показателей эластометрии у пациентов изучаемой подгруппы

Показатель	F0	F1	F2	F3
Средние значения, кПа	4,9±0,39	6,7±0,15	8,4±0,20	11,1±0,70
Количество пациентов, n (%)	3 (12,5%)	14 (58,4%)	5 (20,8%)	2 (8,3%)

Для оценки диагностической точности метода ультразвуковой ЭМ результаты, полученные на аппарате «Фиброскан», сравнивались с данными полуколичественной оценки фиброза печени по Knodell (Таблица 95).

Таблица 95 – Выраженность фиброза печени по данным биопсии и эластометрии

Оценка фиброза по данным эластометрии	Оценка фиброза по данным биопсии				Всего
	F0	F1	F2	F3	
F0	3 (12,5%)	0	0	0	3 (12,5%)

Продолжение Таблицы 95

Оценка фиброза по данным эластометрии	Оценка фиброза по данным биопсии				Всего
	F0	F1	F2	F3	
F1	5 (20,8%)	9 (37,5%)	0	0	14 (58,3%)
F2	0	1 (4,2%)	4 (16,7%)	0	5 (20,8%)
F3	0	0	0	2 (8,3%)	2 (8,3%)
Всего	8 (33,3%)	10 (41,7%)	4 (16,7%)	2 (8,3%)	24 (100%)

Максимальная диагностическая точность была получена на стадиях F2 и F3. На стадии F3 при эластометрии у всех пациентов морфологически также установлена стадия F3, чувствительность и специфичность метода составили 83 и 98% соответственно. При эластометрии на стадии F2 из 5 пациентов у 4-х при биопсийном исследовании верифицирован фиброз стадии F2, чувствительность и специфичность были 90 и 92% (Таблица 96).

Таблица 96 – Оценка чувствительности и специфичности стадий фиброза по эластометрии

Стадия фиброза по ЭМ	F0	F1	F2	F3
Чувствительность, 95%-ый ДИ*	39% [15-69%]	90% [57-98%]	90% [46-98%]	83% [31-98%]
Специфичность, 95%-ый ДИ	97% [77-100%]	64% [38-83%]	92% [74-98%]	98% [82-99%]
Прогностическая ценность положительного результата	13,22	2,52	12,60	38,33
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,63	0,16	0,11	0,17

* ДИ – доверительный интервал

Точность ЭМ была значительно ниже при начальных стадиях фиброза печени. При гистологическом исследовании фиброз не был подтвержден у 8 человек (33,3%), в то время как при ЭМ фиброз не был выявлен у 3 пациентов (12,5%). Ложноотрицательный результат при ЭМ составил почти 20%. С другой стороны, стадия F1 при эластометрии была выявлена у 14 пациентов, в то время как гистологическая картина, соответствующая стадии F1, была лишь у 10 пациентов, а у остальных 4 пациентов в гепатобиоптатах фиброз не выявлялся (морфологически стадия F0). Таким образом, у 4 пациентов (16,6 %) с отсутствием морфологических проявлений фиброза печени имел место ложноположительный результат ЭМ. Показатель чувствительности метода для стадии F1 составил 90%, специфичности – 64%.

По данным эластометрии средний показатель эластичности печени составил $4,9 \pm 0,39$ кПа для F0, $6,7 \pm 0,15$ кПа – для F1, $8,4 \pm 0,20$ кПа – для F2, $11,1 \pm 0,70$ кПа – для F3 (Таблица 97).

Таблица 97 – Оценка информативности показателя эластичности ткани печени для определения стадии фиброза с определением площади под ROC-кривой

Степень фиброза по данным ЭМ	F0	F1	F2	F3
Средние значения, кПа	$4,9 \pm 0,39$	$6,7 \pm 0,15$	$8,4 \pm 0,20$	$11,1 \pm 0,70$
AUROC	$0,81 \pm 0,10$	$0,61 \pm 0,13$	$0,90 \pm 0,07$	$1,00 \pm 0,0$
95% ДИ	0,60-1,0	0,36-0,86	0,76-1,0	1,0-1,0

*AUROC – площадь под ROC-кривой

Для количественной оценки информативности показателя эластичности ткани печени данные ультразвуковой ЭМ сопоставляли с морфологической характеристикой степени фиброза. Были построены характеристические

ROC-кривые для каждой стадии фиброза с расчетом площади под ROC-кривой (Рисунок 41).

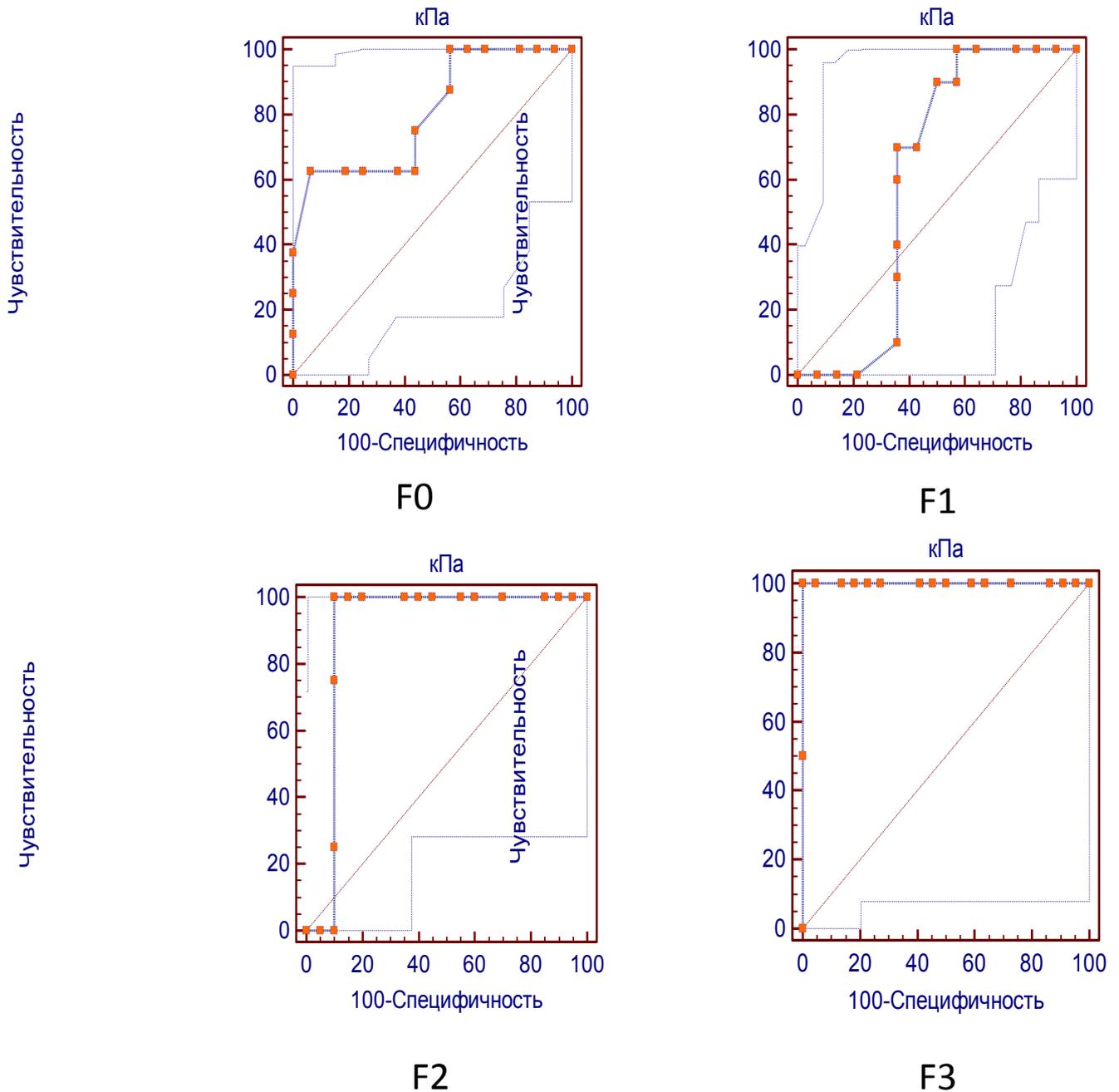


Рисунок 41 – Характеристические ROC-кривые в определении стадий фиброза печени при помощи ультразвуковой эластометрии

При анализе площади под ROC-кривыми (AUROC– *Area Under the Receiver Operating Characteristic*) наибольшая информативность ультразвуковой ЭМ была отмечена при F2 ($0,9\pm 0,07$) и F3 ($1,00\pm 0,0$).

Наименьшее значение AUROC определялось при стадии F1 ($0,61 \pm 0,13$). Отсутствие фиброза также выявлялось с достаточно высокой вероятностью ($0,81 \pm 0,10$).

Анализ результатов ЭМ, биохимического исследования крови и основных показателей морфологической картины печени у обследованных больных позволил определить факторы, влияющие на диагностическую точность метода. Расхождение данных ЭМ и биопсии печени наблюдалось у больных с наличием биохимической активности патологического процесса, а именно у всех пациентов с ложноположительным результатом ЭМ были значительно повышены уровни ГГТП, а у 3 пациентов – уровень общего билирубина крови. Вероятно, указанные лабораторные маркеры холестаза могут отрицательно влиять на диагностическую точность ЭМ, кроме того, именно эти показатели входят в формулу расчета стадии фиброза печени, являясь суррогатными маркерами фиброза. Другим фактором, определяющим погрешность метода ультразвуковой ЭМ, является степень выраженности стеатоза печени. При проведении морфологического анализа у 100% больных с НАЖБП был верифицирована крупнокапельная жировая дистрофия, главным образом в зоне 3 (центролобулярно), которая характеризовалась наличием крупных липидных капель в цитоплазме гепатоцитов со смещением ядра к периферии клетки. При оценке индекса стеатоза S1 установлен у 14 пациентов (58,3%), S2 – у 8 (33,3%), S3 – у 2 пациентов (8,3%). Анализируя результаты ЭМ и особенности гистологической картины, было отмечено, что в биоптатах пациентов с ложноположительным определением стадии фиброза печени (по данным ЭМ) индекс стеатоза был максимальным и соответствовал степени S3. Именно этим, вероятно, и объясняется погрешность результатов ЭМ печени у пациентов с НАЖБП, при которой необходимо учитывать наличие жировой инфильтрации печени. Для уточнения степени выраженности стеатоза печени результаты биопсийного исследования были сопоставлены с данными рентгенологической плотности печени, полученными при КТ. Было

отмечено, что у этих же 4-х пациентов с ложноположительным результатом ЭМ печени показатели, характеризующие плотность печеночной ткани, были минимальными (менее 17 HU). Кроме того, индекс стеатоза печени (от S1 до S3) коррелировал со степенью снижения плотности печеночной ткани при проведении КТ: при S1 плотность ткани составила от 50 до 36 HU, при S2 – от 35 до 18 HU, при S3 – менее 17 HU.

Заключение. Результаты исследования показали, что при кажущейся легкости диагностики НАЖБП требуется немало усилий для установления стадии заболевания и его морфологической основы. На сегодняшний день комплексное использование лабораторных и неинвазивных методов диагностики позволяет с высокой степенью точности оценить не только морфологическую картину заболевания, но и степень выраженности патологических изменений. Среди биохимических тестов показатель АЛТ является маркером НАЖБП и может характеризовать трансформацию стеатоза печени в стеатогепатит, а сочетанное повышение АЛТ и ГГТП отражает высокую активность воспаления в ткани печени. ЭМ печени может быть использована для неинвазивной диагностики фиброза печени у больных НАЖБП, а также для проведения динамического мониторинга состояния печени у этой группы пациентов. Метод высокочувствителен и специфичен, имеет особенно высокую диагностическую значимость в выявлении НАЖБП и позволяет избежать проведения пункционной биопсии печени. Результаты эластометрии печени сопоставимы с гистологической картиной на всех стадиях фиброза печени, однако максимальная диагностическая точность наблюдается на поздних стадиях фиброза печени. Погрешность метода ЭМ на ранних стадиях фиброза печени обусловлена, вероятнее всего, наличием и степенью выраженности стеатоза печени при НАЖБП, а также высокой биохимической активностью процесса с развитием внутрипеченочного холестаза. Пациентам с НАЖБП и начальной стадией фиброза, диагностированной с помощью ЭМ, необходимо назначить дообследование и проведение других уточняющих методов неинвазивной диагностики таких

как, например, компьютерная томография печени с изучением структуры и количественной оценки плотности печеночной ткани.

5.4. Основные стратегии лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Всем пациентам с НАЖБП были даны рекомендации изменению образа жизни (пациенты со стеатозом) и/или по лекарственной терапии (пациенты со стеатогепатитом).

Изменение образа жизни предполагало рекомендации по питанию и по повышению физической активности. Рекомендации по питанию были даны врачом-диетологом и включали в себя различные варианты меню со снижением калорийности до 1300-1500 калорий в сутки. Программа по физическим нагрузкам предусматривала 2-3 еженедельные тренировки по 30-60 минут каждая на протяжении 6 месяцев. Эффективность указанных мероприятий оценивали по снижению массы тела не менее чем на 5% от исходной в течение 6 месяцев.

Лекарственная терапия. В качестве стандартной лекарственной терапии пациентам с изолированной НАСГ (без ИР) была рекомендована терапия витамином Е в суточной дозе 400 МЕ, пациентам с ИР+НАСГ был рекомендован прием метформина в дозе 850 мг 2 раза в сутки и витамина Е в дозе 400 МЕ в сутки на протяжении 6 месяцев.

Лечение было назначено 63 пациентам с НАСГ: 46 пациентов с ИР+НАСГ, 17 пациентов с изолированной НАСГ. Завершившими курс лечения были 58 пациентов (41 и 17 пациентов соответственно). Не завершили курс лечения 5 пациентов, из которых 3 человека не смогли следовать рекомендациям по изменению питания и физическим нагрузкам, 2 человека самостоятельно отменили лекарственные препараты из-за развития диспепсических явлений.

Всего среди пациентов 29,3% (17/58) были мотивированы на изменение образа жизни, направленное на снижение массы тела, и воздержались от приема лекарственных препаратов: в группе с ИР+НАСГ 26,8% (11/41) и в группе с изолированной НАСГ – 35,3% (6/17) пациентов. Полный курс лекарственной терапии без явных изменений в пищевом рационе и физических нагрузках был проведен у 50,0% (29/58) пациентов: в группе с ИР+НАСГ 53,6% (22/41) получали метформин и витамин Е в указанных дозах и в группе с НАСГ 41,2% (7/17) пациентов принимали витамин Е. Комплексный лечебный подход (медикаментозное лечение и изменение образа жизни) был осуществлен у 20,7% (12/58) пациентов: в группе с ИР+НАСГ у 19,5% (8/41) и в группе с НАСГ – 23,5% (12/17) пациентов.

Через 6 месяцев были проанализированы пациенты 2-х групп (группа ИР+НАСГ и группа изолированной НАСГ) по 3 подгруппам (Таблица 98).

Таблица 98 – Основные лечебные подходы, примененные в исследовании

Группы пациентов	ИОЖ	ЛТ	ИОЖ+ЛТ
Группа ИР+НАСГ, n=41	11 (26,8%)	22 (53,6%)	8 (19,5%)
Группа НАСГ, n=17	6 (35,3%)	7 (41,2%)	4 (23,5%)
Всего, n=58	17 (29,3%)	29 (50,0%)	12 (20,7%)

Примечание к таблице: ИОЖ – изменение образа жизни, ЛТ – лекарственная терапия.

Эффективность указанных лечебных подходов оценивалась в группах через 6 месяцев. Проводилась оценка антропометрических данных (масса тела, ОТ, ИМТ) и биохимических показателей крови по углеводному обмену (глюкоза и инсулин натощак и через 2 часа), липидному обмену (ОХ, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП), функциональным пробам печени (АЛТ, АСТ, ГГТП).

Динамика показателей в группе ИР+НАСГ и в группе с изолированной НАСГ представлена в Таблицах 99 и 100.

Таблица 99 – Динамика клинических и лабораторных показателей на фоне лечения у пациентов с ИР+НАСГ

Показатель	Изменение образа жизни		Лекарственная терапия		Изменение образа жизни + лекарственная терапия		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Масса тела, кг	81,1 ± 11,4	74,6 ± 10,5*	83,5 ± 10,9	82,8 ± 10,9	86,6 ± 8,18	78,1 ± 7,80*	
ОТ, см	мужчины	99,8 ± 8,66	94,5 ± 7,14	94,5 ± 9,58	92,2 ± 8,53	94,8 ± 12,5	91,0 ± 11,1
	женщины	94,0 ± 16,3	90,7 ± 15,2	83,1 ± 17,0	83,3 ± 16,0	101,9 ± 11,0	92,3 ± 7,51
Глюкоза_0, ммоль/л	6,10 ± 0,39	5,63 ± 0,52*	5,93 ± 0,54	5,26 ± 0,53*	5,73 ± 0,65	5,13 ± 0,55*	
Глюкоза_2, ммоль/л	7,55 ± 1,74	7,09 ± 0,83	6,90 ± 1,39	6,37 ± 0,98	7,16 ± 1,47	5,88 ± 1,03*	
Инсулин_0, мкМЕ/мл	19,6 ± 7,27	15,6 ± 4,33	19,7 ± 6,78	12,8 ± 5,80*	17,4 ± 5,26	11,0 ± 4,65*	
Инсулин_2, мкМЕ/мл	44,3 ± 28,9	41,4 ± 25,6	27,1 ± 20,3	24,1 ± 19,8	31,8 ± 15,1	25,0 ± 14,7	
ОХ, ммоль/л	6,28 ± 0,89	5,92 ± 0,63	6,35 ± 0,89	6,00 ± 0,80	6,52 ± 0,58	5,38 ± 0,21*	
ТГ, ммоль/л	1,90 ± 0,66	1,69 ± 0,42	2,00 ± 0,44	1,65 ± 0,30*	1,81 ± 0,66	1,36 ± 0,41*	
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,78 ± 1,02	3,23 ± 0,75*	3,62 ± 0,56	3,44 ± 0,47	3,54 ± 0,70	3,39 ± 0,47	
ХС ЛПВП, ммоль/л	мужчины	1,16 ± 0,18	1,15 ± 0,10	1,11 ± 0,16	1,13 ± 0,15	1,10 ± 0,16	1,16 ± 0,11
	женщины	1,24 ± 0,24	1,21 ± 0,21	1,17 ± 0,31	1,19 ± 0,25	1,16 ± 0,15	1,03 ± 0,15
АЛТ, Ед/л	97,1 ± 22,4	63,8 ± 25,1**	114,5 ± 32,2	53,3 ± 18,8**	92,0 ± 21,2	39,8 ± 13,9* *	
АСТ, Ед/л	56,1 ± 25,5	35,0 ± 10,0*	47,3 ± 22,6	29,8 ± 8,35*	49,6 ± 28,1	26,7 ± 10,1*	
ГГТП, Ед/л	82,1 ± 62,6	57,3 ± 49,4	80,3 ± 47,1	58,4 ± 22,9	47,7 ± 9,71	32,2 ± 9,10*	

*p < 0,05; **p < 0,0001

Таблица 100 – Динамика клинических и лабораторных показателей на фоне лечения у пациентов с НАСГ

Показатель	Изменение образа жизни		Лекарственная терапия		Изменение образа жизни + лекарственная терапия		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Масса тела, кг	73,1 ± 5,12	68,2 ± 4,75*	78,8 ± 6,69	78,0 ± 7,03	81,5 ± 5,45	76,1 ± 5,16*	
ОТ, см	мужчины	81,5 ± 7,78	76,5 ± 7,78*	87,6 ± 9,24	85,6 ± 8,44	96,0 ± 6,21	94,1 ± 5,84
	женщины	79,0 ± 12,2	74,5 ± 11,2	91,0 ± 5,66	88,5 ± 6,36	77,0 ± 9,54	73,0 ± 8,54
Глюкоза_0, ммоль/л	5,72 ± 0,62	5,23 ± 0,27*	5,3 ± 0,54	4,97 ± 0,59*	5,45 ± 0,41	4,95 ± 0,47*	
Глюкоза_2, ммоль/л	7,27 ± 1,73	7,02 ± 0,72	7,01 ± 1,73	6,83 ± 1,42	7,05 ± 1,99	6,58 ± 1,26	
Инсулин_0, мкМЕ/мл	11,2 ± 1,51	12,4 ± 4,33	12,9 ± 5,40	12,8 ± 4,43	10,4 ± 1,02	9,83 ± 1,35	
Инсулин_2, мкМЕ/мл	27,6 ± 23,5	30,1 ± 16,6	20,8 ± 7,03	19,5 ± 6,12	23,0 ± 14,2	21,9 ± 9,10	
ОХ, ммоль/л	6,80 ± 0,47	5,70 ± 0,33*	6,69 ± 1,02	6,09 ± 0,85*	6,15 ± 0,47	5,68 ± 0,33*	
ТГ, ммоль/л	2,07 ± 0,70	1,77 ± 0,37	1,99 ± 0,86	1,86 ± 0,71	1,88 ± 0,52	1,38 ± 0,43*	
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,52 ± 0,35	3,35 ± 0,34	3,84 ± 1,06	3,67 ± 0,82	4,10 ± 1,08	3,85 ± 0,74	
ХС ЛПВП, ммоль/л	мужчины	1,65 ± 0,18	1,55 ± 0,07	1,47 ± 0,35	1,50 ± 0,24	1,33 ± 0,12	1,30 ± 0,09
	женщины	1,27 ± 0,10	1,30 ± 0,80	1,36 ± 0,24	1,20 ± 0,14	1,31 ± 0,11	1,27 ± 0,11
АЛТ, Ед/л	86,7 ± 14,1	46,3 ± 12,4*	89,2 ± 11,4	55,9 ± 16,2*	74,1 ± 3,56	40,0 ± 12,3**	
АСТ, Ед/л	49,9 ± 19,2	41,5 ± 16,3	54,6 ± 23,6	32,1 ± 11,9	37,9 ± 7,48	29,5 ± 9,33	
ГГТП, Ед/л	60,2 ± 7,33	53,9 ± 10,2	63,8 ± 5,78	40,9 ± 4,43*	55,4 ± 1,63	39,6 ± 8,60*	

*p < 0,05; **p < 0,0001

В группе ИР+НАСГ у пациентов с ИОЖ (n=22) в течение 6 месяцев были отмечены следующие изменения: достоверно уменьшились значения массы тела (с $81,1 \pm 11,4$ до $74,6 \pm 10,5$ кг, $p=0,007$) и показатели ОТ – у мужчин достоверно снизилось с $99,8 \pm 8,66$ до $94,5 \pm 7,14$ кг ($p=0,027$), а у женщин прослеживалась тенденция к снижению – с $94,0 \pm 16,3$ до $90,7 \pm 15,2$ кг ($p=0,478$). Из показателей углеводного обмена достоверно снизились значения глюкозы натощак (с $6,10 \pm 0,39$ до $5,63 \pm 0,52$ ммоль/л, $p=0,0007$). Другие показатели (инсулин натощак, глюкоза и инсулин через 2 часа) имели лишь тенденцию к снижению. Достоверно снижался и уровень ХС ЛПНП (с $3,78 \pm 1,02$ до $3,23 \pm 0,75$ ммоль/л, $p=0,041$). Значения ОХ, ТГ, ХС ЛПВП достоверно не менялись. Из показателей печени достоверно снизились aminotransferases: АЛТ с $97,1 \pm 22,4$ до $63,8 \pm 25,1$ Ед/л ($p < 0,0001$) и АСТ с $56,1 \pm 25,5$ до $35,0 \pm 10,0$ ($p=0,041$).

Среди пациентов с ИР+НАСГ, получавших лекарственную терапию метформином и витамином Е без изменений в диете и в физических нагрузках (n=11) достоверно улучшились показатели глюкозы и инсулина натощак: инсулин снизился с $19,7 \pm 6,78$ до $12,8 \pm 5,80$ мкМЕ/мл ($p=0,10$), уровень гликемии – с $5,93 \pm 0,54$ до $5,26 \pm 0,53$ ммоль/л ($p=0,003$). Отмечено также достоверное снижение уровня ТГ с $2,00 \pm 0,44$ до $1,65 \pm 0,30$ ммоль/л ($p=0,029$). Другие показатели липидного обмена, а также антропометрические данные у пациентов этой подгруппы достоверно не изменились. Достоверно снижались aminotransferases (АЛТ с $114,5 \pm 32,2$ до $53,3 \pm 18,8$ Ед/л, $p < 0,0001$ и АСТ с $47,3 \pm 22,6$ до $29,8 \pm 8,35$ Ед/л, $p=0,016$) без достоверного изменения значений ГГТП.

Наилучшую динамику продемонстрировали пациенты, которые получали и медикаментозную терапию и следовали рекомендациям по изменению образа жизни. В этой группе достоверно улучшились показатели массы тела (с $86,6 \pm 8,18$ до $78,1 \pm 7,90$ кг, $p=0,034$) и ОТ у женщин (с $101,3 \pm 11,0$ до $94,3 \pm 7,51$ кг, $p=0,41$). Отмечено достоверное снижение уровней глюкозы и инсулина натощак: с $5,73 \pm 0,65$ до $5,13 \pm 0,55$ ммоль/л, ($p=0,046$) и с

17,4±5,26 до 11,04±4,65 мкМЕ/мл ($p=0,009$) соответственно, а также уровня глюкозы через 2 часа – с 7,16±1,47 до 5,88±1,03 ммоль/л ($p=0,043$). Достоверно улучшились показатели липидного обмена – ОХ (с 6,52±0,58 до 5,38±0,21 ммоль/л, $p=0,42$) и ТГ (1,81±0,66 до 1,36±0,41 ммоль/л, $p=0,007$). Только в этой группе достоверно снижались не только аминотрансферазы (АЛТ с 92,0±21,2 до 39,8±13,9 Ед/л, $p < 0,0001$, и АСТ с 49,6±28,1 до 26,7±10,1 Ед/л, $p=0,0003$), но и ГГТП (с 47,7±9,71 до 32,2±9,10 Ед/л, $p < 0,0001$).

В группе пациентов с изолированной НАСГ также изменения были наилучшими у пациентов, которые эффективно изменили образ жизни и получали лечение витамином Е: на фоне снижения массы тела (с 86,6±8,18 до 80,1±7,8 кг, $p=0,232$) и уменьшения ОТ (у мужчин с 94,8±12,5 до 91,0±11,1 $p=0,322$, и у женщин с 96,3±11,0 до 90,5±7,51 кг, $p=0,089$) улучшились показатели глюкозы натощак, ОХ и ТГ, а также АЛТ и ГГТП.

В двух других подгруппах изменения были менее выраженными и сопоставимыми между собой: у пациентов, снизивших массу тела, уменьшились показатели глюкозы натощак, ОХ, АЛТ. У пациентов, получавших в течение 6 месяцев терапию витамином Е отмечалось уменьшение гликемии натощак, ОХ, а также уровня АЛТ.

Таким образом, наблюдение за пациентами показало, что изменение образа жизни (уменьшение калорийности питания и регулярные физические нагрузки) по эффективности сопоставимо с проведением лекарственной терапии как у пациентов с ИР+НАЖБП, получавших метформин и витамин Е, так и у пациентов с изолированной НАЖБП, получавших терапию витамином Е. Комплексный лечебный подход с проведением патогенетической медикаментозной терапии и изменением образа жизни демонстрирует наилучшие результаты по антропометрическим данным, показателям углеводного и липидного обмена.

5.5. Алгоритмы скрининга неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности, дополнительного обследования и методов лечения

5.5.1. Алгоритм 1 – Скрининг неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности в группе пациентов, не имеющих жалоб или установленного диагноза, в возрасте 20-60 лет

На основании результатов исследований, описанных в предыдущих главах, нами разработан и предложен алгоритм скрининга ИР и НАЖБП в группе пациентов, не имеющих жалоб или установленного диагноза, в возрасте 20-60 лет.

Диагностика неалкогольной жировой болезни печени

При первичном выявлении УЗ признаков стеатоза печени пациентам проводится комплексное обследование для исключения других хронических заболеваний печени на любой стадии развития заболевания.

Пациентам, у которых не выявляются ниже перечисленных критериев исключения, устанавливается диагноз НАЖБП (нецирротические формы).

Алкогольная болезнь печени. Пациентам предлагается заполнить стандартизированный опросник AUDIT для выявления употребления алкоголя в гепатотоксичных дозах. Согласно балльной системе теста AUDIT употребление пациентами алкоголя в пределах 1-7 баллов расценивается как отсутствие злоупотребления алкоголем («низкий» уровень по ВОЗ), от 8 баллов и выше расценивается как злоупотребление алкоголем («опасный» и «вредный» уровень по ВОЗ).

С пациентами, набравшими 8 баллов и выше, проводится разъяснительная профилактическая беседа с последующим направлением к гастроэнтерологу для проведения уточняющего обследования и назначения лечения по стандартам диагноза «Алкогольная болезнь печени» (K70 по МКБ-10).

Вирусные гепатиты в анамнезе. Для исключения вирусного поражения следует учесть в анамнезе указания на перенесенный острый или имеющийся хронический вирусный гепатиты. Пациенты с хроническими формами вирусных гепатитов исключаются из группы пациентов с НАЖБП.

Лекарственные поражения печени в анамнезе. Тщательно выясняется у пациентов сведения об употреблении лекарственных препаратов, имеющих гепатотоксический эффект, в том числе прием различных биологических добавок, сборов трав, средств «народной медицины». Гепатотоксичность отдельных препаратов приведена в таблице.

При выявлении информации о приеме гепатотоксичных лекарственных препаратов пациенты не включаются в группу с НАЖБП.

Наследственные и аутоиммунные заболевания в анамнезе. При анализе анамнеза жизни особое внимание уделяется выявлению у родственников первой линии наследственных (генетических) заболеваний печени (первичный гемахроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова), аутоиммунных заболеваний (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит), а также состояний, являющихся компонентами наследственных и аутоиммунных болезней печени (аутоиммунный тиреоидит, витилиго, язвенный колит, ревматоидный артрит, гломерулонефрит и другие).

При выявлении указанных анамнестических данных рекомендуется проведение комплексного соматического обследования, при необходимости – консультации специалистов (гепатолога, генетика и др.). Такие пациенты не включаются в группу с НАЖБП.

Лабораторная диагностика болезней печени. При наличии факторов риска инфицирования гепатотропными вирусами, передающимися через кровь (трансфузии крови и ее компонентов, хирургические операции, повторные госпитализации в стационары в связи с нехирургическими причинами, донорство, наличие татуировок и пирсинга, половую ориентацию и количество партнеров, возможность инъекционной наркомании,

проведение аборт, лечение у стоматолога, иглотерапия в анамнезе) проводится дополнительное вирусологическое исследование для исключения наличия у пациента вирусов гепатита В, С, G, TTV, в редких случаях вируса гепатитов D, NSE, при обнаружении положительных маркеров рекомендуется консультация гастроэнтеролога и/или гепатолога. Такие пациенты не включаются в группу с НАЖБП.

Проводится определение изолированного повышения ГГТП > 3 от ВГН для исключения токсического лекарственного поражения печени; определение γ -глобулинов $\geq 1,5$ от ВГН и отношение ЩФ/АЛТ < 3 от ВГН, а также антител (иммуноглобулины, антинуклеарные антитела, антимиохондриальные антитела) для исключения аутоиммунных заболеваний; определение сочетанного повышения ГГТП > 3 от ВГН и ЩФ $> 1,5$ от ВГН, характерного для холестатических болезней печени; определение уровня сывороточного железа, ферритина и трансферрина для исключения гемохроматоза и уровня меди и церрулоплазмينا для исключения болезни Вильсона-Коновалова. Пациенты, у которых были выявлены положительные маркеры и/или отклонения от нормы указанных показателей, были направлены к гепатологу или гастроэнтерологу для уточнения/подтверждения диагноза, а в последующем возвращались с заключением и установленным диагнозом к врачу общей практики, терапевту, гастроэнтерологу. Эти пациенты не включаются в группу с НАЖБП.

Цирроз печени. Для исключения цирроза печени уточняются жалобы и проводится физикальный осмотр для выявления печеночных стигматов. При сборе жалоб следует уточнять наличие у пациентов не только классических «печеночных» проявлений, таких как боли и тяжесть в правом подреберье и эпигастральной области, желтуха, диспепсические проявления, окраска мочи и цвет кала. Среди жалоб необходимо выявлять также и неспецифические признаки поражения печени – слабость, утомляемость,

снижение работоспособности, повышенная кровоточивость, кожный зуд и другие.

Большое внимание уделяется выявлению характерных признаков поражения печени (печеночные стигматы): желтушное окрашивание кожных покровов и видимых слизистых, присутствие петехий и синячков, телеангиоэктазий, пальмарной и плантарной эритемы, следы расчесов, наличие ксантом и ксантелазм, гинекомастии, астериксиса, периферических отеков. При физикальном исследовании живота исключается расширение подкожных вен передней брюшной стенки, наличие асцита, перкуторно оценивались размеры печени и селезенки, а при пальпации – состояние поверхности и края печени, ее плотности и наличие объемных образований. Лабораторные исследования, которые позволяют говорить о гепатоцеллюлярной недостаточности и подтвердить у пациента наличие признаков цирроза печени, включает в себя повторное определение функциональных проб печени, а также ПТИ, уровня альбуминов (Ал) и ОХ.

Диагностика инсулинорезистентности

На этапе скрининга для выявления группы пациентов, которым необходимо проведение углубленного обследования мы предлагаем определение метаболического индекса, основанного на показателях липидного и углеводного обменов. Вероятность отсутствия ИР при значении индекса МИ равного или менее 7,0 составляет 93,6%. В этом случае рекомендуется оценка компонентов метаболического синдрома (по критериям IDF, 2005), исключение лабораторных критериев СД 2-го типа. При отсутствии у пациента проявлений метаболического синдрома дальнейшее обследование и диагностика ИР нецелесообразна. При МИ > 7 или при наличии метаболического синдрома следует продолжить обследование на выявление у пациента ИР (Рисунок 42).

Алгоритм скрининга ИР и НАЖБП в группе пациентов, не имеющих жалоб или установленного диагноза, в возрасте 20-60 лет

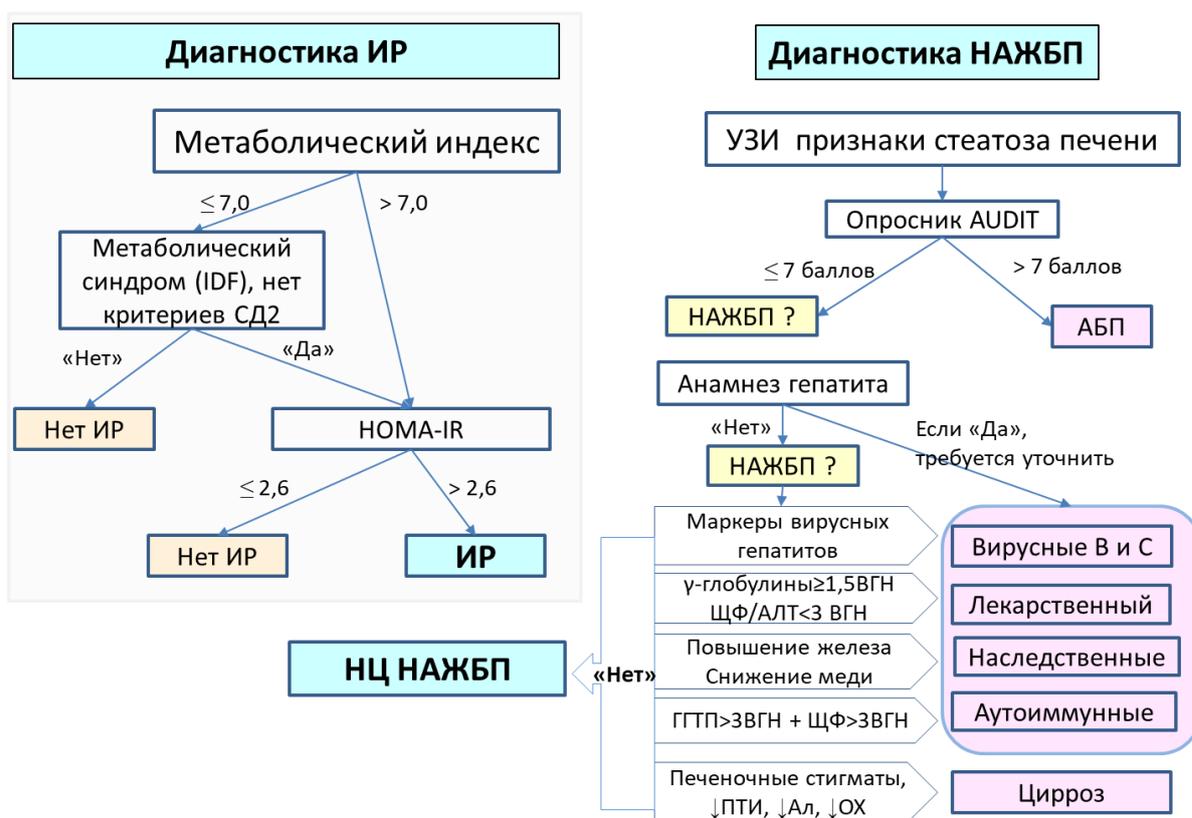


Рисунок 42 – Алгоритм 1 – Скрининг неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности в группе пациентов, не имеющих жалоб или установленного диагноза, в возрасте 20-60 лет

5.5.2. Алгоритм 2 – Дополнительное обследование пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью и методы лечения

Клинико-лабораторные нецирротические формы НАЖБП определяются по показателям цитолиза при повышении АЛТ и/или АСТ $> 1,5$ от ВГН. При повышении аминотрансфераз диагностируется стеатогепатит (НАСГ), при нормальном значении или повышении не более $1,5$ от ВГН диагностируется стеатоз (НАС).

Для оценки необходимости дальнейшего обследования используется прогностический расчетный индекс FLI. При НАС в случае $FLI < 30$ определяется благоприятный прогноз и дополнительного обследования не

требуется. В случае FLI от 30 до 60 при НАС и НАСГ определяется менее благоприятный прогноз и рекомендуется дополнительное обследование, проведение ультразвуковой эластометрии для выявления возможного фиброза и его стадии. При НАСГ в случае FLI > 60, прогноз считается самым неблагоприятным и рекомендуется более углубленное обследование, в том числе проведение биопсии печени для оценки степени повреждения печени, выраженности стеатогепатита и оценки стадии фиброза печени с целью прогнозирования дальнейшего течения заболевания (Рисунок 43).

Алгоритм дополнительного обследования пациентов с НАЖБП и ИР и методы лечения

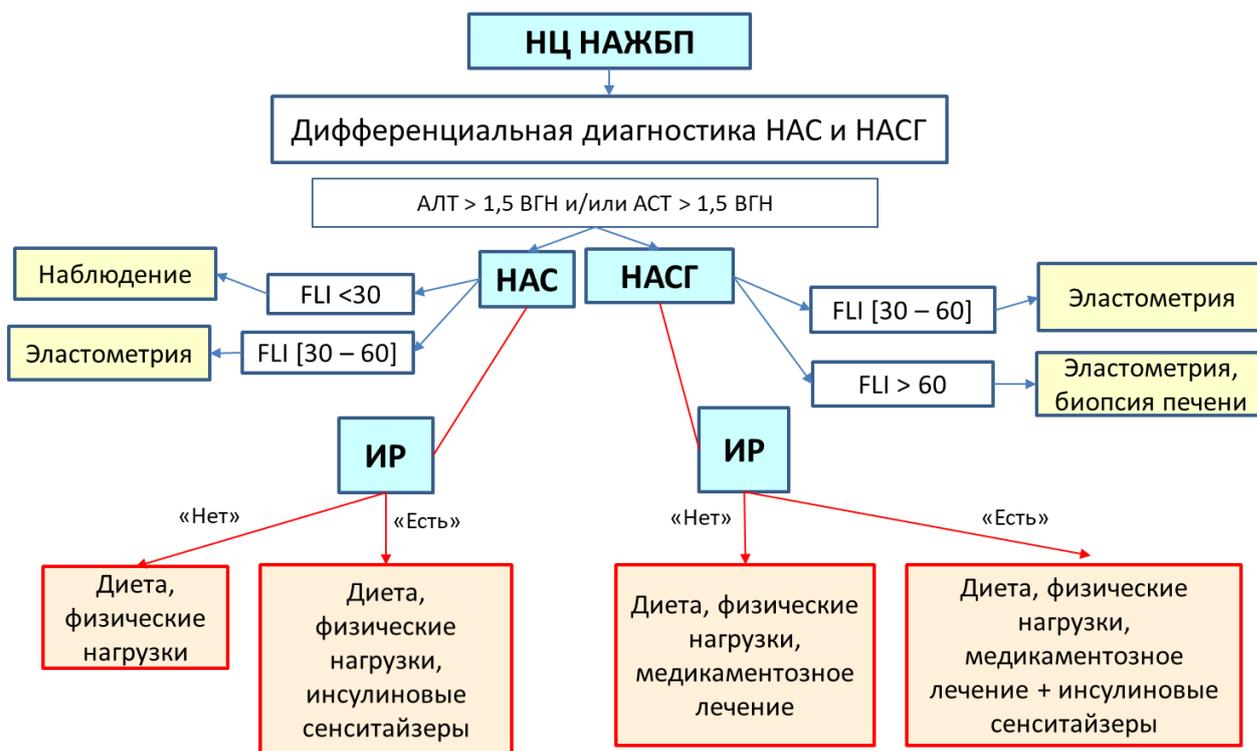


Рисунок 43 – Алгоритм 2 – Дополнительное обследование пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью и методы лечения

Тактика лечения определяется наличием или отсутствием инсулинорезистентности. Всем пациентам с НАЖБП рекомендуется изменение образа жизни в виде диеты и физических нагрузок. При НАС в

сочетании с ИР рекомендуется проведение лечения инсулиновыми сенситайзерами. При наличии НАСГ и ИР кроме назначения инсулиновых сенситайзеров рекомендуется дополнительная терапия препаратами с гепатопротективным действием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ (Обсуждение результатов исследования)

Результаты научных исследований последних лет свидетельствуют о том, что НАЖБП является одной из наиболее приоритетных и социально-значимых проблем современной медицины. Это связано, по крайней мере, с несколькими важными обстоятельствами. Во-первых, совершенно очевидна широкая распространенность рассматриваемой патологии в популяции. Во многих странах НАЖБП встречается чаще, чем алкогольная болезнь печени и хронические вирусные гепатиты. Следует отметить, что в последние годы наметился существенный рост НАЖБП в тех странах, где она ранее наблюдалась редко, например, в Индии. Во-вторых, установленная тесная взаимосвязь жирового перерождения печени с компонентами МС повышает риск развития в данной категории больных таких социально значимых заболеваний как сердечно-сосудистая патология, СД 2-го типа. Наконец, чрезвычайно высок интерес специалистов к естественному течению НАЖБП. Вопрос насколько доброкачественным является это заболевание и какова его истинная «циррозогенность», остается до конца неизученным. В настоящее время нет достаточно определенных данных о роли ИР в течении и прогрессировании НАЖБП и развитии кардиометаболических осложнений. До сих пор не определен четкий диагностический алгоритм и стандарты лечения данного заболевания. Таким образом, можно констатировать, что НАЖБП является актуальной проблемой современной медицины, далекой от окончательного решения. Эта патология печени остается предметом научных дискуссий, имеющих не только теоретический интерес, но и практическую направленность. Все это определило цель и задачи нашего исследования.

Целью нашей работы явилась оптимизация алгоритма ранней диагностики и профилактики кардиометаболических осложнений у пациентов с НАЖБП и ИР с определением возможных механизмов формирования гепатокардиальных связей.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Проанализировать распространенность инсулинорезистентности и неалкогольной жировой болезни печени в изучаемой популяции пациентов амбулаторно-поликлинического звена.
2. Оценить диагностическую значимость нового Метаболического индекса для диагностики инсулинорезистентности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.
3. Изучить влияние инсулинорезистентности на состояние печени, основные виды обмена веществ, особенности кардиометаболических факторов риска, их синергизм и формирование метаболического синдрома у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.
4. Установить взаимосвязи структурно-функциональных параметров сердца с неалкогольной жировой болезнью печени в условиях инсулинорезистентности.
5. С помощью метода позитронно-эмиссионной компьютерной томографии проанализировать возможные патогенетические механизмы формирования гепатокардиальных связей, определить причинно-следственные связи, лежащие в основе изменений сердечной мышцы у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентности.
6. Оценить частоту развития клинические исходов и их сочетаний у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью к окончанию пятилетнего динамического наблюдения.
7. Определить особенности прогрессирования поражения печени при инсулинорезистентности и оценить прогностическую значимость инсулинорезистентности в возникновении неалкогольной жировой болезни печени через 5 лет наблюдения
8. Обосновать целесообразность немедикаментозного лечения в сочетании с патогенетической терапией препаратами, улучшающими

чувствительность тканей к инсулину и функциональное состояние печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом.

9. Оптимизировать алгоритм диагностики, профилактики и лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью с учетом кардиометаболических факторов риска и определением возможных механизмов формирования гепатокардиальных связей.

Для достижения цели и решения поставленных задач был разработан дизайн исследования. Исследование проводилось на клинической базе кафедры терапии и семейной медицины ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России – в поликлинике АО «Медицина» (Клиника Академика Ройтберга) в течение 2009 – 2015 гг. в три этапа.

На I этапе (2009-2010 гг.) было проведено амбулаторное обследование 1 985 пациентов в возрасте 20-65 лет (895 женщин и 1090 мужчин) по ранее разработанному и внедренному алгоритму диспансерного обследования. Всем пациентам было выполнено УЗИ печени с целью выявления признаков жирового гепатоза, а также у всех пациентов был проведен расчет индекса НОМА-IR для определения ИР. В нашем исследовании использовалось пороговое значение НОМА-IR 2,6. При первичном выявлении ультразвуковых признаков жирового гепатоза всем пациентам было назначено дополнительное лабораторное и инструментальное обследование для исключения других хронических заболеваний печени. Дальнейшая выборка пациентов формировалась в результате их целенаправленного отбора и наблюдения. По результатам обследования были сформированы 4 группы наблюдения:

- 1 группа – пациенты с изолированной ИР (НОМА-IR > 2,6, без признаков НАЖБП);
- 2 группа – пациенты с сочетанием ИР (НОМА-IR > 2,6) и НАЖБП;
- 3 группа – пациенты с изолированной НАЖБП (НОМА-IR < 2,6);
- 4 группа – без признаков ИР и НАЖБП (группа сравнения).

На II этапе (2009-2010 гг.) пациенты четырех групп наблюдения были обследованы с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методы исследования с целью определения показателей основных видов обмена веществ, а также с характеристики состояния печени и сердечно-сосудистой системы. По окончании II этапа при выявлении определенной патологии пациенты были проконсультированы у профильных специалистов, даны рекомендации по изменению образа жизни, немедикаментозной и медикаментозной терапии. Дальнейшее наблюдение проводилось по месту жительства. Все данные обращений, установленных клинических диагнозов и проводимая терапия фиксировали в амбулаторной карте пациента.

III этап исследования проводился через пять лет (2014-2015 гг.). Группа 5-летнего наблюдения составила 627 человек (341 мужчина и 286 женщин). Точками контроля на 3 этапе являлись динамика показателей углеводного и липидного обмена, лабораторно-инструментальная оценка состояния печени через 5 лет наблюдения, оценка состояния сердечно-сосудистой системы, а также установленные клинические диагнозы и проводимое лечение (по данным амбулаторной карты пациента).

В исследуемой общей группе пациентов, проходивших обследование на I этапе (включая результаты УЗИ органов брюшной полости) в 2009-2010 гг., ультразвуковые признаки жирового гепатоза были выявлены у 630 из 1 985 пациентов, что составило 31,7%. Учитывая, что НАЖБП является диагнозом исключения, при первичном обнаружении признаков гепатоза всем пациентам было назначено дополнительное лабораторное и инструментальное обследование для исключения других хронических заболеваний печени. Таким критериям исключения соответствовали 136 пациентов, что в итоге определило распространенность НАЖБП в изучаемой группе 24,9% (494 из 1 985 пациентов). При этом 42,1% пациентов (208 из 494) жалоб не предъявляли и узнали о своем заболевании впервые.

Полученные нами данные о распространенности НАЖБП оказались сопоставимы с показателями крупных эпидемиологических исследований. Так, согласно данным DIREG_L_01903 этот показатель в Российской Федерации в 2007 году составил 27,0%, а в 2014 году по данным DIREG 2 – уже 37,3%. Такой прирост заболеваемости НАЖБП может быть связан как с усовершенствованием методов диагностики, так и с лучшей информированностью врачей об этом заболевании. По данным Американской Ассоциации по изучению болезней печени AASLD глобальная распространенность НАЖБП на начало 2018 года в общей популяции в разных регионах земного шара при оценке разными методами варьирует от 6,3 до 33%, в среднем составляет 25,24% [153; 196; 219].

В нашем исследовании наибольшая встречаемость НАЖБП в абсолютных значениях была отмечена в 1-й возрастной группе пациентов молодого возраста – 14,1% против 7,9% во 2-й группе и 2,9% в 3-й группе. Однако следует учесть, что 1 группа была наиболее многочисленна, поэтому при анализе по группам НАЖБП выявлялась чаще всего во 2-й возрастной группе – 35,1%, реже в 3-й группе – 28,2%, а в 1-й возрастной группе – всего 21,0%. Во всех возрастных группах в нашем исследовании НАЖБП встречалась чаще среди мужчин, чем среди женщин, что подтверждает точку зрения о том, что мужской пол является фактором риска жировой болезни печени [24; 32].

Распространенность НАЖБП зависит от метода диагностики, с помощью которого диагностируется жировой гепатоз. Так, в Далласском исследовании (Dallas Heart Study, 2010) распространенность НАЖБП, определяемая по МРТ, составила 31%, по данным УЗИ – 46%, а по данным гистологического исследования – лишь 12,2% [147; 214]. В нашем исследовании признаки жирового гепатоза при УЗИ органов брюшной полости были выявлены изначально у 31,7%, а с учетом критериев исключения – 24,9%. УЗИ печени для выявления признаков жирового гепатоза признано достаточно информативным методом, а также доступным

и безопасным. Полученные по данным УЗИ печени основные качественные характеристики стеатоза печени (гиперэхогенность паренхимы, дистальное затухание сигнала, обеднение сосудистого рисунка), были объединены согласно классификации С. С. Бацкова (1995г.) в 4 степени выраженности стеатоза. В нашем исследовании чаще всего был описан жировой гепатоз умеренной степени выраженности (40,1%), преобладала диффузная форма гепатоза (94,5%). Всем пациентам с локальной и очаговой формами гепатоза была выполнена КТ печени для исключения других причин поражения печени.

Интересным фактом стало сочетание УЗ признаков жирового гепатоза с изменениями поджелудочной железы и желчного пузыря. Так было показано, что признаки стеатоза поджелудочной железы выявлялись у 64,4% пациентов с жировым гепатозом. Следует отметить, что при сочетании гепатоза и ИР изменения в поджелудочной железе встречались в 2 раза чаще, чем у пациентов без ИР (45,2% против 19,2% соответственно). По данным отечественных и зарубежных авторов, ассоциация панкреатического стеатоза с МС и НАЖБП не вызывает сомнений и является дополнительным фактором, способствующим прогрессированию осложнений как самого синдрома, так и дисметаболического латентно протекающего хронического панкреатита [34; 123]. Другим органом-мишенью при НАЖБП и ИР является желчный пузырь. В нашем исследовании у 56,5% пациентов с УЗ признаками жирового гепатоза была описана патология желчного пузыря, у пациентов с изолированной НАЖБП в 30,4%, у пациентов с НАЖБП и ИР в 26,1%. Наиболее часто в обеих группах встречался холестероз желчного пузыря (всего по группе в 48,7%). По данным литературы, у больных с холестерозом желчного пузыря выявляются дислипидемические проявления (повышенные уровни ОХ, ТГ, ХС ЛПНП и сниженные концентрации антиатерогенных ХС ЛПВП), а также коронарный атеросклероз, АГ, ожирение, что позволило рассматривать желчный пузырь как орган-мишень при атерогенной дислипидемии и говорить о его поражении не как о самостоятельном

заболевании, а как о системном проявлении нарушенного метаболизма холестерина в печени при МС [14; 33; 41; 210]. Нами не получена корреляция между ИР и холестерозом желчного пузыря, у пациентов без ИР признаки холестероза встречались несколько чаще, чем у пациентов с ИР. В целом, при УЗИ органов брюшной полости в нашем исследовании изолированная картина жирового гепатоза без поражения поджелудочной железы и желчного пузыря была описана лишь в 15,0% случаев, что свидетельствует об общности дисметаболических процессов, протекающих в печени, желчном пузыре и поджелудочной железе, и, вероятно, приводит к усилению метаболических нарушений в организме.

Среди пациентов с НАЖБП в нашем исследовании мы диагностировали НАСГ по выраженности цитолиза при повышении АЛТ и/или АСТ более 1,5 от ВГН. В общей группе пациентов распространенность НАСГ составила 5,6%, а среди пациентов с НАЖБП – 22,7%. Пациентов с клинико-лабораторными признаками цирротической стадии НАЖБП в нашем исследовании не было. Среди пациентов с НАСГ в 62,5% случаев отмечалось сочетанное повышение АЛТ и АСТ, при этом изолированное повышение АЛТ отмечалось чаще, чем изолированное повышение АСТ (25,9% против 11,6% соответственно). Степень активности НАСГ различалась среди пациентов НАЖБП: минимальная степень активности наблюдалась достоверно чаще – в 86,8%, чем умеренная степень активности (13,2%). Следует отметить, что умеренная степень активности была выявлена только у пациентов, имеющих ИР. Высокой степени активности с повышением аминотрансфераз более 10 норм в нашем исследовании ни у одного пациента не было выявлено. Кроме того, у 26,1% пациентов с НАЖБП отмечалось повышение фермента ГГТП, что согласуется с литературными данными, характеризует внутридольковый холестаза и может косвенно свидетельствовать о формировании фиброза в печени у данных больных.

Не вызывает сомнений, что современным «золотым стандартом» диагностики НАЖБП является пункционная биопсия печени с

морфологической оценкой выраженности стеатоза, воспалительной инфильтрации и фиброзных изменений в ткани печени. В нашей работе была сформирована группа из 24 пациентов (20 женщин и 4 мужчины со средним возрастом $46,8 \pm 1,9$ лет и ИМТ $28,5 \pm 2,2$ кг/м²) с клинико-лабораторными и инструментальными признаками НАЖБП, которая характеризовалась стойким повышением aminотрансфераз, сохранявшимся в течение длительного времени. По результатам морфологического исследования печени в нашем исследовании преобладала гистологическая картина жировой инфильтрации умеренной степени выраженности с минимальной степенью активности воспалительно-некротических изменений и начальными проявлениями фиброза печени. Морфологическая картина цирроза печени в нашем исследовании не встречалась.

При сопоставлении данных биопсии и данных транзистентной эластометрии, выполненной пациентам на аппарате «Фиброскан» оказалось, что максимальная диагностическая точность была получена на стадиях F2 и F3. На стадии F3 при эластометрии у всех пациентов морфологически также установлена стадия F3, чувствительность и специфичность метода составили 83 и 98% соответственно. При эластометрии на стадии F2 из 5-ти пациентов у 4-х при биопсийном исследовании верифицирован фиброз стадии F2, чувствительность и специфичность были 90 и 92%. Полученные данные согласуются с другими крупными исследованиями. В исследовании Carey E., Carey W. D. при сопоставлении данных биопсии и эластометрии чувствительность и специфичность последней составила 70 и 84% соответственно [150]. Авторы отмечают, что чувствительность методики повышается при определении умеренного и выраженного фиброза, а также цирроза печени (F2-F4), превышая 90%. Использование эластометрии при НАЖБП было оценено в недавнем метаанализе 9 исследований, включавших 1047 пациента НАЖБП. Общий результат определил, что транзистентная эластометрия определяет стадию фиброза F3 с чувствительностью 85% и специфичностью 85%, стадию F4 соответственно 92% и 92% и стадию F2

соответственно 79% и 75% [41; 185]. Мы считаем, что погрешность метода ТЭМ на ранних стадиях фиброза печени обусловлена, вероятнее всего, наличием и степенью выраженности стеатоза печени при НАЖБП, а также биохимической активностью процесса с развитием внутрипеченочного холестаза [73; 96]. ЭМ печени может быть использована для неинвазивной диагностики фиброза печени у больных НАЖБП, а также для проведения динамического мониторинга состояния печени у этой группы пациентов. Метод высокочувствителен и специфичен, имеет особенно высокую диагностическую значимость в выявлении НАЖБП и позволяет избежать проведения пункционной биопсии печени. Результаты эластометрии печени сопоставимы с гистологической картиной на всех стадиях фиброза печени, однако максимальная диагностическая точность наблюдается на поздних стадиях фиброза печени. Пациентам с НАЖБП и начальной стадией фиброза, диагностированной с помощью ЭМ, необходимо назначить дообследование и проведение других уточняющих методов неинвазивной диагностики таких как, например, компьютерная томография печени с изучением структуры и количественной оценки плотности печеночной ткани.

Мы полагаем, что одной из главных особенностей формирования НАЖБП является не просто набор различных факторов риска, а синергизм их действия, взаимное влияние и потенцирование действия друг друга. Действительно, на практике у пациентов, как правило, обнаруживают не один, а два-три и более факторов риска. В нашей работе синергетические факторы формирования НАЖБП мы разделили на факторы, патогенетически связанные с развитием НАЖБП (ИР и АО), и факторы образа жизни (ПП, ФА, курение), которые также влияют на возникновение и прогрессирование гепатоза.

Для оценки ИР в нашем исследовании мы использовали несколько индексов: расчетный индекс НОМА-IR, основанный на показателях углеводного обмена, индекс отношения ТГ к ХС ЛПВП, основанный на показателях липидного обмена, а также ранее разработанный нами и

запатентованный МИ, основанный на показателях как липидного, так и углеводного обмена (патентное изобретение № 2114567654) [95; 97]. Проводилось определение средних показателей, распределение по полу и по возрастным группам, а также сравнительный анализ информативности самих индексов. По индексу НОМА-IR распространенность ИР в нашей группе составила 31,0%, чаще ИР встречалась в старшей возрастной группе, по гендерному признаку – чаще у мужчин, чем у женщин. Однако у женщин средние показатели были выше с максимальным повышением в средней возрастной группе. При сопоставлении нарушений углеводного обмена и ИР было показано, что 81,0% пациентов с НГН и 73,7% пациентов с НТГ имели ИР по НОМА-IR. У пациентов с НАЖБП встречаемость ИР была достоверно чаще, чем у пациентов без НАЖБП. По индексу ТГ/ХС ЛПВП распространенность ИР составила 22,8%, чаще у мужчин в молодой и средней возрастных группах. Максимальные значения отмечены были у мужчин 2-й возрастной группы. Распространенность ИР в нашей группе по индексу МИ составила 19,2%. ИР по индексу МИ чаще встречалась в молодой и средней возрастной группе, по гендерному признаку – чаще у мужчин, при этом у женщин средние показатели были выше, с максимальным повышением в средней возрастной группе.

При оценке информативности индекса МИ в сравнении с другими способами косвенной оценки ИР было показано, что МИ имеет наилучшие характеристики информативности. Другие индексы имеют свои ограничения, в частности, НОМА-IR включает показатели только углеводного обмена и выявляет в первую очередь нарушения углеводного обмена, в то время как индекс отношения ТГ / ХС ЛПВП включает показатели только липидного обмена и более чувствителен к липидным нарушениям. В свою очередь МИ включает изменения и углеводного и липидного обмена, поэтому более чувствителен к ранним нарушениям. На ранних стадиях ИР, когда изменяются либо только липиды, либо только углеводы, лучше «работает» МИ. Определение МИ является рутинным методом, определяется с

использованием обычных биохимических тестов, не требует дополнительных экономических затрат для определения специфических биохимических тестов на этапе скрининга. Таким образом, предлагаемый показатель МИ позволяет дать качественную и количественную оценку состояния инсулинорезистентности. Чувствительность и специфичность МИ составляют 75,7% и 89,1% соответственно. Вероятность отсутствия ИР при значении индекса МИ равного или менее 7,0 составляет 93,6% (прогностическая ценность отрицательного результата теста). Полученные результаты позволяют использовать разработанный индекс на этапе скрининга для исключения ранних метаболических изменений и на качественно новом научно-практическом уровне выделить группу, требующую дополнительного обследования с целью разработки профилактических или лечебных программ.

Кроме ИР, другим важнейшим патогенетическим фактором развития НАЖБП считается ожирение. По литературным данным, каждый второй взрослый и каждый шестой ребенок имеет избыточный вес или страдает от ожирения. В докладе Организации экономического сотрудничества и развития, международная экономическая организация 35 развитых стран, в том числе большинства государств-членов Европейского Союза, а также Америки, Австралии, Японии, Израиля и так далее) самый высокий уровень ожирения среди взрослых отмечается в Соединенных Штатах Америки (38,2%), Мексике (34,2%) и Новой Зеландии (30,7%). Самые низкие показатели – в Японии (3,7%) и Южной Корее (5,3%) [216; 236]. В наше исследование согласно разработанному дизайну, мы не включали лиц с ожирением II и III степени (по ВОЗ), поэтому оценить правильно распространенность ожирения не представлялось возможным, при этом пациентов с избыточной массой тела было 46,7% (926/1985), с ожирением I степени 13,7% (272/1985). Более интересными оказались полученные данные о распространенности НАЖБП среди пациентов с ожирением и нормальной массой тела. Согласно обзору литературы последних лет, при общей

распространенности НАЖБП в популяции 25-30%, среди пациентов без ожирения ($\text{ИМТ} \leq 25 \text{ кг/м}^2$) распространенность этого заболевания печени составляет от 4,2 до 16,1% [98; 99], в то время как среди пациентов с НАЖБП нормальный ИМТ имеет примерно 30% пациентов. Разницу в показателях объясняют в основном тем, что, в то время как в странах Европы, Северной и Южной Америки, Японии, Австралии используют значения ИМТ согласно рекомендациям ВОЗ, в странах Юго-Восточной Азии эти значения ниже. В нашем исследовании в изучаемой группе пациентов с НАЖБП (494/1985) $\text{ИМТ} \leq 25 \text{ кг/м}^2$ имели 21,7% (107/494) пациентов, избыточную массу тела 32,0% (158/494), ожирение I степени 46,3% (229/494) пациентов. Следует отметить, что большинство пациентов с нормальной массой тела и с НАЖБП фенотипически имели признаки висцерального ожирения – увеличенную окружность талии (86,9% или 93/494), а также лабораторные признаки ИР. Таким образом, среди пациентов изучаемой группы висцеральное ожирение по показателю ОТ имели 97,2% (480/494) пациентов, а по показателю ИМТ 78,5% (387/494). По мнению большинства авторов, ОТ является более четким по сравнению с ИМТ предиктором развития как самого МС, так и его исходов. Было показано, что абдоминальное ожирение по ОТ было выявлено у 78,5% пациентов с НАЖБП, по ИМТ – лишь у 16,2% пациентов с НАЖБП, достоверно отличаясь от пациентов без НАЖБП.

При анализе факторов риска, связанных с образом жизни, было получено, что различные виды нарушений ПП в общей группе имели 56,8% обследованных. В группе с НАЖБП таких пациентов было достоверно больше, чем в группе без НАЖБП – 74,7% против 50,8% пациентов соответственно. При оценке ФА в нашем исследовании физически неактивных лиц и имеющих низкий уровень ФА в группе с НАЖБП было больше, чем среди пациентов без НАЖБП. Кроме того, среди пациентов с НАЖБП высокий уровень ФА был отмечен реже, чем в группе сравнения. При анализе распространенности факта курения у пациентов с НАЖБП и без

НАЖБП достоверной разницы между группами не получено (26,9 и 21,2% соответственно).

До настоящего времени нет однозначного ответа на вопрос, что первично в формировании НАЖБП – накопление жира в печени с последующим нарушением углеводного обмена и формированием ИР или первична системная ИР, которая вызывает липидные и углеводные нарушения и развитие жирового гепатоза. В многочисленных исследованиях показано, что системная резистентность к инсулину периферических тканей приводит к ухудшению утилизации глюкозы, повышению ее содержания в крови, что оказывает стимулирующее действие на бета-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы и индуцирует развитие адаптивной гиперинсулинемии. Именно возникновение избытка инсулина большинство исследователей считают «пусковой кнопкой» для развития всех заболеваний, входящих в понятие «метаболический синдром», в том числе развитие жирового гепатоза. Активно обсуждается и другая точка зрения, полагающая, что жировая инфильтрация печени является предиктором ИР и основой полиорганной патологии при МС. По данным исследований, проводимых на лабораторных животных, показано, что при первичном накоплении жира в печени происходит ингибирование передачи инсулина в гепатоциты [7; 11; 224]. Установлена четкая взаимосвязь между накоплением жира в печени и формированием общей ИР в организме человека. Более того, стеатоз печени коррелирует с ИР независимо от массы висцеральной жировой ткани, основного регулятора как печеночного стеатоза, так и ИР (Рисунок 44).

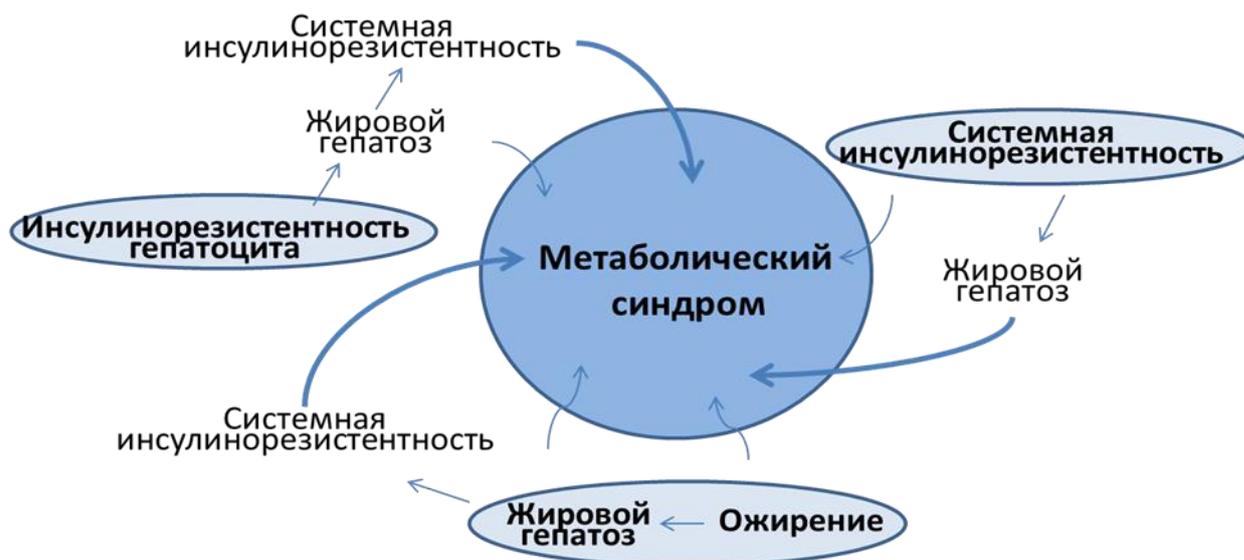


Рисунок 44 – Что первично в формировании НАЖБП

В последнее время выдвигается новая концепция – первичность ИР самих гепатоцитов с последующим развитием НАЖБП и МС. В частности, печеночная ИР может быть связана с недостаточностью инсулинстимулированного тирозин-фосфорилирования субстрата 1 и 2 рецепторов инсулина, что вызывает усиление глюконеогенеза. Кроме того, нарушаются распад инсулина и утилизация глюкозы, создаются условия для синтеза атерогенных фракций холестерина и ТГ, что способствует развитию нарушений углеводного и липидного обменов, раннему появлению атеросклероза и связанных с ним ССЗ [93; 283].

Для оценки значимости и достоверности влияния синергетических факторов на риск развития НАЖБП был использован метод расчета отношения шансов и их 95%-ого доверительных интервалов. Максимальные шансы развития НАЖБП имеют пациенты с ИР, т.е. у пациентов с ИР в 8,07 раза достоверно чаще развивается НАЖБП, чем у пациентов контрольной группы. Пациенты с ожирением также имеют высокие шансы развития НАЖБП. У пациентов с АО шанс развития НАЖБП достоверно повышается в 6,24 раза, а с ожирением по ИМТ к 5,93 раза. Другие синергетические факторы были значимо меньше. Так, нарушение типа питания достоверно

повышает шанс развития НАЖБП в 2,85 раза, а низкая физическая активность в 1,33 раза. Интересным оказался факт, что избыточная масса тела по ИМТ (25,-29,9 кг/м²) достоверно повышает шанс формирования НАЖБП в 2,19 раза. В нашем исследовании согласно дизайну, мы не включали пациентов с ожирением II и III степени (по ИМТ).

Поскольку ИР оказалась наиболее значимой в формировании НАЖБП, для оценки метаболических факторов риска и гепатокардиальных связей были сформированы 4 группы наблюдения по двум основным критериям – ИР и НАЖБП. Наибольший интерес представляли группы наблюдения с сочетанием НАЖБП и ИР и группа с изолированной НАЖБП. Среди пациентов с НАЖБП независимо от наличия или отсутствия ИР преобладала простая жировая дистрофия печени – стеатоз, который был выявлен в 77,3% случаев в общей группе. При анализе активности ферментов цитолиза и холестаза более выраженные изменения наблюдались у пациентов с сочетанием ИР и НАЖБП. В этой группе в 2 раза чаще, чем у пациентов с изолированной НАЖБП, выявлялся стеатогепатит (27,3% против 13,7%). Стеатогепатит диагностировали по выраженности цитолиза, преобладало сочетанное повышение аминотрансфераз. У пациентов с изолированной НАЖБП была отмечена только минимальная активность НАСГ, в то время как у пациентов с сочетанием НАЖБП и ИР почти в трети случаев (29,2%) наблюдалась умеренно выраженная активность процесса в печени. Среди показателей холестаза только повышение ГГТП было диагностически значимым и выявлялось только у пациентов, имеющих ИР.

У пациентов с НАЖБП наличие ИР становится тем определяющим фактором, который связывает ее с МС и его компонентами, определяет более «злокачественное» течение заболевания. Не вызывает сомнений взаимосвязь НАЖБП с нарушениями углеводного обмена, в том числе СД 2-го типа. По данным различных исследований от одной трети до двух третей диабетических пациентов имеют НАЖБП [18; 66; 130; 177; 232; 236]. В нашем исследовании СД 2-го типа являлся критерием исключения. В свою

очередь, ранние нарушения углеводного обмена были выявлены во всех группах сравнения. Наиболее часто нарушения углеводного обмена были выявлены в группе ИР+НАЖБП, чаще диагностировалась НТГ (27,0%), чем НГН (24,5%). У пациентов с изолированной НАЖБП нарушения углеводного обмена были менее выражены, при этом чаще выявлялся более благоприятный тип – НГН (14,9%), чем НТГ (8,3%).

В настоящее время считается, что НАЖБП ассоциируется с атерогенной дислипидемией, формируя патогенетическую цепочку: «стеатоз печени — дислипидемия — атеросклероз — сердечно-сосудистая патология» [78, 226]. Распространенность НАЖБП у лиц с дислипидемией по разным исследованиям оценивается в 50% [138]. В нашей работе при анализе липидного обмена у пациентов с изолированной ИР нарушения характеризуются повышением уровня ТГ и снижением уровня ХС ЛПВП, более выраженным у женщин. У пациентов с изолированной НАЖБП характерно повышение уровня ОХС и ХС ЛПНП при нормальном содержании ТГ и ХС ЛПВП. Максимальные изменения отмечены у пациентов с НАЖБП и ИР, характеризующиеся повышением ОХС, ТГ и ХС ЛПНП, а также снижением значения ХС ЛПВП преимущественно у женщин. Дополнительные маркеры атерогенности плазмы крови показали, что у пациентов с НАЖБП и ИР имеется существенный атерогенный сдвиг и повышенный риск развития атеросклероза и его осложнений. У пациентов этой группы выявлялись наиболее неблагоприятные атерогенные типы гиперлипидемий.

В настоящее время принято считать, что НАЖБП является неотъемлемым компонентом МС, который представляет собой комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обмена, механизмов регуляции АД и функции эндотелия сосудов, обусловленных ИР [38]. Пациенты с МС имеют максимальный риск развития НАЖБП и, в том числе, НАСГ, который при МС выявляется в 37,5 % случаев [85; 119; 195]. По данным современной литературы около 90% пациентов с НАЖБП имеют, по

крайней мере, один из компонентов МС, и примерно в 33% регистрируется полный МС [262]. В нашей работе для оценки взаимосвязи НАЖБП с МС (критерии IDF, 2005г) во всех группах были сопоставлены пять компонентов МС: параметры ОТ, уровень глюкозы плазмы крови натощак, уровень ТГ и ХС ЛПВП плазмы крови и средние значения АД. Особенностью формирования метаболических нарушений было то, что у пациентов с изолированной ИР ранжированный ряд частоты встречаемости отдельных компонентов МС представлен в следующей последовательности: *«снижение ХС ЛПВП → ожирение → гипергликемия»*. У пациентов с сочетанием ИР и НАЖБП этот ряд выглядел следующим образом: *«центральное ожирение → гипергликемия → гипертриглицеридемия»*; а у пациентов с изолированной НАЖБП – *«ожирение → гипертриглицеридемия → гипергликемия»*.

Среди пациентов с НАЖБП наиболее часто встречалось АО как при ИР, так и без нее (62,3 и 72,6% соответственно), а далее наблюдались нарушения липидного (при изолированной НАЖБП) и углеводного (при сочетании ИР+НАЖБП) обменов. Группа пациентов с сочетанием ИР и НАЖБП была наиболее неблагоприятная по частоте встречаемости отдельных компонентов МС. Именно у пациентов этой группы в сравнении с другими группами наиболее часто встречались гипергликемия (57,0%), гипертриглицеридемия (52,1%) и АГ (36,5%).

Различные сочетания компонентов МС представляют собой «фенотипы» пациентов, которые имеют различные прогностические характеристики для формирования НАЖБП. В нашем исследовании при сравнении различных комбинаций компонентов МС среди пациентов с НАЖБП отмечено, что при наличии ИР чаще встречаются многокомпонентные фенотипы, а при отсутствии ИР – монокомпонентные фенотипы. Сочетание АО и всех четырех компонентов было выявлено у 12 (3,7%) пациентов с ИР+НАЖБП и только у 1 (0,6%) пациента с изолированной НАЖБП. В общей группе распространенность МС (критерии IDF, 2005г) составила 32,6%, среди пациентов с ИР+НАЖБП – 44,8%, среди

пациентов с изолированной НАЖБП – 25,6%. Среди пациентов с НАЖБП при наличии ИР значительно чаще, чем без ИР, встречались как отдельные компоненты МС, так и их комбинации (в том числе полный МС). Таким образом, сочетание ИР и НАЖБП является менее благоприятным для формирования метаболических нарушений как по частоте встречаемости отдельных компонентов МС, так и по их фенотипическим комбинациям. Полученные данные свидетельствуют, что ИР является определяющим синергетическим фактором формирования многокомпонентного МС у пациентов с НАЖБП.

Для комплексной оценки метаболических факторов прогрессирования НАЖБП мы использовали прогностические индексы, включающие в себя антропометрические параметры и рутинные лабораторные показатели. Среди пациентов с НАЖБП мы проанализировали индекс FLI (Fatty Liver Index), предложенный G. Bedogni, 2006 [141]. Индекс рассчитывается по формуле, которая включает в себя ИМТ, ОТ, ТГ, ГГТП. Максимальные значения индекса FLI были в подгруппе пациентов с ИР+НАЖБП, имеющих клинко-лабораторную форму стеатогепатита. Следует отметить, что, несмотря на то, что у пациентов с изолированной НАЖБП значения индекса были достоверно ниже, чем в группе ИР+НАЖБП, на стадии стеатогепатита эти значения были сопоставимы с группой сравнения и превышали показатели в подгруппе со стеатозом среди пациентов с ИР+НАЖБП. Вероятно, факторами, влияющими на показатели FLI у пациентов с НАЖБП, являются, во-первых, ИР, во-вторых, наличие стеатогепатита. Стандартными пороговыми значениями считаются пороговые значения (cut points) индекса, равные 30 и 60. При значениях $FLI < 30$ наличие жирового гепатоза является *сомнительным (низким)*, при от 30 до 60 (30-59) – *вероятным (средним)*, при $FLI \geq 60$ – *определенным (высоким)*. Всего среди пациентов с НАЖБП только 7,7% имели значения индекса $FLI < 30$, у остальных 92,3% индекс был ≥ 30 . Все пациенты с индексом $FLI < 30$ имели стеатоз. При FLI от 30 до 60 стеатоз выявлялся в 36,9% случаев, а при $FLI > 60$ – более чем у половины пациентов

– 53,2%. У пациентов со стеатогепатитом показателей индекса FLI < 30 не было отмечено, у 37,5% FLI был от 30 до 60, а в 62,5% случаев значения FLI были ≥ 60 . Было показано, что диагностическим критериям индекса FLI в нашем исследовании соответствовали 92,3% пациентов, большинство из которых имели значения FLI, соответствующие определенной (или высокой) вероятности наличия жирового гепатоза. Большинство пациентов со стеатогепатитом имели высокие (FLI >60) значения FLI. Таким образом, при расчете индекса FLI и получении значений > 60 , можно прогнозировать менее благоприятное течение НАЖБП, активное прогрессирование процесса в печени, что требует проведения уточняющего обследования, в том числе ультразвуковую ЭМ и биопсию печени, а также определяет более активную лечебную тактику.

Другим предиктором прогрессирования НАЖБП является индекс висцерального жира – VAI (Visceral Adiposity Index), который характеризует повреждение и дисфункцию висцерального жира, в том числе при стеатогепатите [136; 221]. Существуют стандартные пороговые значения индекса VAI с учетом возрастных параметров, превышение которых и рассматривается как дисфункция жировой ткани. Средние значения индекса VAI были максимальными у пациентов с ИР: в группе ИР+НАЖБП и в группе с изолированной ИР, достоверно отличались от значений у пациентов без ИР (в группе с изолированной НАЖБП и в группе контроля). При наличии стеатоза превышение пороговых значений индекса VAI отмечено в 45,3%, а при стеатогепатите достоверно чаще – в 62,5% наблюдений. С нарастанием степени активности стеатогепатита (от легкой до умеренной) средние значения индекса VAI увеличивались и были максимальными у пациентов с ИР+НАЖБП. Кроме того, удельная доля пациентов с превышением пороговых значений индекса при НАСГ легкой степени составила 61,6%, а при умеренной степени – 65,4% наблюдений. Можно резюмировать, что дисфункция висцерального жира более выражена у пациентов с ИР. У пациентов с НАЖБП при нарастании степени

выраженности стеатоза и формировании стеатогепатита формируется повреждение и дисфункция висцерального жира, что должно определять более активную терапию у данной категории пациентов.

Доказанным является в настоящее время факт, что развитие и прогрессирование атеросклероза во многом определяется состоянием печени. При этом для развития атеросклероза необходимы два основных условия: нарушения в обмене липидов и нарушения со стороны интимы сосудов [12; 86; 110; 140]. Как показано в нашем исследовании, первое условие при НАЖБП проявляется в виде повышения ХС ЛПНП, снижения ХС ЛПВП, гипертриглицеридемии. Повреждение интимы артерий при болезнях печени опосредованы окисленными липидами ХС ЛПНП, повышением концентрации СРБ, повышением липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А₂, гипергликемией, ИР, повышением уровня гомоцистеина, увеличением содержания фибриногена, дефицитом оксида азота. Помимо этих факторов большое внимание уделяется повышенной жесткости артерий при НАЖБП. В своем исследовании Y. J. Lee et al. позиционируют НАЖБП как индикатор повышенной артериальной жесткости, которая независимо от классических сердечно-сосудистых факторов риска ассоциирована с НАЖБП [192]. В своем исследовании В. J. Kim et al. (2012) показали, что у больных с НАЖБП нарушаются эластические свойства и податливость аорты. Наличие и выраженность НАЖБП ассоциированы с увеличением артериальной жесткости даже у лиц без АГ и СД [180]. В исследовании «Cardio-GOOSE» (2010г.) оценивалась артериальная жесткость сосудистой стенки, а также наличие субклинического атеросклероза по ТКИМ [229]. Не было выявлено разницы в ТКИМ у лиц с НАЖБП и без НАЖБП, однако у лиц НАЖБП с МС толщина КИМ выше, чем без МС. Была отмечена также более высокая жесткость сосудистой стенки при наличии НАЖБП. В нашем исследовании начальные проявления атеросклероза оценивали также по ТКИМ. Выраженность атеросклеротического поражения ОСА мы оценивали согласно рекомендациям ВНОК (2004, 2012гг.) по степени утолщения

сосудистой стенки. Значения ТКИМ $> 0,9$ мм и $\leq 1,5$ мм расценивались как нестенозирующий атеросклероз. О наличии бляшки свидетельствовали показатели ТКИМ $> 1,5$ мм или локальное увеличение толщины на $0,5$ мм или на 50% по сравнению со значением ТКИМ в прилежащих участках сонной артерии. Было выявлено, что у пациентов с ИР+НАЖБП нестенозирующее атеросклеротическое поражение ОСА выявлялось чаще всего – в $28,2\%$ случаев, бляшка лишь в $1,8\%$ случаев. В группе с изолированной НАЖБП нестенозирующее атеросклеротическое поражение ОСА было диагностировано у $21,4\%$ пациентов, при этом утолщение стенки $> 1,5$ мм (бляшка) выявлялось чаще – у $5,4\%$ пациентов. Было показано также, что при наличии клиничко-лабораторной формы стеатоза распространенность атеросклеротического поражения ОСА составила $22,5\%$, у пациентов со стеатогепатитом в $2,4$ раза больше – у $53,5\%$ пациентов. При этом среди пациентов с НАСГ умеренной степени выраженности распространенность является наибольшей – $57,7\%$. Таким образом, НАЖБП в сочетании с ИР несет в себе повышенный риск атеросклероза, в том числе и субклинического, что проявляется в большей выраженности ТКИМ.

Доказана взаимосвязь НАЖБП и высокого риска ССЗ. Своеобразный кардиологический плеiotропизм НАЖБП продемонстрирован в научных работах, результаты которых говорят о том, что у пациентов с НАЖБП наряду с большей распространенностью «традиционных» факторов риска развития ССЗ (ожирение, СД, МС и др.) встречаются «новые» или «замещающие» факторы риска, такие как увеличение толщины перикардального жира, эндотелиальная дисфункция, СРБ, факторы риска, объединенные Фремингемской шкалой (пол, возраст, АГ, гиперлипидемия, курение) [207]. По современным представлениям данные факторы риска ассоциированы с риском развития ССЗ не меньше, а в некоторых случаях даже больше, чем «традиционные». НАЖБП служит предиктором ССЗ независимо от других факторов риска. По данным О. М. Драпкиной с соавторов (2011) риск ССЗ при НАЖБП выше в $4,12$ раз в сравнении с

лицами без НАЖБП, причем у женщин с НАЖБП риск сердечно-сосудистых осложнений выше, чем у мужчин – в 7,32 раза против 3,56 раза. Состояние сердечно-сосудистой системы оценивалось по изменению геометрической модели сердца и по формированию диастолической дисфункции. Для этого оценивались структурно-геометрические показатели левого желудочка и проводился расчет индексов, отражающих процесс ремоделирования сердца. Было показано, что у пациентов с ИР с большей вероятностью можно ожидать изменение сферичности ЛЖ, а у пациентов с НАЖБП – формирования гипертрофических типов перестройки геометрии левых отделов сердца. Полученные данные свидетельствуют о том, что ремоделирование левых камер сердца у пациентов с нарушенной чувствительностью к инсулину встречается достоверно чаще, чем у пациентов с сохраненной инсулиновой чувствительностью. При этом достоверно у пациентов с ИР без поражения печени чаще формируются концентрические варианты ремоделирования, в то время как у пациентов без ИР, но с признаками НАЖБП чаще наблюдаются неконцентрические варианты. При сочетании ИР и жирового гепатоза в нашем исследовании чаще формировались гипертрофические формы геометрии ЛЖ как с концентрическим вариантом, так и с эксцентрическим. Можно предположить, что имеющиеся различия в частоте формирования гипертрофических типов ремоделирования у пациентов с ИР и НАЖБП прежде всего обусловлены увеличением активности прессорных влияний на артериальное русло, следствием которого является рост общего периферического сопротивления, увеличение постнагрузки и формирование преимущественно концентрического варианта гипертрофии ЛЖ.

Признаки ДД значительно чаще встречались у пациентов с ИР (1 и 2 группы) по сравнению с пациентами без ИР, при этом наибольшее количество пациентов с нарушенной диастолической функцией наблюдалось во 2 группе у пациентов, имеющих сочетание ИР и НАЖБП (71,5%). Среди

различных типов ДД преобладал I тип, характеризующийся замедлением расслабления ЛЖ с сохраненным конечно-диастолическим давлением.

В настоящее время не вызывает сомнений тесная связь НАЖБП с МС и его компонентами. При наличии НАЖБП усугубляются нарушения липидного и углеводного обмена, формируются атерогенные типы дислипидемий, повышается риск развития атеросклероза, растет частота развития у больных АГ [180; 197; 243]. Исследования последних лет демонстрируют формирование гепатокардиальных связей у пациентов с жировым гепатозом в виде структурно-функциональных изменений сердца. Показано, что при наличии НАЖБП у пациентов возникает ранняя левожелудочковая ДД [146; 203], изменяются размеры камер сердца, толщина МЖП [155; 166]. Кроме того, у пациентов со стеатогепатитом значительно чаще обнаруживаются изменения гемодинамики в виде сужения просвета аорты, обусловленного атеросклерозом, а также изменения митрального и аортального клапанов атеросклеротической природы по сравнению с пациентами без поражения печени. По данным литературы у пациентов с НАЖБП повышается риск сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, аритмии, инсульт, внезапная коронарная смерть, острой сердечной недостаточности). Однако по-прежнему остаются неясными конкретные пути и механизмы взаимовлияния структурно-функционального состояния печени и сердца при наличии метаболических расстройств.

В нашем исследовании мы проанализировали возможные механизмы, лежащие в основе изменений сердечной мышцы у пациентов с жировым гепатозом. Поскольку в основе развития НАЖБП лежит нарушенная чувствительность тканей к инсулину, в группу исследования мы включили пациентов с двумя основными характеристиками – клинические и лабораторно-инструментальные проявления НАЖБП и признаки ИР, диагностированные по индексу НОМА-IR. Можно полагать, что при наличии системной ИР метаболические процессы нарушаются не только в печеночных клетках, но и в клетках сердечной мышцы, изменяется скорость

утилизации глюкозы, трансмембранного ее переноса в кардиомиоциты. В результате формирования метаболической дисфункции возникают изменения геометрических параметров сердца, формируются различные типы ремоделирования ЛЖ. Изучение перфузии и метаболизма глюкозы в миокарде представляет собой важный механизм в понимании патофизиологических основ структурно-функциональных изменений сердца, его ремоделирования у пациентов с НАЖБП и ИР. С помощью ПЭТ-КТ с ^{18}F -ФДГ была показана диффузная гетерогенность перфузии меченой глюкозы у всех пациентов этой группы, снижение захвата глюкозы кардиомиоцитами в 66,7% случаев, а также парадоксальное ее накопление в 22,2%. Дефекты перфузии наблюдались в 37,5% случаев. Однако они не образовывали секторов, соответствующих бассейну определенной артерии. Возможно, что эти дефекты соответствуют зонам фиброза или жировых включений и наблюдаются, вероятней всего, благодаря изменениям, происходящим в микроциркуляторном русле. При этом значение имеет не столько стенозирующий атеросклероз коронарных артерий, сколько патология интрамуральных микрососудов – артериол, капилляров, венул и артериоло-венулярных анастомозов, обеспечивающих кровенаполнение, межсосудистый обмен и тканевый гомеостаз сердечной мышцы [140; 183; 194; 200]. По данным литературы у пациентов с МС изолированные патологические изменения отмечаются в 30-50% случаев (по данным биопсии миокарда) [10; 109]. Предполагается, что в основе патогенеза нарушений коронарной микроциркуляции лежат как обратимые процессы (дисфункция эндотелия, нарушения реологических параметров крови, диастолическая дисфункция, дисбаланс вегетативной нервной системы), так и необратимые изменения (ремоделирование сосудистой стенки, несоответствие количества капилляров массе сердца, например, при его гипертрофии) [76; 212]. Перфузионные нарушения миокарда при ИР могут быть связаны и с эндотелиальной дисфункцией сосудистого русла, а именно – со снижением продукции эндогенного вазодилататора – окиси азота,

вырабатываемой эндотелием [5; 25; 215; 256]. Таким образом, в развитии метаболической дисфункции миокарда важную роль играет комплекс механизмов, патогенетически связанных с ИР, метаболическими нарушениями и патологическими изменениями в печени. По результатам настоящего исследования мы можем сделать вывод, что у пациентов с НАЖБП и ИР изменяются структурно-функциональные параметры сердца, формируются прогностически неблагоприятные типы ремоделирования ЛЖ в виде гипертрофических вариантов (эксцентрическая концентрическая гипертрофия ЛЖ). В основе формирующихся гепатокардиальных связей лежит нарушенная чувствительность кардиомиоцитов к инсулину, нарушение метаболизма глюкозы, обуславливающие развитие метаболической миокардиальной дисфункции миокарда (Рисунок 45).

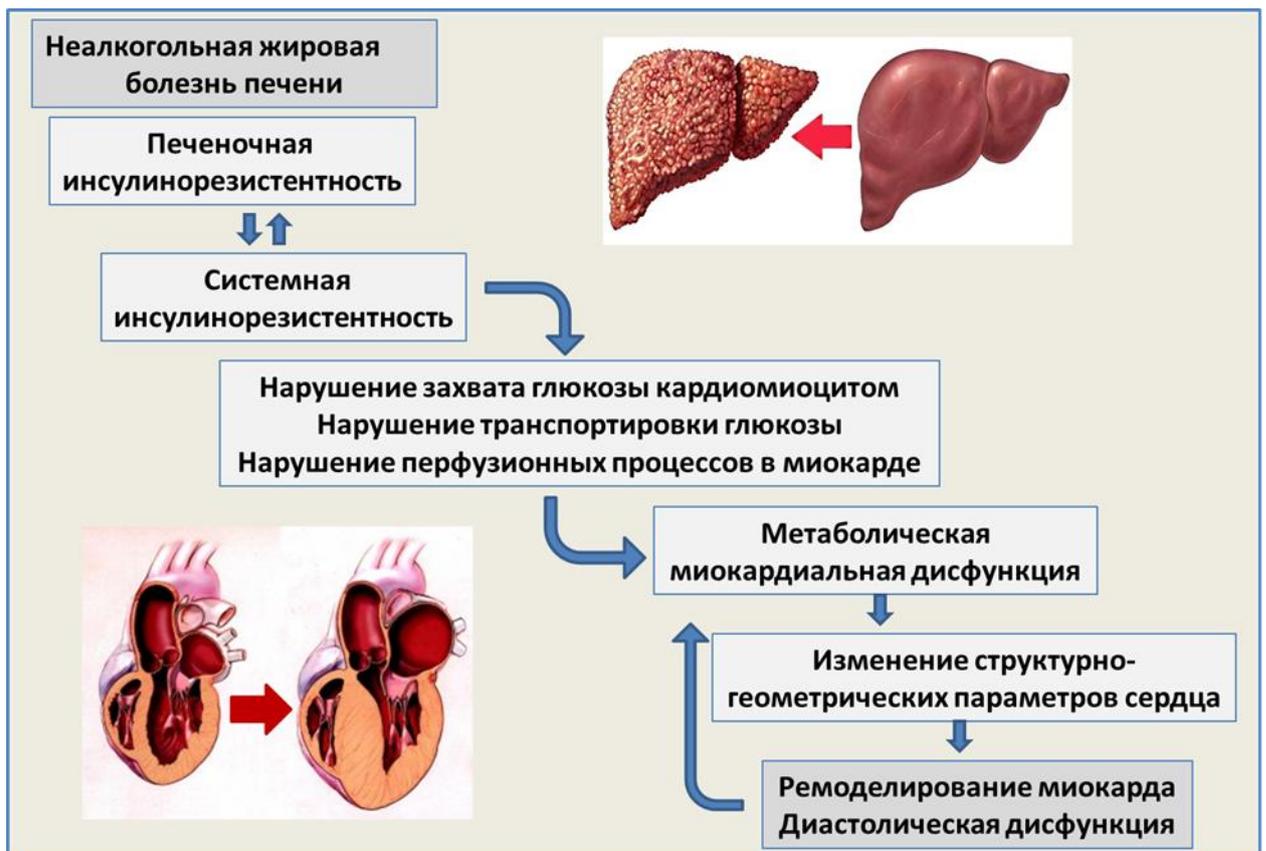


Рисунок 45 – Формирование гепатокардиальных связей у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью

В настоящее время сложно оценить причинно-следственные связи гепатокардиальных ассоциаций, однако не вызывает сомнений, что НАЖБП является предуктором нарушений функции сердца в результате ухудшения обмена глюкозы в кардиомиоцитах. Для понимания клинической важности выявления перфузионно-метаболических изменений миокарда, их прогностического значения необходимы дальнейшие проспективные исследования.

Пациенты, обследованные на первом этапе (2009-2010 гг.), были приглашены через пять лет (2014-2015 гг.) для динамического наблюдения, проведения контрольного лабораторного и инструментального обследования. Был проведен анализ клинических исходов и прогрессирования метаболических факторов риска. Клинические исходы оценивались по развитию в течение 5 лет заболеваний и состояний, патогенетически связанных с ИР и НАЖБП: СД 2-го типа, АГ, различные формы ИБС, атерогенная дислипидемия, проявления атеросклероза, морбидное ожирение. Были проанализированы как отдельно выявленные нозологические формы, так и их коморбидность.

По эпидемиологическим данным риск развития СД 2-го типа увеличивается примерно в 5 раз у пациентов с НАЖБП, хотя это зависит от исследуемой популяции, длительности наблюдения и метода, используемого для диагностики НАЖБП [242]. В свою очередь, диабет тоже увеличивает риск развития этого хронического заболевания печени. Согласно результатам масштабного 10-летнего исследования с участием 173 643 больных с СД 2-го типа и 650 620 пациентов без нарушений углеводного обмена выявлено двукратное увеличение риска НАЖБП в группе пациентов с диабетом по сравнению с группой пациентов без него [193]. На 1 этапе нашего исследования одним из критериев исключения был СД 2-го типа. Через 5 лет наблюдения было выявлено 26/627 случаев СД 2-го типа (9 мужчин и 17 женщин), что составило 4,1% в общей группе. Из 26 пациентов с диабетом 24 человека имели ИР: достоверно чаще СД 2-го типа был диагностирован

среди пациентов с ИР+НАЖБП – в 9,0% случаев, а также у пациентов с изолированной ИР – в 4,6% случаев.

В нашем наблюдении среди 627 человек, которые на момент включения в исследование не имели АГ, требующей медикаментозной коррекции, в течение 5 лет у 92 пациентов была диагностирована АГ (по критериям ВНОК) и назначена гипотензивная терапия (в различных стандартных сочетаниях), что составило 14,7% случаев в общей группе. Отсутствие достоверного различия между группами сравнения и группой контроля дает основание считать, что развитие АГ не ассоциировано с принадлежностью пациентов ни к одной из исследуемых групп.

Диагноз ИБС, подтвержденный результатами стандартных алгоритмов обследований и заключением кардиолога, в течение 5 лет в исследуемой группе был установлен в 12,3%. В нашем исследовании было выявлено три формы ИБС: стенокардия различных функциональных классов (n=26), безболевая ишемия миокарда (n=3), нарушения сердечного ритма (n=48). Мы анализировали отдельно случаи заболевания стенокардией и безболевого ишемией миокарда (n=29) и с НСР (n=48). По сравнению с группой контроля достоверно чаще в течение 5 лет стенокардия развивалась у пациентов с ИР+НАЖБП – в 7,2% случаев, в то время как при изолированной НАЖБП стенокардия развивалась в 2,6% случаев, при изолированной ИР – в 4,6% случаев. Во всех группах эта форма ИБС развивалась чаще у мужчин. Нарушения сердечного ритма были представлены как собственно аритмиями, так и нарушениями внутрисердечной проводимости. Среди аритмий встречались наджелудочковые экстрасистолии, желудочковые экстрасистолии и их сочетание. У 7 пациентов сформировалась мерцательная аритмия.

При формировании нарушений ритма и АГ были отмечены некоторые закономерности. Среди пациентов, которые на этапе включения имели измененную геометрию сердца с признаками ремоделирования, в 89,6% случаев были выявлены нарушения ритма, а в 90,2% случаев

диагностирована АГ. Было отмечено, что АГ чаще формируется при гипертрофических типах ремоделирования, характерных для ИР+НАЖБП. В тоже время различные виды нарушений ритма развиваются чаще при концентрических типах, более типичных для пациентов с ИР. У пациентов с АГ и у пациентов с НСР чаще всего отмечена была КГЛЖ.

В нашем исследовании наиболее прогностически неблагоприятным типом ремоделирования в нашем исследовании была КГЛЖ, на фоне которой в 48,9% случаев формируется АГ и в 41,7% – нарушения сердечного ритма.

В течение 5 лет различные виды атерогенной дислипидемии, требующие медикаментозного лечения были выявлены у 9,3% пациентов. Наибольшее количество пациентов с дислипидемией отмечено в группе с изолированной НАЖБП – 17,5%, среди пациентов с ИР+НАЖБП дислипидемия была выявлена у 10,2%, в группе пациентов с изолированной ИР – у 5,6%. Таким образом, среди пациентов с НАЖБП формировались наиболее неблагоприятные атерогенные типы дислипидемий, требующие назначения медикаментозной коррекции.

На этапе включения в исследование критерием невключения было ожирение II и III стадии по ВОЗ. Через 5 лет наблюдения развитие морбидного ожирения было отмечено у 4 пациентов (0,6%) исследуемой группы. Эти пациенты имели коморбидные проявления в виде СД 2 типа, ИБС, АГ 3 стадии и признаки дислипидемии. Следует отметить, что в общей группе на втором этапе вновь выявленных пациентов с ИМТ 35 – 39 кг/м² (II стадия ожирения по ВОЗ) стало 17 человек (2,7%): в группе с изолированной ИР 2,6% (5/196), в группе ИР+НАЖБП 4,8% (8/167), в группе с изолированной НАЖБП 2,6% (3/114), в группе контроля 0,6% (1/150) пациентов.

Через 5 лет наблюдения были проанализированы коморбидные состояния, развившиеся у пациентов изучаемых групп. В нашем исследовании не встречались пациенты, у которых в течение 5 лет было диагностировано отдельно взятое одно заболевание, как правило,

встречались сочетания нозологических форм с метаболическими факторами риска. Наиболее неблагоприятной группой по частоте развития коморбидных состояний и по количеству компонентов коморбидности является сочетание ИР+НАЖБП. Пациенты с изолированной НАЖБП по сравнению с ИР+НАЖБП имеют более благоприятный прогноз формирования коморбидности в течение 5 лет.

Через 5 лет наблюдения проведена оценка состояния печени в нашей группе наблюдения. У пациентов с НАЖБП появились признаки ИР (по индексу НОМА-IR) в 16,7% случаев, а у пациентов с ИР в 25,0% случаев через 5 лет сформировалась НАЖБП, а. В контрольной группе через 5 лет признаки НАЖБП были выявлены у 4,6%, а ИР (по индексу НОМА-IR) сформировалась у 6,0% человек. При расчете шансов возникновения НАЖБП и ИР по сравнению с группой контроля было показано, что шансы формирования НАЖБП у пациентов с ИР в 2,2 раза выше, чем формирование ИР у пациентов с НАЖБП в течение 5 лет.

При оценке прогрессирования стеатогепатита в течение 5 лет наблюдения в нашей группе среди пациентов с ИР+НАЖБП достоверно выше стали средние показатели АЛТ, появилась тенденция к увеличению встречаемости клинико-лабораторной формы стеатогепатита, а также достоверно чаще стала встречаться умеренно выраженная активность НАСГ.

Всем пациентам с НАЖБП были даны рекомендации изменению образа жизни и по лекарственной терапии. Изменение образа жизни предполагало рекомендации по питанию и по повышению физической активности. Рекомендации по питанию были даны врачом-диетологом и включали в себя различные варианты меню со снижением калорийности до 1300-1500 калорий в сутки. Программа по физическим нагрузкам предусматривала 2-3 еженедельные тренировки по 30-60 минут каждая на протяжении 6 месяцев. Эффективность указанных мероприятий оценивали по снижению массы тела не менее чем на 5% от исходной в течение 6 месяцев.

В качестве стандартной лекарственной терапии пациентам с изолированной НАСГ (без ИР) была рекомендована терапия витамином Е в суточной дозе 400 МЕ, пациентам с ИР+НАСГ был рекомендован прием метформина в дозе 850 мг 2 раза в сутки и витамина Е в дозе 400 МЕ в сутки на протяжении 6 месяцев. Эффективность указанных лечебных подходов оценивалась в группах через 6 месяцев. Проводилась оценка антропометрических данных (масса тела, ОТ, ИМТ) и биохимических показателей крови по углеводному обмену (глюкоза и инсулин натощак и через 2 часа), липидному обмену (ОХ, ТГ, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП), функциональным пробам печени (АЛТ, АСТ, ГГТП).

Наилучшую динамику продемонстрировали пациенты, которые получали и медикаментозную терапию и следовали рекомендациям по изменению образа жизни. В этой группе достоверно улучшились показатели массы тела и ОТ. Отмечено достоверное снижение уровней глюкозы и инсулина натощак, а также уровня глюкозы через 2 часа. Достоверно улучшились показатели липидного обмена. Только в этой группе достоверно снижались не только аминотрансферазы.

Таким образом, наблюдение за пациентами показало, что изменение образа жизни (уменьшение калорийности питания и регулярные физические нагрузки) по эффективности сопоставимо с проведением лекарственной терапии как у пациентов с ИР+НАЖБП, получавших метформин и витамин Е, так и у пациентов с изолированной НАЖБП, получавших терапию витамином Е. Комплексный лечебный подход с проведением патогенетической медикаментозной терапии и изменением образа жизни демонстрирует наилучшие результаты по антропометрическим данным, показателям углеводного и липидного обмена.

ВЫВОДЫ

1. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в изучаемой популяции пациентов амбулаторно-поликлинического звена составляет 24,9%, распространенность инсулинорезистентности – 30,9%, а их сочетание регистрируется у 16,4% пациентов. Данные свидетельствуют о высокой распространенности данных состояний при их бессимптомном течении.

2. Предложенный Метаболический индекс дает качественную и количественную оценку состояния инсулинорезистентности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, демонстрируя 75,7%-ую чувствительность и 89,1%-ую специфичность. Индекс рассчитывается с использованием рутинных лабораторных показателей, не является дорогостоящим, что при его высокой информативности позволяет использовать разработанный индекс на этапе скрининга для исключения ранних метаболических изменений и на качественно новом научно-практическом уровне выделить группу, требующую дополнительного обследования.

3. Сочетание неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности характеризуется более выраженным повреждением печени (стеатогепатит встречается в 2 раза чаще, чем при изолированной неалкогольной жировой болезни печени), сопровождается формированием ранних нарушений углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе – в 27,0%, нарушенная гликемия натощак – в 24,5%), развитием неблагоприятных атерогенных типов дислипидемий (тип IIb – в 31,0%, тип IIa – в 29,2%) и более выраженным (в 30,1% случаев) атеросклеротическим поражением брахицефальных артерий.

4. Инсулинорезистентность утяжеляет течение неалкогольной жировой болезни печени и обуславливает необходимость ее рассмотрения в контексте метаболического синдрома и взаимосвязи с метаболическими

факторами риска. Формирование метаболического синдрома по критериям IDF (2005г.) наблюдается у 44,8% пациентов с сочетанием неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности, то время как у пациентов с изолированной неалкогольной жировой болезнью печени без инсулинорезистентности только в 25,6% случаев. При сочетании этих состояний значительно чаще встречаются как отдельные компоненты метаболического синдрома, так и их фенотипические комбинации.

5. Гепатокардиальные связи, наблюдаемые у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в условиях инсулинорезистентности, заключаются в изменении сферичности полостей сердца, формировании ремоделирования миокарда с развитием гипертрофических форм геометрии левого желудочка как с концентрическим вариантом (18,1%), так и с эксцентрическим (23,0%), а также в возникновении диастолической дисфункции, что является прогностически неблагоприятными факторами и реализуется в формировании через 5 лет артериальной гипертензии (в 48,9% случаев) и нарушений сердечного ритма (в 41,7% случаев).

6. В основе формирующихся гепатокардиальных связей лежит метаболическая миокардиальная дисфункция. При наличии системной инсулинорезистентности метаболические процессы нарушаются не только в печеночных клетках, но и в клетках сердечной мышцы, изменяется перфузия и скорость утилизации глюкозы, ее трансмембранный перенос в кардиомиоциты, нарушаются обменные процессы, приводящие к структурно-функциональным нарушениям миокарда. Неалкогольная жировая болезнь печени становится преддуктором нарушений функции сердца в результате ухудшения обмена глюкозы в кардиомиоцитах. Использование метода позитронно-эмиссионной компьютерной томографии дает ключ к пониманию метаболических особенностей миокарда, позволяет оценивать его жизнеспособность и структурно-функциональные изменения на ранних доклинических стадиях возникновения патологического процесса.

7. Сочетание неалкогольной жировой болезни печени и инсулинорезистентности обуславливает неблагоприятный пятилетний прогноз по развитию клинических исходов, коморбидных состояний и прогрессированию метаболических нарушений. Кроме того, через 5 лет наблюдения возникновение неалкогольной жировой болезни печени зарегистрировано у пациентов с инсулинорезистентностью в 25,0% случаев в то время как у пациентов с гепатозом признаки инсулинорезистентности формируются в 16,7% случаев.

8. Высокий риск развития неалкогольной жировой болезни печени в популяции имеют пациенты с инсулинорезистентностью и абдоминальным ожирением, при этом максимальный шанс имеют пациенты с инсулинорезистентностью – в 8,07 раза выше по сравнению с группой контроля. Пациенты с абдоминальным ожирением демонстрируют меньшие значения риска развития стеатоза – в 6,24 раза по сравнению с группой контроля.

9. Изменение образа жизни по эффективности сопоставимо с проведением патогенетической лекарственной терапии у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и инсулинорезистентностью, получавших комбинацию метформина и витамина Е, и у пациентов с изолированным стеатогепатитом, получавших терапию только витамином Е. Комплексный лечебный подход с проведением патогенетической медикаментозной терапии и изменением образа жизни демонстрирует наилучшие результаты по антропометрическим данным, показателям углеводного и липидного обменов.

10. Алгоритм обследования, диагностики и диспансерного наблюдения с учетом клинико-патогенетических особенностей повреждения печени при инсулинорезистентности, обеспечивает выбор адекватных и своевременных лечебно-профилактических мероприятий, эффективность которых оценивается по динамике клинических, лабораторных и инструментальных методов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1) Высокая распространенность, клиническая и медико-социальная значимость неалкогольной жировой болезни печени обуславливают необходимость ее активного выявления на ранних этапах с использованием предложенных нами алгоритмов, включающих расчетные математические индексы, что позволит осуществить своевременные диагностические и лечебно-профилактические мероприятия.

2) При выявлении признаков неалкогольной жировой болезни печени пациенту необходимо проводить скрининг инсулинорезистентности с помощью разработанного Метаболического индекса, являющегося простым, доступным и высокоинформативным способом диагностики ранних метаболических нарушений, что позволит выделить группу пациентов, требующих дополнительного обследования.

3) Принимая во внимание высокий риск развития кардиоваскулярной патологии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, ассоциированной с инсулинорезистентностью, пациентам с выявленным стеатозом или стеатогепатитом следует проводить скрининг на наличие заболевания сердечно-сосудистой системы. И наоборот, пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями необходимо дополнительное обследование для определения у них жировой болезни печени и инсулинорезистентности, которые отягощают течение кардиоваскулярной патологии. Подобный «перекрестный» скрининг позволит эффективно осуществлять комплекс мероприятий первичной и вторичной профилактики формирования и прогрессирования кардиометаболических заболеваний.

4) В связи с формированием у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью субклинической метаболической миокардиальной дисфункции следует обращать внимание на развитие у них прогностически неблагоприятных типов ремоделирования

левого желудочка и нарушение диастолической функции с целью проведения необходимых диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

5) Всем пациентам с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью рекомендован комплексный лечебный подход с обязательными рекомендациями по изменению образа жизни, а также проведением патогенетической медикаментозной терапии, что в комплексе демонстрирует наилучшие результаты динамики клинических данных, показателей углеводного и липидного обменов и функциональных проб печени и позволяет осуществлять эффективные лечебно-профилактические мероприятия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андреев, Д. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение с позиций доказательной медицины / Д. Н. Андреев, Д. Т. Дичева, Е. Н. Кузнецова, И. В. Маев // Лечащий врач. – 2017. – № 2. – С. 45–52.
2. Андреев, Д. Н. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: обзор Европейских рекомендаций 2016 года / Д. Н. Андреев, И. В. Маев, Д. Т. Дичева, Е. И. Кузнецова // Consilium Medicum. – 2017. – № 8. – С. 8–13.
3. Ардатская, М. Д. Оценка состояния микробиоценоза кишечника у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии жирового гепатоза / М. Д. Ардатская, Г. В. Гарушьян, Р. П. Мойсак // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2017. – № 1. – С. 64–65.
4. Бабак, О. Я. Влияние генетического полиморфизма на формирование неалкогольной жировой болезни печени / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова, И. В. Шуть, Е. Г. Куринная, К. А. Сытник // Гастроэнтерология. – 2013. – Т.47. – № 1. – С. 54–59.
5. Бадейникова, К. К. Определение ранних маркеров атеросклероза у мужчин с различным уровнем риска развития сердечно-сосудистых осложнений // К. К. Бадейникова, А. П. Мазаев, З. А. Тогузова, М. Н. Мамедов, Р. Т. Дидигова / Кардиология. – 2014. – № 6. – С. 35–39.
6. Бакулин, И. Г. Новый неинвазивный метод оценки стеатоза при хронических заболеваниях печени / И. Г. Бакулин, Ю. Г. Сандлер, В. А. Кейян, Д. Л. Ротин // Терапевтический архив. – 2016. – № 88 (2). – С. 49–57.
7. Бакулин, И. Г. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности / И. Г. Бакулин, Ю. Г. Сандлер, Е. В. Винницкая, В. А. Кейян, С. В. Родионова, Д. Л. Ротин // Терапевтический архив. – 2017. – № 2 (89). – С. 59–65.

8. Бацков, С. С. Болезни печени в практике врача-терапевта амбулаторно-поликлинического звена / С. С. Бацков. – СПб. : ООО «СЛП». – 1999. – 120с.
9. Блинов, Д. В. Фармако-эпидемиологическая оценка гепатотропной терапии в условиях реальной клинической практики / Д. В. Блинов, У. В. Зимовина, Т. И. Ушакова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2015. – № 1. – С. 31–38.
10. Бокерия, О. Л. Использование новых технологий оценки функции миокарда в клинической практике / О. Л. Бокерия, И. И. Аверина // Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 1. – С. 52–56.
11. Бокова, Т. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром у детей: клинко-патогенетические взаимосвязи / Т. А. Бокова // Лечащий врач. – 2014. – № 5. – С. 64–68.
12. Буеверова, Е. Л. Нарушения липидного обмена у больных с метаболическим синдромом / Е. Л. Буеверова, О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин // Российские медицинские вести. – 2014. – Т. 19. – № 2. – С. 23–32.
13. Бузиашвили, Ю. И., Бузиашвили В. Ю. Возможности современных методик визуализации при ишемической болезни сердца / Кардиосоматика. – 2014. – № 3 (4). – С. 20–26.
14. Бутрова, Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения: пособие для врачей / Л. И. Буторова // М. : Форте принт. – 2012. – 52 с.
15. Величко, В.И. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени с позиции кардиоваскулярного риска в практике семейного врача / В. И. Величко, Л. И. Колотвина, А. М. Гурьев, А. А. Колотвин // Медицина транспорта Украины. – 2014. – № 1 (49). – С. 79–82.
16. Власенко, А. В. Особенности холеретической функции печени у больных сахарным диабетом, неалкогольной жировой болезнью печени и с

их сочетанием / А. В. Власенко // Украинский терапевтический журнал. – 2013. – № 2 (37). – С. 42–46.

17. Вовк, Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени: от научных достижений к клиническим алгоритмам / Е. И. Вовк // Медицинский совет. – 2013. – № 10. – С. 46–53.

18. Галеева, З. М. Неалкогольная жировая болезнь печени и атерогенная дислипидемия. Какие проблемы возникают у кардиолога? / З. М. Галеева, И. А. Гималетдинова, Н. Б. Амиров // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7. – № 1. – С. 55–59.

19. Голованова, Е. В. Пищевые волокна в коррекции дислипидемии при неалкогольной жировой болезни печени: пособие для врачей / Е. В. Голованова. – М. : Прима принт. – 2015 – 53 с.

20. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации V пересмотр. – Москва, 2012 г.

21. Драпкина, О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром / О. М. Драпкина // Справочник поликлинического врача. – 2008. – № 3. – С. 71–74.

22. Драпкина, О. М. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени / О. М. Драпкина, Т. А. Деева, Н. П. Волкова, В. Т. Ивашкин // Терапевтический архив. – 2014. – № 86 (10). – С. 116–123.

23. Драпкина, О. М. Урсодезоксихолевая кислота: терапевтическая ниша в практике интерниста / О. М. Драпкина, Е. Л. Буеверова // Терапевтический архив. – 2015. – № 4. – С. 84–89.

24. Драпкина, О. М. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREG 01903) / О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24. – № 4. – С. 32–38.

25. Драпкина, О. М. Оценка ремоделирования сердечно-сосудистой системы и толщины эпикардального жира у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом / О. М. Драпкина, Е. В. Зятенкова / Терапевтический Архив. – 2016. – Т. 88. – № 2. – С. 64–70.
26. Драпкина, О. М. Континуум неалкогольной жировой болезни печени: от стеатоза печени до сердечно-сосудистого риска // О. М. Драпкина, О. Н. Корнеева / Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2016. – Т. 12. – № 4. – С. 424–429.
27. Драпкина, О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы / О. М. Драпкина, А. А. Яфарова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13 (5). – С. 645–650.
28. Ефремов, Л. И. Чревоугодие, ожирение и метаболический синдром в контексте «семи смертных грехов» / Л. И. Ефремов, Л. Б. Лазебник, Ю. В. Конев // Эксперим. клин. гастроэнтер. – 2013. – № 4. – С. 56–61.
29. Звенигородская, Л. А. Мишени метаболического тандема: неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа / Л. А. Звенигородская, А. М. Мкртумян, М. В. Шинкин, Т. В. Нилова, А. В. Петраков // Медицинский совет. – 2017. – № 20. – С. 20–25.
30. Звягинцева, Т. Д. Липотоксический стресс и провоспалительные цитокины как факторы развития неалкогольного стеатогепатита / Т. Д. Звягинцева, С. В. Глущенко // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – № 18 (189). – С. 46–49.
31. Ивашкин, В. Т. Липотоксичность и другие метаболические нарушения при ожирении / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 1. – С. 4–13.
32. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению

- печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов, И. Н. Тихонов, Е. Н. Широкова, А. О. Буеверов, О. М. Драпкина, Ю. О. Шульпекова, В. В. Цуканов, С. Н. Маммаев, И. В. Маев, Л. К. Пальгова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – № 2. – С. 24–42.
33. Ивашкин, В. Т. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования Direg 2 / В. Т. Ивашкин, О. М. Драпкина, И. В. Маев и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2015. – Т. XXV. – № 6. – С. 31–41.
34. Ивашкин, В. Т. Хронический панкреатит, стеатоз поджелудочной железы и стеатопанкреатит / В. Т. Ивашкин, О. С. Шифрин, И. А. Соколина // М. : Литтера. – 2014. – 231 с.
35. Канорский С. Г. Обзор международных клинических исследований в области кардиологии за 2016 год / Канорский С. Г., Мамедов М. Н. // Кардиология. – 2017. – № 3. – С. 85–89.
36. Киношенко, Е. И. Комплексный подход к терапии инфаркта миокарда, сочетанного с неалкогольной жировой болезнью печени / Е. И. Киношенко, В. В. Никонов, И. Е. Белая, В. И. Коломиец // Медицина неотложных состояний. – 2017. – № 1 (80). – С. 47–60.
37. Комова, А. Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе / А. Т. Комова, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24, № 5. – С. 36–41.
38. Корнеева, О. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом / О. Н. Корнеева, О. М. Драпкина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 17. – С. 63–65.
39. Кривошеев, А. Б. Клинические и метаболические особенности неалкогольной жировой болезни печени у мужчин и женщин /

- А. Б. Кривошеев, А. Д. Куимов, П. А. Богорянова, М. А. Кондратова, Л. Я. Куприянова, К. В. Попов, Т. А. Тугулева // Терапевтический архив. – 2017. – № 2 (89). – С. 45–51.
40. Курбатова, И. В. Особенности некротически-воспалительного процесса при разных формах неалкогольной жировой болезни печени / И. В. Курбатова, О. П. Дуданова // Терапевтический архив. – 2017. – № 2 (89). – С. 52–58.
41. Клярицкая, И. Л. Эластометрия в диагностике заболеваний печени / И. Л. Клярицкая, Е. О. Шелихова, Ю. А. Мошко, Е. В. Семенихина, В. В. Кривой, Т. А. Цапьяк // Крымский терапевтический журнал. – 2017. - № 2. – С. 28–35.
42. Лазебник, Л. Б. Биопсия печени: показания, противопоказания, методика проведения / Л. Б. Лазебник. – Методические рекомендации Департамента здравоохранения г. Москвы. – М. : Анахарсис. – 2004. – 16 с.
43. Лазебник, Л. Б. Клиническое значение пункционной биопсии печени / Л. Б. Лазебник, Л. Ю. Ильченко, С. Г. Хомерики // Гепатология. – 2003. – № 6. – С. 42–48.
44. Лазебник, Л. Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская // М. : Анахарсис. – 2009. – 184 с.
45. Лазебник, Л. Б. Роль метаболитов кишечной микрофлоры в диагностике неалкогольной жировой болезни печени / Л. Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская, Т. В. Нилова, Е. А. Черкашова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 11. – С. 124–133.
46. Лазебник, Л. Б. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации НОГР / Л. Б. Лазебник, В. Г. Радченко, Е. В. Голованова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 7. – С. 85–96.
47. Лазебник, Л. Б. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) /

Л. Б. Лазебник, В. Г. Радченко, Е. В. Голованова // Терапия. – 2017. – № 3 (13). – С. 6–23.

48. Леонова, Н. В., Сопоставление кардиометаболических рисков, ассоциированных с ожирением, у пациентов сахарным диабетом типов 1 и 2 / Н. В. Леонова, Г. А. Чумакова, А. В. Цирикова // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 4. – С. 47–53.

49. Маев, И. В. Неалкогольная жировая болезнь печени: пособие для врачей / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Д. Т. Дичева, Е. И. Кузнецова // М. : Прима Принт. – 2017. – 64 с.

50. Маев, И. В. Неалкогольная жировая болезнь печени: механизмы развития, клинические формы и медикаментозная коррекция / И. В. Маев, Д. Н. Андреев // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2012. – № 2. – С. 36–39.

51. Маев, И. В. Расстройства пищевого поведения в свете клинических рекомендаций по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени / И. В. Маев, Н. В. Гегель, Д. Т. Дичева, Е. М. Миронова, Д. Н. Андреев, А. Н. Казюлин, К. О. Кудряшова // Consilium medicum. – 2016. – № 8. – С. 59–63.

52. Маев, И. В. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени / И. В. Маев, Е. И. Кузнецова, Д. Н. Андреев, Д. Т. Дичева / Consilium Medicum. – 2015. – № 17 (8). – С. 20–27.

53. Маев, И. В. Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, С. В. Морозов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – № 1. – С. 37–51.

54. Маев, И. В. Эффективность и переносимость урсодезоксихолиевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой у больных неалкогольным стеатогепатитом / И. В. Маева, Ю. А. Кучерявый,

С. В. Морозов // Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатологии. – 2012. – № 2. – С. 3–12.

55. Маевская, М. В. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / М. В. Маевская // Российское общество по изучению печени. Методические рекомендации для врачей под редакцией академика РАН, профессора В. Т. Ивашкина. – М. : РОПИП. – 2015. – 32 с.

56. Маевская, М. В. Редкие формы неалкогольной жировой болезни печени: наследственный дефицит лизосомной кислой липазы / М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин, М. С. Жаркова, Т. П. Некрасова, Г. И. Аюшева, Р. В. Масленников // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 3. – С. 41–51.

57. Маевская, М. В. Антиоксиданты в лечении хронических диффузных заболеваний печени (результаты наблюдательной программы «МАХАР») / М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин, В. Д. Луньков, С. П. Крыжановский, И. Ю. Пирогова, Ч. С. Павлов, М. С. Жаркова, А. Г. Бениашвили, М. А. Морозова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, №5. – С. 77–97.

58. Маевская, М. В. Печень и питание. Оптимальная диета при неалкогольной жировой болезни печени / М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 5. – С. 105–116.

59. Маевская, М. В. Еда как образ жизни / М. В. Маевская, Р. М. Маевский // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 5. – С. 104–115.

60. Маевская, М. В. Возможности коррекции дислипидемии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / М. В. Маевская, М. А. Морозова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 4. – С. 55–61.

61. Маевская, М. В. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени / М. В. Маевская, М. А. Морозова, В. Т. Ивашкин // Российский

журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т. 21, №1. – С. 4–10.

62. Мишина, Е. Е. Неалкогольная жировая болезнь печени: причина или следствие инсулинорезистентности? / Е. Е. Мишина, А. Ю. Майоров, П. О. Богомолов П. О. // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – № 5. – С. 335–343.

63. Мамедов, М. Н. Метаболический синдром: Практические аспекты диагностики и лечения в амбулаторных условиях (пособие для врачей) / М. Н. Мамедов // М. : Д-р Редди'с. – 2005. – 28 с.

64. Мамедов, М. Н. Метаболический синдром в России: распространенность, клинические особенности и лечение / М. Н. Мамедов // М. : Известия Управления делами Президента Российской Федерации. – 2011. – 160 с.

65. Мамедов, М. Н. Новые алгоритмы лечения дислипидемии: сравнительный анализ новых американских и европейских рекомендаций // М. Н. Мамедов, М. Н. Ковригина, З. А. Тогузова / Кардиология. – 2015. – Т. 55, № 1. – С. 77–81.

66. Мамедов, М. Н. Оценка взаимосвязи риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета / М. Н. Мамедов, М. Н. Корнеева, О. Ш. Ойроткинова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – № 2. – С. 98–105.

67. Масленников, Р. В. Неалкогольная жировая болезнь печени, желчные кислоты и кишечная микробиота / Р. В. Масленников, Ю. В. Евсютина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 4. – С. 84–90.

68. Метаболический синдром / Под ред. чл.-корр. РАМН Г. Е. Ройтберга // М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.

69. Минушкин, О. Н. Неалкогольный стеатоз печени, диагностика, лечебные подходы / О.Н. Минушкин // Лечащий врач. – 2012. – № 2. – С.45–49.

70. Минушкин, О. Н. Лечение жировой болезни печени различной этиологии: современные рекомендации / О.Н. Минушкин, Л. В. Масловский // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – Т. 41, № 4. – С. 38–46.
71. Митьков, В. В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В. В. Митьков. – М. : Видар. – 1996. – Т. 1-2. – 335 с.
72. Никифоров, В. С. Методы сердечно-сосудистой визуализации в диагностике ишемической болезни сердца / В. С. Никифоров // Consilium medicum. – 2017. – № 1. – С. 18–24.
73. Павлов, Ч. С. К вопросу о клиническом применении неинвазивной диагностики фиброза печени при хроническом гепатите В / Ч. С. Павлов, Е. А. Кузнецова, М. Ч. Семенистая, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 2. – С.19–23.
74. Пальгова, Л. К. Группы риска по развитию неалкогольной жировой болезни печени: кому и как проводить скрининг / Л. К. Пальгова // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2017. – №16. – С. 26–32.
75. Пальгова, Л. К. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в Северо-Западном регионе России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования DIREG 2) / Л. К. Пальгова, А. Ю. Барановский, Т. И. Ушакова, А. С. Юркина, Д. В. Блинов // Вестник СПбГУ. Медицина. – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 118–135.
76. Пармон, Е. В. Оценка состояния метаболизма и перфузии миокарда при некоронарогенных желудочковых нарушениях ритма / Е. В. Пармон, Д. В. Рыжкова // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, №3. – с. 189–200.
77. Подымова, С. Д. Современный взгляд на патогенез и проблему лечения неалкогольной жировой болезни печени / С. Д. Подымова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – №5. – С. 74–82.
78. Полунина, Т. Е. Жировая инфильтрация печени / Т. Е. Полунина // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2014. – №3. – С. 32–40.

79. Полунина, Т. Е. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение / Т. Е. Полунина, И. Е. Маев // *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* – 2012. – №1. – С. 35–40.
80. Полунина, Т. Е. Неалкогольный стеатоз печени в практике интерниста / Т. Е. Полунина, И. В. Маев // *Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии.* – 2009. – № 1. – С. 14–19.
81. Полухина, А. В. Неалкогольная жировая болезнь печени у коморбидных пациентов: опыт терапии с использованием Тиотриазолина / А. В. Полухина, Е. В. Винницкая, Д. С. Бордин, Ю. Г. Сандлер // *Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология.* – 2018. – №32. – С. 20–24.
82. Рекомендации по количественной оценке, структуры и функции сердца / Под ред. Ю. А. Васюка. // *Российский кардиологический журнал, Приложение 4.* – 2012. – № 3 (95). – С. 1–27.
83. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013 // *Российский кардиологический журнал.* – 2014. – № 1 (105). С. 7–94.
84. Ройтберг, Г. Е. Роль метаболического синдрома и его компонентов в патогенезе и прогрессировании неалкогольного стеатогепатита / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун, Н. В. Кондратова, Т. И. Ушакова // *Гепатология.* – 2005. – № 5. – С.30–36.
85. Ройтберг, Г. Е. Метаболический синдром / Г. Е. Ройтберг и др. - М.: МЕДпресс-информ, 2007. - 224 с.
86. Ройтберг, Г. Е. Неалкогольная жировая болезнь печени как фактор риска атеросклероза / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун, О. Е. Платонова, Т. И. Ушакова // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2010. – №7. – С.20–24.
87. Ройтберг, Г.Е. Интегральный подход к диагностике метаболического синдрома в клинической практике / Ройтберг Г.Е., Ушакова Т.И., Шархун О.О., Дорош Ж.В. // *Кардиология.* 2012. Т. 52. № 10. С. 45–50.

88. Ройтберг, Г. Е. Неинвазивные методы в диагностике стеатоза и фиброза при неалкогольной жировой болезни печени / Г. Е. Ройтберг, Л.Б. Лазебник, Л. А. Звенигородская, О. О. Шархун // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология. – 2013. – №7. – С. 3–9.
89. Ройтберг, Г. Е. Новый метод скрининговой диагностики инсулинорезистентности / Г. Е. Ройтберг, Ж. В. Дорош, О. О. Шархун // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 158, № 9. – С. 389–392.
90. Ройтберг, Г. Е. Новый метаболический индекс в диагностике инсулинорезистентности у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун, Ж. В. Дорош // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 12 (112). – С. 13–19.
91. Ройтберг, Г.Е. Диагностические возможности мониторинга фиброза печени при неалкогольной жировой болезни печени / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 2 (102). – С. 64–65.
92. Ройтберг, Г. Е. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике / Г. Е. Ройтберг, Ж. В. Дорош, О. О. Шархун, Т. И. Ушакова, Е. А. Трубино // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10, № 3. – С. 264–274.
93. Ройтберг, Г. Е. Влияние инсулинорезистентности на формирование и прогрессирование компонентов метаболического синдрома (итоги пятилетнего исследования) / Г. Е. Ройтберг, Ж. В. Дорош, О. О. Шархун // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 132–138.
94. Ройтберг, Г. Е. Оценка факторов риска неалкогольной жировой болезнью печени / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун // Лечащий врач. – 2017. – № 1. – С. 58–63.

95. Ройтберг, Г. Е. Возможности эластометрии и биохимических маркеров в диагностике фиброза печени / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун // Медицинский альманах. – 2017. – № 1 (46). – С. 65–68.
96. Ройтберг, Г.Е. Особенности прогрессирования поражения печени при инсулинорезистентности / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун // Медицина. – 2017. – Т. 5, № 1 (17). – С. 99–107.
97. Ройтберг, Г. Е. Основные формы и клинико-лабораторные варианты неалкогольной жировой болезни печени / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун, О. Е. Платонова // Russian Journal of Rehabilitation Medicine. – 2017. – № 3. – С. 28–33.
98. Ройтберг, Г. Е. Ведение пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в практике врача первичного звена / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун // Справочник врача общей практики. – 2018. – № 5. – С. 44–49.
99. Ройтберг, Г. Е. Клинические исходы у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и инсулинорезистентностью через 5 лет наблюдения / Г. Е. Ройтберг, О. О. Шархун // Справочник врача общей практики. – 2018. – № 5. – С. 57–63.
100. Руководство по внутренней медицине / Г. П. Арутюнов, А. И. Мартынов, А. А. Спасский // М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 800 с.
101. Рюаткина, Л. А. Ожирение и инсулинорезистентность у детей и подростков / Л. А. Рюаткина, М. А. Коваренко / Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ. – 2007. – 51 с.
102. Сас, Е. И. Характеристика пациентов, получающих лечение эссенциальными фосфолипидами в условиях реальной клинической практики / Е. И. Сас, Д. В. Блинов, У. В. Зимовина // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2015. – №1. – С. 9–17.
103. Селиверстов, П. В. Роль митохондриальной цитопатии при стеатозе у больных неалкогольной жировой болезнью печени / П. В. Селиверстов, В. Г. Радченко // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2017. – №16. – С. 16–22.

104. Селиверстов, П. В. Неалкогольная жировая болезнь печени: от теории к практике // Архивъ внутренней медицины. – 2015. – № 1. – С. 19–26.
105. Старостина, Е. Г. К вопросу о сердечно-сосудистой эффективности и безопасности метформина / Е. Г. Старостина // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2015. – №3. – С. 38–47.
106. Степанов, Ю. М. Стеатоз печени и стеатогепатит – неизбежность смешанного генеза // Гастроэнтерология. – 2014. – № 4 (54). – С. 136–142.
107. Сучкова, Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинические и лабораторно-инструментальные особенности функции печени и желчевыводящих путей, эффективность комбинированной терапии: дис. ... докт. мед. наук / Е. В. Сучкова. – Иж., 2017. – 200 с.
108. Трухан, Д. И. Роль врача общей практики в диагностике и лечении неалкогольной жировой болезни печени / Д. И. Трухан, Л. В. Тарасова, И. А. Викторова // Справочник врача общей практики. – 2013. – № 3. – С. 58–68.
109. Усов, В. Ю. Архангельский В.А. Федоренко Е.В. Оценка жизнеспособности поврежденного миокарда у кардиохирургических больных: сравнение возможностей магнитно-резонансной и эмиссионной томографии / В. Ю. Усов, В. А. Архангельский, Е. В. Федоренко // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2014. – № 3. – С. 124–132.
110. Фадеенко, Г. Д. Коморбидная патология, влияющая на сердечно-сосудистый риск у постинфарктных больных / Г. Д. Фадеенко, В. А. Чернышов // Украинский терапевтический журнал. – 2014. – № 2 (41). – С. 10–20.
111. Хомерики, С. Г. Клиническое значение прижизненного морфологического исследования печени / С. Г. Хомерики, Г. Н. Якимчук, Е. В. Голованова // Терапевтический архив. – 2011. – № 4. – С. 30–36.

112. Хорошнина, Л. П. Жировое перерождение печени и ишемическая болезнь сердца. Гериатрические аспекты / Под ред. Л. П. Хорошиной. – М. : ООО «Концепт Дизайн», 2014. – 346с.
113. Хурса, Р. В. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечение и возможности объективной оценки его эффективности в амбулаторной практике / Р. В. Хурса, И. Л. Месникова, Е. В. Яковлева // Медицинские новости. – 2014. – № 5 (236). – С. 51–57.
114. Цуканов, В. В. Пациент с НАЖБП: алгоритм диагностики и лечения / В. В. Цуканов, О. С. Амельчугова, А. В. Васютин, Ю. Л. Тонких // Фарматека. – 2013. – № 18. – С. 102–105.
115. Черкашина, Е. А. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение / Е. А. Черкашина, Л. В. Петренко, А. Ю. Евстигнеева // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2014. – № 1. – С. 35–47.
116. Черняк, А. Я. Влияние акарбозы на постпрандиальный «дисметаболизм»: результаты открытого рандомизированного исследования / А. Я. Черняк, И. М. Петров, И. В. Медведева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – Т. 9 (3). – С. 217–226.
117. Чеснокова, Л. В. Функция эндотелия и содержание адипокинов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / Л. В. Чеснокова, И. М. Петров, И. В. Медведева // Клинические перспективы клинической гастроэнтерологии, гепатологии. – 2014. – № 6. – С. 35–41.
118. Чеснокова, Л. В. Содержание провоспалительных цитокинов в зависимости от стадии фиброза у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени / Л. В. Чеснокова, И. М. Петров, И. А. Трошина, И. В. Медведева // Клиническая медицина. – 2013. – № 12 (91). – С. 34–38.
119. Шархун, О. О. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство факторов риска и патогенетических механизмов / В сборнике: Вопросы формирования здорового образа жизни сборник научных трудов по материалам международной научно-

практической конференции. Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента департамента здравоохранения г.Москвы. – 2018. – С. 24–25.

120. Шархун, О. О. Основные стратегии ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью и инсулинорезистентностью // В сборнике: Актуальные вопросы медицинской практики. Сборник научных трудов. – Москва, 2018. – С. 3–8.

121. Шархун, О. О. Неалкогольная жировая болезнь печени как диагноз исключения, трудности диагностики в клинической практике // В сборнике: Актуальные вопросы медицинской практики. Сборник научных трудов. – Москва, 2018. – С. 62–66.

122. Широкова, Е. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярный риск (обзор литературы) / Е. Н. Широкова // Фарматека. – 2017. – № 2. – С. 24–29.

123. Шифрин, О. С. Метаболический синдром и поражения поджелудочной железы / О. С. Шифрин, И. А. Соколина, А. Е. Леонович, М. А. Ашитко, Т. Л. Лемина, А. В. Королев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. 23. – № 2. – С. 17–22.

124. Щекина, М. И. Метаболический синдром - пандемия XXI века. Чем мы можем помочь пациенту / М. И. Щекина // Медицинский совет. – 2013. – № 5 (2). – С. 38–45.

125. Щекина, М. И. Роль гепатопротекторов в терапии пациентов с метаболическим синдромом / М. И. Щекина, М. С. Панчук // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2013. – № 1. – С. 65–68.

126. Яковенко, Э. П. Фиброз печени: механизмы развития и вопросы терапии / Э. П. Яковенко, А. Н. Иванов, А. С. Прянишникова, А. В. Яковенко, Н. А. Агафонова // Фарматека. – 2011. – № 12. – С. 16–22.

127. Abenavoli, L. Role Of Adipokines And Cytokines In Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / L. Abenavoli, V. Peta // Rev. Recent Clin. Trials. – 2014. – V. 9(3)/ – P. 134–40.

128. Abenavoli, L. Metabolic aspects of adult patients with nonalcoholic fatty liver disease / L. Abenavoli, N. Milic, L. Di Renzo, T. Preveden, M. Medic-Stojanoska, A. De Lorenzo // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – V. 22. – P. 7006–7016.
129. Ahmed, A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes / A. Ahmed, R. J. Wong, S. A. Harrison // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – V.13 (12). P. 2062–70.
130. Ahmed, A. High prevalence of hepatic fibrosis in the setting of coexisting diabetes and hepatic steatosis: A case for selective screening in the general population? / A. Ahmed, B. Ryan, M. D. Perumpail, A. Stephen, S. A. Harrison // *Hepatology.* – 2016. – № 63 (1). – P. 20–22.
131. Alexander, M. Real world data reveal a diagnostic gap in non-alcoholic fatty liver disease / M. Alexander, A. K. Loomis, J. Fairburb-Beech, J. Van der Lei, T. Duarte-Salles, D. Prieto-Alhambra, D. Ansell, A. Pasqua, F. Lapi, P. Rijnbeek, M. Mosseveld, P. Egger, S. Kendrick, D. M. Waterworth, N. Sattar, W. Alazawi // *BMC Med.* – 2018. V.16. – P.130–137.
132. Almeda-Valdes, P. Common features of the metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease / P. Almeda-Valdes, N. Aguilar-Olivos, M. Uribe, N. Méndez-Sánchez // *Rev. Recent Clin. Trials.* — 2014. – V. 9. – P. 148–158.
133. Alswat, K. Nonalcoholic fatty liver disease burden - Saudi Arabia and United Arab Emirates / K. Alswat, A. A. Aljumah, F. M. Sanai, F. Abaalkhail, M. Alghamdi, W. K. Al Hamoudi, A. Al Khathlan, H. Al Quraishi, A. Al Rifai, M. Al Zaabi // *Saudi J. Gastroenterol.* – 2018. – V. 24 (4). – P. 211–219.
134. Angulo, P. Simple noninvasive systems predict long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo, E. Bugianesi, E. S. Bjornsson, P. Charatcharoenwitthaya, P. R. Mills, F. Barrera, S. Haflidadottir, C.P. Day, J. George // *Gastroenterology.* – 2013. – V. 145 (4). – P. 782–9.
135. Angulo, P. Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. / P. Angulo,

- D.E. Kleiner, S. Dam-Larsen, L. A. Adams, E. S. Bjornsson, P. Charatcharoenwittaya, P. R. Mills, J. C. Keach, H. D. Lafferty, A. Stahler // *Gastroenterology*. – 2015. – V. 149 (2). P. 389–97.
136. Amato, M.C. Visceral adiposity index: a reliable indicator of visceral fat function associated with cardiometabolic risk / M. C. Amato, C. Giordano, M. Galia // *Diabetes Care*. – V. 33. № 4. – P. 920–922.
137. Armstrong, M. J. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. / M. J. Armstrong, P. Gaunt, G. P. Aithal, D. Barton, D. Hull, R. Parker, J. M. Hazlehurst, K. Guo, G. Abouda, M. A. Aldersley // *Lancet*. – 2016. – V. 387. – P. 679–690.
138. Assy, N. Fatty infiltration of liver in hyperlipidemic patients. / N. Assy, K. Kaita, D. Mymin, C. Levy, B. Rosser, G. Minuk // *Dig. Dis. Sci.* – 2000. – V. 45. – P. 1929–1934.
139. Augustin, S. Non-alcoholic fatty liver disease: A poorly known pandemic / S. Augustin, I. Graupera, J. Caballeria // *Med. Clin. (Barc)*. – 2017. – V. 149 (12). – P. 542–548.
140. Ballestri, S. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with nonalcoholic fatty liver disease / S. Ballestri, A. Lonardo, S. Bonapace // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – V. 20. – P. 1724–45.
141. Bedogni, G. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. / G. Bedogni, S. Bellentani, L. Miglioli // *BMC Gastroenterol.* – 2006. – V. 6. – P. 33–38.
142. Blachier, M. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data / M. Blachier, H. Leleu, M. PeckRadozavljevic, D. C. Valva, F. Roudot Thoraval // *J. Hepatol.* – 2013. – № 58. – P. 593–608.
143. Blais, P. Nonalcoholic fatty liver disease is underrecognized in the primary care setting. / P. Blais, N. Husain, J. R. Kramer, M. Kowalkowski, H. El-Serag, F. Kanwal // *Am. J. Gastroenterol.* – 2015. – V. 110 (1). – P. 10–14.

144. Benda, L. Über das histologische Bild der Leberdystrophie und seine Beeinflussung durch agonale und postmortale Vorgänge / L. Benda, E. Rissel, H. Thaler // *Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin.* – 1957. – V. 330 (6). – P. 594–607.
145. Bhatia, L. Improvement in non-alcoholic fatty liver disease severity is associated with a reduction in carotid intima-media thickness progression / L. Bhatia, E. Scorletti, N. Curzen, G. F. Clough, P. C. Calder, C. D. Byrne // *Atherosclerosis.* – 2016. – V. 246. – P. 13–20.
146. Bonapace, S. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes / S. Bonapace // *Diabetes Care.* – 2012. – № 35 (2). – P. 389–95.
147. Browning, J. D. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity / J. D. Browning, L. S. Szczepaniak, R. Dobbins, P. Nuremberg // *Hepatology.* – 2004. – V. 40. – P. 1387–95.
148. Buzzetti, E. Noninvasive Assessment of Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease / E. Buzzetti, R. Lombardi, L. De Luca, E. A. Tsochatzis // *Int. J. Endocrinol.* – 2015. – V. 19. – P. 123–134.
149. Buzzetti, E. The multiple-hit pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) / E. Buzzetti, M. Pinzani, E. A. Tsochatzis // *Metabolism.* – 2016. – V. 65 (8). – P. 1038–48.
150. Carey, E. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? / E. Carey, W. D. Carey // *Cleve. Clin. J. Med.* – 2010. – V. 77 (8). – P. 519–27.
151. Castera, L. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C / L. Castera, J. Vergniol, J. Foucher // *Gastroenterology.* – 2005. – №128. – P. 343–350.
152. Chalasani, N. Who should be screened for NASH? / N. Chalasani // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2013. – Vol. 1281. – P.106–22.

153. Chalasani, N. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases / N. Chalasani, H. L. Bonkovsky, R. Fontana, W. Lee, A. Stolz, J. Talwalkar // *Hepatology*. – 2018. – V. 67 (1). – P. 328–57.
154. Cobbina, E. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) – pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters / E. Cobbina, F. Akhlaghi // *Drug Metab. Rev.* – 2017. – V. 49. – № 2. – P. 197–211.
155. Cuthbertson, D. J. External validation of the fatty liver index and lipid accumulation product indices, using ¹H-magnetic resonance spectroscopy, to identify hepatic steatosis in healthy controls and obese, insulin-resistant individuals / D. J. Cuthbertson, M. O. Weickert, D. Lythgoe, V. S. Sprung, R. Dobson, F. Shoajee-Moradie, M. Umpleby, A. F. Pfeiffer, E. L. Thomas, J. D. Bell, H. Jones, G. J. Kemp // *Eur. J. Endocrinol.* – 2014. – V. 171 (5). – P. 561–9.
156. Day, C. P. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis / C. P. Day, Q. M. Anstee, G. Targher // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 10. – P. 330–44.
157. Del Chierico, F. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated meta-omics-based approach / F. Del Chierico, V. Nobili, P. Vernocchi, A. Russo, C. Stefanis, D. Gnani, C. Furlanello, A. Zandonà, P. Paci, G. Capuani // *Hepatology*. – 2017. – V. 65. – P. 451–464.
158. Devereux, R. B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man / R. B. Devereux, N. Reichek // *Circulation*. – 1977. – № 55. – P. 613–618.
159. Drapkina, O.M. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Russian Federation: the open, multicenter, prospective study, DIREG I / O. M. Drapkina, Y. Evsyutina, V. Ivashkin // *Am. J. Clin. Med. Res.* – 2015. – №3(2). – P. 31–36.
160. European Association for the Study of the Liver (EASL). European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the

- management of non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* – 2016. – V. 64 (6). – P. 1388–1402.
161. Ekstedt, M. Fibrosis Stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD After Up to 33 Years of Follow-Up / M. Ekstedt, H. Hagstrom, P. Nasr, M. Fredrikson, S. Kechagias, R. Hulcrantz // *Hepatology.* – 2015. – №61 (5). – P. 1547–1554.
162. Ekstedt, M. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes / M. Ekstedt, L. E. Franzen, U. L. Mathiesen // *Hepatology.* – 2006. – V. 44. – P. 865–873.
163. Fargion, S. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: state-of-the-art / S. Fargion, M. Porzio, A. L. Fracanzani // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – V. 20 (37). – P. 13306–24.
164. Fotbolcu, H. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease./ H. Fotbolcu, E. Zorlu // *World J Gastroenterol.* – 2016. – V. 22 (16). – P. 4079-90.
165. Frerichs, F. T. Uber den Diabetes / F. T. Frerichs // Berlin. 1884
166. Ganau, A. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Devereux, M. J. Roman // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1992. – № 19 (1). – P. 1550–1558.
167. Grandone, A. TM6SF2 Glu167Lys polymorphism is associated with low levels of LDL-cholesterol and increased liver injury in obese children / A. Grandone, D. Cozzolino, P. Marzuillo, G. Cirillo, A. di Sessa, L. Ruggiero, M. R. di Palma, L. Perrone, E. Miraglia del Giudice // *Pediatr. Obes.* – 2016. – V. 11. – P. 115–119.
168. Jager, J. Liver innate immune cells and insulin resistance: The multiple facets of Kupffer cells / J. Jager, M. Aparicio-Vergara, M. Aouadi // *J. Intern. Med.* – 2016. – V. 280. – P. 209–220.
169. Janczyk, W. Omega-3 Fatty acids therapy in children with nonalcoholic Fatty liver disease: a randomized controlled trial / W. Janczyk, D. Lebensztejn,

- A. Wierzbicka-Rucinska, A. Mazur, J. Neuhoff-Murawska, P. Matusik // *Journal of Pediatrics*. – 2015. – V. 166 (6). – P. 1358–1363.
170. Jelenik, T. Mechanisms of insulin resistance in primary and secondary non-alcoholic fatty liver. / T. Jelenik, K. Kaul, G. Séquaris, U. Flögel, E. Phielix, J. Kotzka, B. Knebel // *Diabetes*. – 2017. – V. 66. – P. 2241–2253.
171. Jenks, S. J. Hepatic steatosis and non-alcoholic fatty liver disease are not associated with decline in renal function in people with Type 2 diabetes / S. J. Jenks, B. R. Conway, T. J. Hor, R. M. Williamson, S. Mclachlan, C. Robertson // *Diabetic Medicine*. – 2014. – V. 31 (9). – P. 1039–1046.
172. Johnson, N. A. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss / N. A. Johnson, T. Sachinwalla, D. W. Walton // *Hepatology*. – 2009. – V. 50. – P. 1105–1112.
173. Hagström, H. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: A long-term follow-up study / H. Hagström, P. Nasr, M. Ekstedt, U. Hammar, P. Stal, R. Hulcrantz // *Hepatol. Commun.* – 2018. – V. 2 (1). – P. 48–57.
174. Hayashi, T. Noninvasive Assessment of Advanced Fibrosis Based on Hepatic Volume in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease / T. Hayashi, S. Saitoh, K. Fukuzawa, Y. Tsuji, J. Takahashi, Y. Kawamura, N. Akuta // *Gut Liver*. – 2017. – V. 11 (5). – P. 674–683.
175. Hossain, N. Comprehensive Updated Review of Pharmaceutical and Nonpharmaceutical Treatment for NAFLD / N. Hossain, P. Kanwar, S. R. Mohanty // *Gastroenterology research and practice*. – 2016; 2016: 7109270.
176. Icura, Y. Transitions of histopathologic criteria for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease during the last three decades / Y. Icura // *Wld. J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 12. – №6. – P. 894–900.
177. Katsiki, N. Is Nonalcoholic Fatty Liver Disease Indeed the Hepatic Manifestation of Metabolic Syndrome? / N. Katsiki, P. Perez-Martinez, P. Anagnostis, D. P. Mikhailidis, A. Karagiannis // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2018. – V. 16(3). – P. 219–227.

178. Keating, S. E. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / S. E. Keating, D. A. Hackett, J. George, N. A. Johnson // *J. Hepatol.* – 2012. – V. 57. – P.157–166.
179. Kleiner, D. E. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research / D. E. Kleiner, E. M. Brunt // *Semin. Liver Dis.* – 2012. – V. 32 (1). – P. 3–13.
180. Kim, B. J. The association between nonalcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and arterial stiffness in nondiabetic, nonhypertensive individuals. / B. J. Kim, N. H. Kim, B. S. Kim, J. H. Kang // *Cardiology.* – 2012. – V.123. – P. 54–61.
181. Kim, D. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Metabolic Syndrome / D. Kim, A. Touros, W. R. Kim // *Clinic Liver Dis.* – 2018. – V. 22 (1). – P. 133–140.
182. Kim, N.H. Clinical and metabolic factors associated with development and regression of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese subjects / N. H. Kim, J. H. Kim, Y. J. Kim, H. J. Yoo, H. Y. Kim, J. A. Seo // *Liver International.* – 2014. – V. 34 (4). – P. 604–611.
183. Kim, N. H. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population. / N. H. Kim, J. Park, S. H. Kim // *Heart.* – 2014. – V. 100. – P. 938–43.
184. Koplay, M. Importance of imaging and recent developments in diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease / M. Koplay, M. Sivri, H. Erdogan, A. Nayman // *World J Hepatol.* – 2015. – V. 7 (5). – P. 769–776.
185. Kwok, R. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments / R. Kwok, Y. K. Tse, G. L. Wong, Y. Ha, A. U. Lee, M. C. Ngu, H. L. Chan, V. W. Wong // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2014. – V. 39. – P. 254–269.
186. La Bresque, D.K. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis / D.K. La

- Bresque, Z. Abbaz, F. Anania, P. Faenchi // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2014. – V. 48 (6). – P. 467–473.
187. La Brecque, D. R. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic steatohepatitis / D. R. LaBrecque, Z. Abbas, F. Anania // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2014. – V.48, № 6. – P. 467–473.
188. Lazebnik, L. B. Nonalcoholic fatty liver disease: clinical features, diagnosis, treatment. Recommendations for physicians. Approved by the Congress of the Scientific Society of Gastroenterologists of Russia / L. B. Lazebnik, V. G. Radchenko, E. V. Golovanova, L. A. Zvenigorodskaya, Yu. V. Konev, P. V. Seliverstov, S. I. Sitkin // *Eksperimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya.* – 2017. – V. 138 (2). – P. 22–37.
189. Lazo, M. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey / M. Lazo, R. Hernaez, M. S. Eberhardt // *Am. J Epidemiol.* – 2013. – №178. – P. 38–43.
190. Lee, D. S. Gamma glutamyl-transferase and metabolic syndrome, cardiovascular disease, and mortality risk: the Framingham Heart Study / D. S. Lee, J. C. Evans, S. J. Robins // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – V. 27. – P. 127–133.
191. Lee, T. H. Prediction of advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: An enhanced model of BARD score / T. H. Lee, S. H. Han, J. D. Yang, D. Kim, M. Ahmed // *Gut and Liver.* – 2013. – V. 7 (3). – P. 323–328.
192. Lee, Y. J. The relationship between arterial stiffness and nonalcoholic fatty liver disease / Y. J. Lee, J. Y. Shim, B. S. Moon // *Dig. Dis. Sci.* – 2012. – V. 57. – P. 196–203.
193. Leite, N. C. Prevalence and associated factors of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus / N. C. Leite, G. F. Salles, A. Araujo // *Liver Int.* – 2009. – V 29. – P. 113–119.
194. Lonardo, A. Cardiovascular and systemic risk in nonalcoholic fatty liver disease – atherosclerosis as a major player in the natural course of NAFLD/

- A. Lonardo, S. Sookoian, M. Chonchol, P. Loria, G. Targher // *Curr. Pharm. Des.* – 2013. – V.19 (29). – P. 5177–5192.
195. Lonardo, A. Nonalcoholic fatty liver disease: Evolving paradigms / A. Lonardo, F. Nascimbeni, M. Maurantonio, A. Marrazzo, L. Rinaldi, L. E. Adinolfi // *World J. Gastroenterol.* – 2017. – V. 23 (36). – P. 6571–6592.
196. Loomba, R. The global NAFLD epidemic / R. Loomba, A. J. Sanyal / *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – №10. – P. 686–690.
197. López-Suárez, A. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with blood pressure in hypertensive and nonhypertensive individuals from the general population with normal levels of alanine aminotransferase / A. López-Suárez, J. M. R. Guerrero, J. Elvira-González, M. Beltrán-Robles, F. Cañas-Hormigo, A. Bascuñana-Quirell // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2011. – V. 23 (11). – P. 1011–1017.
198. Ludwig, J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease / J. Ludwig, T. R. Viggiano, D. B. McGill, B. J. Oh // *Mayo Clin. Proc.* – 1980. – V. 55. – P. 434–438.
199. Luukkonen, P. K. Hepatic ceramides dissociate steatosis and insulin resistance in patients with non-alcoholic fatty liver disease / P. K. Luukkonen, Y. Zhou, S. Sädevirta, M. Leivonen, J. Arola, M. Orešič, T. Hyötyläinen, H. Yki-Järvinen // *J. Hepatol.* – 2016. – V. 64. – P.1167–1175.
200. Ma, J. Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors / J. Ma, S. J. Hwang, A. Pedley, J. M. Massaro, U. Hoffmann, R. T. Chung // *J. Hepatol.* – 2017. – V. 66. – P. 390–397.
201. Machado, M. V. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis / M. V. Machado, A. M. Diehl // *Gastroenterology.* – 2016. – V. 150. – P. 1769-1777.
202. Machado, M. V. Gut microbiota and nonalcoholic fatty liver disease / M. V. Machado, H. Cortez-Pinto // *Ann. Hepatol.* – 2012. – V. 11. – P. 440-449.
203. Mantovani, A. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with ventricular arrhythmias in patients with type 2 diabetes referred for clinically indicated 24-

- hour Holter monitoring / A. Mantovani, A. Rigamonti, S. Bonapace // *Diabetes Care*. – 2016. – V. 39. – P. 1416–23.
204. Marzuillo P., Miraglia del Giudice E., Santoro N. Pediatric fatty liver disease: Role of ethnicity and genetics / P. Marzuillo, E. Miraglia del Giudice, N. Santoro // *World J. Gastroenterol.* – 2014/ – V. 20. – P. 7347–7355.
205. Mc Cullough, A. J. The epidemiology and risk factors of NASH / A. J. Mc Cullough // *Hepatology*. – 2013. – V. 58, № 5. – P. 1644–1654.
206. Michelotti, G.A. NAFID, NASH and liver cancer / G. A. Michelotti, M. V. Machado // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – №10. – P. 656–660.
207. Micolasevic, I. Transient elastography (FibroScan) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease – Were do we stand? / I. Micolasevic, L. Orlic, N. Franjic, G. Hauser, D. Stimac, S. Milic // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – V. 22 (32). – P. 7236–7251.
208. Motamed, N. Fatty liver index vs waist circumference for predicting non-alcoholic fatty liver disease / N. Motamed, M. Sohrabi, H. Ajdarkosh, G. Hemmasi, M. Maadi, F. Sima // *World J Gastroenterol.* – 2016. – 22(10). – P. 3023–3030.
209. Nasr, P. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A prospective follow-up study with serial biopsies / P. Nasr, S. Ignatova, S. Kechagias, M. Ekstedt // *Hepatol. Commun.* – 2018. – V. 2. – P.199–210.
210. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review / M. E. Rinella // *JAMA*. – 2015. – V. 313. – P. 2263–2273.
211. Oh, H. Non-alcoholic fatty liver diseases: update on the challenge of diagnosis and treatment / H. Oh, D. W. Jun, W. K. Saeed, M. H. Nguyen // *Clin. Mol. Hepatol.* – 2016. – V. 22 (3). – P. 327–335.
212. Oni, E. T. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? / E. T. Oni, A. S. Agatston, M. J. Blaha, J. Fialkow, R. Cury, A. Sposito, R. Erbel,

- R. Blankstein, T. Feldman, M. H. Al-Mallah // *Atherosclerosis*. – 2013. – V. 230 (2). – P. 258–67.
213. Pacana, T. The cardiovascular link to nonalcoholic disease / T. Pacana // *Clin. Liver Dis.* – 2012. – №16. – P. 599–613.
214. Pallayova, M. Non-alcoholic fatty liver disease in obese adults: clinical aspects and current management strategies / M. Pallayova, S. Taheri // *Clin. Obes.* – 2014. – V. 4 (5). – P. 243–53.
215. Pappachan, J. M. Non-alcoholic fatty liver disease: a diabetologist's perspective / J. M. Pappachan, F. A. Antonio, M. Edavalath, A. Mukherjee // *Endocrine*. – 2014. – V. 45 (3). – P. 344–53.
216. Pavlov, C. S. Systematic review with meta-analysis: Diagnostic accuracy of transient elastography for staging of fibrosis in people with alcoholic liver disease / C. S. Pavlov, G. Casazza, D. Nikolova, E. Tsochatzis, C. Gluud // *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2016. – V. 43, №. 5. – P. 575–585.
217. Perseghin, G. Hypertension and hepatic triglycerides content: a two (multi)-faceted clinical challenge? / G. Perseghin, G. Manzoni, G. Grassi // *Journal of Hypertension*. – 2017. – V. 35 (4). – P. 715–717.
218. Perseghin, G. Abnormal left ventricular energy metabolism in obese men with preserved systolic and diastolic functions is associated with insulin resistance / G. Perseghin, G. Ntali, F. De Cobelli, G. Lattuada, A. Esposito, E. Belloni // *Diabetes Care*, – 2007. – V. 30 (6). – P. 1520–1526.
219. Perumpail, B. J. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. / B. J. Perumpail, M. A. Khan, E. R. Yoo, G. Cholankeril, D. Kim, A. Ahmed // *World J. Gastroenterol.* – 2017. – V. 23 (47). – P. 8263–8276.
220. Petrović, G. Obesity and metabolic syndrome as risk factors for the development of non-alcoholic fatty liver disease as diagnosed by ultrasound. / G. Petrović, G. Bjelaković, D. Benedeto-Stojanov, A. Nagorni, V. Brzački, B. Marković-Živković // *Vojnosanit Pregl.* – 2016. – V. 73 (10). – P. 910–20.

221. Petta, S. Visceral инетреfibrosis index is associated with significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / S. Petta, M.C. Amato, V. Di Marco et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2012. – №35. – P. 238–247.
222. Petta, S. Special Interest Group on Personalised Hepatology of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Special Interest Group on Personalised Hepatology of Italian Association for Study of Liver AISF A «systems medicine» approach to the study of non-alcoholic fatty liver disease / S. Petta, L. Valenti, E. Bugianesi, G. Targher, S. Bellentani, F. Bonino // *Dig. Liver Dis.* – 2016. –V. 48. – P. 333–342.
223. Pastori, D. The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver diseases / D. Pastori // *Dig. and Liv. Dis.* – 2015. – Vol. 47, № 1. – P. 4–11.
224. Povero, D. Feldstein AE. Novel Molecular Mechanisms in the Development of Non-Alcoholic Steatohepatitis / D. Povero, A. E. Feldstein // *Diabetes Metab. J.* – 2016. – V. 40. – P. 1–11.
225. Praveenraj, P. Prevalence and Predictors of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Morbidly Obese South Indian Patients Undergoing Bariatric Surgery / P. Praveenraj, R. M. Gomes, S. Kumar, P. Karthikeyan, A. Shankar, R. Parthasarathi, P. Senthilnathan, S. Rajapandian, C. Palanivelu // *Obes. Surg.* – 2015. – V. 25 (11). – P. 2078–87.
226. Rasool, A. Nonalcoholic fatty liver disease as an independent risk factor for carotid atherosclerosis / A. Rasool, W. Dar, M. Latief, I. Dar, N. Sofi, M. A. Khan // *Brain Circ.* – 2017. – V. 3 (1). – P. 35–40.
227. Rath, M. M. Histological Evaluation of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Its Correlation with Different Noninvasive Scoring Systems with Special Reference to Fibrosis: A Single Center Experience / M.M. Rath, M. K. Panigrahi, K. Pattnaik, P. Bhuyan, S. K. Kar, B. Misra, D. Misra, C. Meher, O. Agrawal, J. Rath // *J. Clin. Exp. Hepatol.* – 2016. – V. 6 (4). – P. 291–296.
228. Ratziu, V. Current efforts and trends in the treatment of NASH / V. Ratziu, Z. Goodman, A. Sanyal // *J. Hepatol.* – 2015. – V. 62. – P. 65–75.

229. Salvi, P. Increased arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: the Cardio-GOOSE study / P. Salvi, R. Ruffini, D. Agnoletti // *J. Hypertens.* – 2010. – V. 28 (8). – P. 1699–1707.
230. Sayiner, M. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World / M. Sayiner, A. Koenig, L. Henry, Z. M. Younossi // *Clin, Liver Dis.* – 2016. – V. 20 (2). – P. 205–14.
231. Sanyal, A.J. Putting non-alcoholic fatty liver disease on the radar for primary care physicians: how well are we doing? / A. J. Sanyal // *BMC Medicine.* – 2018. – V. 16 (1). – P. 148–158.
232. Serra-Planas, E. Low prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 1 diabetes is associated with decreased subclinical cardiovascular disease / E. Serra-Planas, E. Aguilera, L. Castro, R. Rodríguez, I. Salinas, A. Lucas, C. Joaquín, R. Puig, D. Mauricio, M. J. Puig-Domingo // *Diabetes.* – 2017. – V. 9 (12). – P. 1065–1072.
233. Sears, D. D. Fatty liver: Medscape reference (updated Dec 14, 2014) / D. D. Sears, B. S. Anand. – Режим доступа: <http://emedicine.medscape.com/article/175472-overview>.
234. Shashaj, B. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians / B. Shashaj, R. Luciano, B. Contoli, G. S. Morino, M. R. Spreghini, C. Rustico, R. W. Sforza, B. Dallapiccola, M. Manco // *Acta Diabetol.* – 2016. – V. 53 (2). – P. 251–260.
235. Shen, F. Controlled attenuation parameter for non-invasive assessment of hepatic steatosis in Chinese patients / F. Shen, R. D. Zheng, Y. Q. Mi, X. Y. Wang, Q. Pan, G. Y. Chen // *World Journal of Gastroenterology.* – 2014. – V. 20 (16). – P. 4702–4711.
236. Shulman, G. I. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease / G. I. Shulman // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – V. 371. – P. 1131–1141.

237. Singh, S. Fibrosis Progression in Nonalcoholic Fatty Liver vs Nonalcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Paired-Biopsy Studies / S. Singh, A. M. Allen, Z. Wang, L. J. Prokop, M. H. Murad, R. Loomba // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. – 2015. – V. 13 (4). – P. 643–654.
238. Smolka, V. Relation of risk factors between metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents / V. Smolka, J. Jr. Ehrmann, O. Tkachyk, M. Zápalka // *Cas. Lek. Cesk.* – 2014. – V. 153 (2). – P. 91–7.
239. Soderberg, C. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up / C. Soderberg, P. Stal, J. Askling // *Hepatology*. – 2010. – V. 51. – P. 595–602.
240. Sookoian, S. Systematic review with meta-analysis: risk factors for non-alcoholic fatty liver disease suggest a shared altered metabolic and cardiovascular profile between lean and obese patients / S. Sookoian, C. Pirola // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2017. – V. 46 (2). – P. 85–95.
241. Sumida, Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis / Y. Simida // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – V. 20 (2). – P. 475–485.
242. Sung, K. C. Interrelationship between fatty liver and insulin resistance in the development of type 2 diabetes. / K. C. Sung, S. H. Kim // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – V. 96 (4). – P. 1093–1097.
243. Sung, K. C. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension / K. C. Sung, S. H. Wild, C. D. Byrne // *Journal of Hepatology*. – 2014. – V. 60 (5). – P. 1040–1045.
244. Tang, A. Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease / A. Tang, A. Desai, G. Hamilton, T. Wolfson, A. Gamst, J. Lam // *Radiology*. – 2015. – V. 274 (2). – P. 416–425.

245. Targher, G. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in hospitalized patients with type 2 diabetes / G. Targher, A. Mantovani, I. Pichiri // *Clin. Sci.* – 2013. – V. 125 (6). – P. 301–9.
31. Targher, G. Association of nonalcoholic fatty liver disease with QT interval in patients with type 2 diabetes / G. Targher, F. Valbusa, S. Bonapace // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2014. – V. 24. – P. 663–9.
246. Targher, G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis / G. Targher, C. Byrne, A. Lonardo // *J. Hepatol.* – 2016. – V. 65. – P. 589–600.
247. Than, N. N. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease / N. N. Than, P.N. Newsome // *Atherosclerosis.* – 2015. – V. 239. – P.192–202.
248. Thoma, C. High-intensity intermittent exercise therapy reduces liver fat and improves body composition in adults with non-alcoholic fatty liver disease / C. Thoma, K. Hallsworth, K. Hollingsworth, Q. Anstee, R. Taylor, C. Day // *Journal of Hepatology.* – 2013. – V. 58. – P. 550–551.
249. Thoma, C. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: A systematic review / C. Thoma, C. P. Day, M. I. Trenell // *J. Hepatol.* – 2012. – V. 56. – P. 255–266.
250. Tock, L. Long-term effects of metformin and lifestyle modification on nonalcoholic Fatty liver disease obese adolescents / L. Tock, A. R. Damaso, A. de Piano, J. Carnier, P. L. Sanches, H. M. Lederman // *Journal of Obesity.* – 2010. – V. 2010. – P. 5722–5725.
251. Toplak, H. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: guidelines, clinical reality and health economic aspects / H. Toplak, R. Stauber, H. Sourij // *Diabetologia.* – 2016. – V. 59. – P. 1148–1149.
252. Toplak, H. X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet: early response to treatment predicts weight maintenance / H. Toplak, O. Ziegler, U. Keller // *Diabetes Obes. Metab.* – 2005. – V. 7 (6). – P. 699–708.

253. Tsukanov, V. V. Epidemiological features of non-alcoholic fatty liver disease in Novosibirsk (Siberian Federal District): regional data of open multicenter prospective study DIREG 2 / Tsukanov V.V., Yurkina A.S., Ushakova T.A., Blinov D.V. // *Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. – 2016. – V. 9 (2). – P. 17–27.
254. Tucker, M. E. Cardiovascular Burden, Death Rises With Fatty Liver Stage / M. E. Tucker // *European Association for the Study of the Liver (EASL) International Liver Congress*. – Abstract G-12. Presented April 24, 2015
255. Valenti, L. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease / L. Valenti, A. Al-Serri, A. K. Daly, E. Galmozzi, R. Rametta, P. Dongiovanni, V. Nobili, E. Mozzi, G. Roviario, E. Vanni // *Hepatology*. – 2010. – V. 51. – P. 1209–1217.
256. Verdelho Machado, M. Controlled Attenuation Parameter as a Noninvasive Method to Detect and Quantify Hepatic Steatosis in Chronic Liver Disease: What Is the Clinical Relevance? / M. Verdelho Machado // *Port. J. Gastroenterol*. – 2017. – V. 24 (4). – P. 157–160.
257. Vernon, G. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults / G. Vernon, A. Baranova, Z. M. Younossi // *Aliment. Pharmacol. Ther*. – 2011. – V. 34 (3). – P. 274–285.
258. Vilar-Gomez, E. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. / E. Vilar-Gomez, Y. Martinez-Perez, L. Calzadilla-Bertot, A. Torres-Gonzalez, B. Gra-Oramas, L. Gonzalez-Fabian, S. L. Friedman, M. Diago, M. Romero-Gomez // *Gastroenterology*. – 2015. – V. 149 (2). – P. 367–378.
259. Unalp-Arida, A. Noninvasive fatty liver markers predict liver disease mortality in the IS population / A. Unalp-Arida, C. E. Ruhl // *Hepatology*. – 2016. – V. 63. – P. 1170–83.

260. Welsh, J.A. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010 / J.A. Welsh, S. Karpen, M. B. Vos // *J. Pediatrics*. – 2013. – V.162. – №3. – P. 496–500.
261. Westwater, J. O. Liver impairment in the obese / J. O. Westwater, D. Fainer // *Gastroenterology*. – 1958. – P. 34 (4). – P. 686–693.
262. Wieland, A. C. Identifying practice gaps to optimize medical care for patients with nonalcoholic fatty liver disease / A. C. Wieland, M. Quallick, A. Truesdale, P. Mettler, K. M. Bambha // *Digestive Dis. Sci.* – 2013. – V. 58 (10). – P. 2809–16.
263. Wild, S.H. Cardiovascular disease, cancer, and mortality among people with type 2 diabetes and alcoholic or nonalcoholic fatty liver disease hospital admission / S. H. Wild, J. J. Walker, J. R. Morling, D. A. McAllister, H. M. Colhoun, B. Farran // *Diabetes Care*. – 2018. – V. 41. – P. 341–347.
264. Wong, V. W-S. Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study / V. W-S. Wong, G. L-H. Won, A. M-L. Chim, W. C-W. Chu, D. K-W. Yeung, K. C-T. Li // *Annals of Hepatology*. – 2013. – V. 12 (2). – P. 256–262.
265. Wong, V. W-S. Long-term clinical outcomes after fatty liver screening in patients undergoing coronary angiogram: A prospective cohort study / V. W-S. Wong, G. L. Wong, J. C. Yeung, C. Y. Fung, J. K. Chan, Z. H. Chang // *Hepatology*. – 2016. – V. 63. – P. 754–763.
266. Wu, C. H. Quantification of hepatic steatosis: a comparison of the accuracy among multiple magnetic resonance techniques. / C. H. Wu, M. C. Ho, Y. M. Jeng, C. Y. Hsu, P. C. Liang, R. H. Hu // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. – 2014. – V. 29 (4). – P. 807–813.
267. Xu, C. Prevalence and risk factors for the development of nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: The Zhejiang Zhenhai Study / C. Xu, C. Yu, H. Ma, L. Xu, M. Miao, Y. Li // *American Journal of Gastroenterology*. – 2013. – V. 108 (8). – P. 1299–1304.

268. Yamazaki, H. Independent association between improvement of nonalcoholic fatty liver disease and reduced incidence of type 2 diabetes. / H. Yamazaki, T. Tsuboya, K. Tsuji, M. Dohke, H. Maguchi // *Diabetes Care*. – 2015. – V. 38 (9). – P. 1673–1679.
269. Yki-Järvinen, H. Nutritional modulation of non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance / H. Yki-Järvinen // *Nutrients*. – 2015. – V. 7. – P. 9127–9138.
270. Yoneda, M. Noninvasive scoring systems in patients with nonalcoholic fatty liver disease with normal alanine aminotransferase levels / M. Yoneda, K. Imajo, Y. Eguchi, H. Fujii, Y. Sumida, H. Hyogo // *Journal of Gastroenterology*. – 2013. – V. 48 (9). – P. 1051–1060.
271. Younossi, Z. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention / Z. Younossi, Q. M. Anstee, M. Marietti // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2018. – V. 15. – P. 11–20.
272. Younossi, Z.M. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Hepatocellular Carcinoma (HCC) in the United States from 2004-2009 / Z. M. Younossi, M. Otgonsuren, L. Henry, C. Venkatesan, A. Mishra, M. Erario, S. Hunt // *Hepatology*. – 2015. – V. 62 (6). – P. 1723—.
273. Younossi, Z. M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / Z. M. Younossi, A. B. Koenig, D. A. Abdelatif, Y. Fazel, L. Henry, M. Wymer // *Hepatology*. – 2016. – №64 (1). – P. 73–84.
274. Zárata R., el Jaber-Vazdekis N., Tejera N., Pérez J.A., Rodríguez C. Significance of long chain polyunsaturated fatty acids in human health. *Clinical and Translational Medicine* – 2017. – V. 6 (1). – P. 25–55.
275. Zelber-Sagi, S. The Mediterranean dietary pattern as the diet of choice for non-alcoholic fatty liver disease: Evidence and plausible mechanisms / S. Zelber-Sagi, F. Salomone, L. Mlynarsky // *Liver Int.* – 2017. – V. 37 (7). – P. 936–49.

Приложения

Приложение А

(справочное)

Опросник на определение зависимости от алкоголя AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test)

Инструкция: Обведите ту цифру, которая больше всего отражает Вашу ситуацию (Таблица А.1.).

Таблица А.1 – Опросник на определение зависимости от алкоголя AUDIT

1. Как часто Вы употребляете напитки, содержащие алкоголь?				
(0) Никогда	(1) 1 раз в месяц или реже	(2) 2-4 раза в месяц	(3) 2-3 раза в неделю	(4) 4 или более раз в неделю
2. Сколько рюмок* алкогольного напитка Вы выпиваете в тот день, когда употребляете алкоголь?				
(0) 1 или 2	(1) 3 или 4	(2) 5 или 6	(3) От 7 до 9	(4) 10 или более
3. Как часто Вы выпиваете 6 или более рюмок?				
(0) Никогда	(1) реже, чем 1 раз в месяц	(2) 1 раз в месяц	(3) 1 раз в неделю	(4) Каждый день или почти каждый день
4. Как часто за последний год Вы замечали, что, начав пить алкогольные напитки, не можете остановиться?				
(0) Никогда	(1) реже, чем 1 раз в месяц	(2) 1 раз в месяц	(3) 1 раз в неделю	(4) Каждый день или почти каждый день
5. Как часто за последний год из-за чрезмерного употребления алкоголя Вы не смогли сделать то, что делаете обычно?				
(0) Никогда	(1) реже, чем 1 раз в месяц	(2) 1 раз в месяц	(3) 1 раз в неделю	(4) Каждый день или почти каждый день
6. Как часто за последний год Вам необходимо было опохмелиться утром, чтобы прийти в себя после того, как Вы много выпили накануне?				
(0) Никогда	(1) реже, чем 1 раз в месяц	(2) 1 раз в месяц	(3) 1 раз в неделю	(4) Каждый день или почти каждый день
7. Как часто за последний год Вы испытывали чувство вины или угрызения совести после выпивки?				
(0) Никогда	(1) реже, чем 1 раз в месяц	(2) 1 раз в месяц	(3) 1 раз в неделю	(4) Каждый день или почти каждый день
8. Как часто за последний год Вы не могли вспомнить, что было накануне вечером, потому что вы были пьяны?				
(0) Никогда	(1) реже, чем 1 раз в месяц	(2) 1 раз в месяц	(3) 1 раз в неделю	(4) Каждый день или почти каждый день
9. Получали ли Вы или кто-то другой травму по причине чрезмерного употребления вами				

алкогольных напитков?		
(0) Нет	(2) Да, но не в прошлом году	(4) Да, в прошлом году

10. Кто-нибудь из родственников, друг, врач или другой медицинский работник выражали озабоченность по поводу употребления Вами алкоголя или предлагали Вам уменьшить количество употребляемого алкоголя?		
(0) Нет	(2) Да, но не в прошлом году	(4) Да, в прошлом году

* для уточнения категории ответа принято считать, что одна порция алкогольного напитка равна 10 граммам чистого спирта.

Результат: Рекомендуемый пороговый балл – 8. Люди с баллом больше 15, скорее всего, отвечают критериям имеющейся в настоящее время алкогольной зависимости.

Приложение Б

(справочное)

Опросник оценки физической активности IPAQ (International Questionnaire on Physical Activity)

Инструкция: Пациенту предлагается вспомнить свою физическую нагрузку за последнюю неделю и ответить на 7 вопросов (Таблица Б.1.).

Таблица Б.1. – Опросник оценки физической активности IPAQ

№	Вопрос	Ответ	Баллы
1.	Сколько раз в неделю Вы занимались интенсивной физической нагрузкой?	___ дней	= число дней
2.	Сколько обычно длится Ваша интенсивная физическая нагрузка?	до 10 мин 10-20 мин 20-40 мин 40-60 мин 1 ч и более	0 1 3 5 7
3.	Сколько раз в неделю Вы занимаетесь неинтенсивной физической нагрузкой?	___ дней	= число дней
4.	Какова обычная продолжительность Вашей неинтенсивной физической нагрузки в течение дня?	до 20 мин 20-40 мин 40-60 мин 60-90 мин 1,5 ч и более	0 1 3 5 7
5.	Сколько дней в неделю Вы ходите пешком?	___ дней	= число дней
6.	Какова обычная продолжительность Ваших пеших прогулок в течение дня?	до 20 мин 20-40 мин 40-60 мин 60-90 мин 1,5 ч и более	0 1 3 5 7
7.	Сколько обычно часов Вы проводите в сидячем положении?	8 ч и более 7-8 ч 6-7 ч 5-6 ч 4-5 ч 3-4 ч 3-1 ч менее 1 ч	0 1 2 3 4 5 6 7

Примечание: под интенсивной ФН понимается нагрузка более 10 мин, приводящая к повышению пульса на 20% и более (плавание, бег, шейпинг и т.д.).

Результат: На основе подсчета суммы баллов определяется наличие признаков гиподинамии у пациента (Таблица Б.2.).

Таблица Б.2 – Интерпретация результатов опросника оценки физической активности IPAQ

Возраст, лет	Сумма баллов
18-39 лет	< 21
40-65	< 14
> 65	< 7

Приложение В

(справочное)

Опросник пищевого поведения DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire)

Инструкция: Обведите ту цифру, которая больше всего отражает Вашу ситуацию (Таблица В.1.).

Таблица В.1 – Опросник пищевого поведения DEBQ

№	Вопрос	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
1.	Едите ли Вы больше, чем обычно, когда еда вкусная?	1	2	3	4	5
2.	Если еда хорошо выглядит и хорошо пахнет, едите ли Вы больше обычного?	1	2	3	4	5
3.	Если Вы видите вкусную пищу и чувствуете ее запах, появляется ли у Вас желание поесть?	1	2	3	4	5
4.	Если у Вас есть что-то вкусное, съедите ли Вы это немедленно?	1	2	3	4	5
5.	Если Вы проходите мимо булочной, хочется ли Вам купить что-то вкусное?	1	2	3	4	5
6.	Если Вы проходите мимо закусочной или кафе, хочется ли Вам купить что-то вкусное?	1	2	3	4	5
7.	Когда Вы видите, как едят другие, появляется ли у Вас желание поесть?	1	2	3	4	5
8.	Можете ли Вы остановиться, если едите что-то вкусное?	1	2	3	4	5
9.	Едите ли Вы больше обычного в компании (когда едят другие)?	1	2	3	4	5
10.	Когда Вы готовите пищу, часто ли	1	2	3	4	5

	пробуете ее?					
11.	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вы раздражены?	1	2	3	4	5
12.	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вам нечего делать?	1	2	3	4	5
13.	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вы подавлены или обескуражены?	1	2	3	4	5
14.	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вам одиноко?	1	2	3	4	5
15.	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вас кто-то подвел?	1	2	3	4	5
16.	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вам что-либо препятствует, встает на Вашем пути, или нарушаются Ваши планы, либо что-то не удастся?	1	2	3	4	5
17.	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вы предчувствуете какую-то неприятность?	1	2	3	4	5
18.	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вы встревожены, озабочены или напряжены?	1	2	3	4	5
19.	Возникает ли у Вас желание поесть, когда «все не так», «все валится из рук»?	1	2	3	4	5
20.	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вы испуганы?	1	2	3	4	5
21.	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вы разочарованы, разрушены Ваши надежды?	1	2	3	4	5
22.	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вы взволнованы, расстроены?	1	2	3	4	5
23.	Возникает ли у Вас желание поесть, когда Вы скучаете, утомлены, беспокойны?	1	2	3	4	5

24.	Если Ваш вес начинает нарастать, едите ли Вы меньше обычного?	1	2	3	4	5
25.	Стараетесь ли Вы есть меньше, чем Вам хотелось бы во время обычного приема пищи (завтрак, обед, ужин)?	1	2	3	4	5
26.	Часто ли Вы отказываетесь от еды и питья из-за того, что беспокоитесь о Вашем весе?	1	2	3	4	5
27.	Аккуратно ли Вы контролируете количество съеденного?	1	2	3	4	5
28.	Выбираете ли Вы пищу преднамеренно, чтобы похудеть?	1	2	3	4	5
29.	Если Вы переели, будете ли Вы на следующий день есть меньше?	1	2	3	4	5
30.	Сознательно ли вы едите меньше, чтобы не поправиться?	1	2	3	4	5
31.	Часто ли Вы стараетесь не есть между основными приемами пищи из-за того, что следите за своим весом?	1	2	3	4	5
32.	Часто ли Вы стараетесь не есть вечерами, только потому, что следите за своим весом?	1	2	3	4	5
33.	Имеет ли значение Ваш вес, когда Вы что-либо едите?	1	2	3	4	5

Результат: Для оценки ограничительного пищевого поведения служат первые 10 вопросов (за норму принимается средний балл 2,4), для выявления эмоциогенного пищевого поведения служат вопросы с 11 по 23 (нормальное значение – 1,8), экстернальное пищевое поведение выявляется вопросами 24 – 33 (норма – 2,7 баллов).