

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЧУВАШСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ И.Н. УЛЬЯНОВА»

На правах рукописи

ЦЫГАНОВА
ЮЛИЯ ВАДИМОВНА

**РОЛЬ ИНДЕКСОВ И БИОМАРКЁРОВ СТЕАТОЗА ПЕЧЕНИ В
РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ
ПЕЧЕНИ**

3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Л.В. Тарасова

Чебоксары – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА I. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, ПАТОГЕНЕЗ И	
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ	
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (обзор	
литературы)	13
1.1. Эпидемиология НАЖБП.....	13
1.1.1. НАЖБП: определение, клинические формы	13
1.1.2. Эпидемиология НАЖБП.....	13
1.2. Факторы риска НАЖБП.....	14
1.2.1. Модифицируемые факторы риска НАЖБП.....	14
1.2.2. Немодифицируемые факторы риска НАЖБП	15
1.3. Особенности патогенеза НАЖБП	18
1.3.1. Теория «множественных толчков».....	18
1.3.2. Роль канонического Wnt-сигнального пути в патогенезе НАЖБП	20
1.4. Клиническо-диагностические особенности НАЖБП.....	24
1.4.1. Жалобы, предъявляемые пациентами с НАЖБП	24
1.4.2. Анамнестические данные больных НАЖБП	27
1.4.3. Объективный осмотр больного НАЖБП	28
1.4.4. Современный алгоритм диагностики печёночных патологий	31
1.4.5. Лабораторные методы диагностики НАЖБП.....	34
1.4.5.1. Лабораторные маркёры неалкогольного стеатоза	34
1.4.5.2. Лабораторные маркёры НАСГ	43
1.4.6. Инструментальные методы диагностики НАЖБП.....	44
1.4.7. Гистологическое строение печени на доцирротических стадиях неалкогольной жировой болезни печени	47

1.5. Нерешенные проблемы диагностики НАЖБП	48
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
2.1. Характеристика групп исследования	50
2.2. Методы исследования	54
2.2.1. Методика основных моментов сбора жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, оценки сопутствующих заболеваний, объективного осмотра	54
2.2.2. Методика проведения лабораторных исследований (ОАК, БАК, липидограммы, SFRP4).....	56
2.3. Статистическая обработка данных.....	60
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
3.1. Оценка информативности «рутинных» неинвазивных индексов НАЖБП	62
3.2. Изучение ассоциации показателей «рутинных» неинвазивных индексов НАЖБП и определённого при помощи ТЭ (КПЗ) индекса неалкогольного стеатоза печени	63
3.3. Поиск взаимосвязи физикальных показателей с определённым при помощи ТЭ (КПЗ) неалкогольным стеатозом печени	66
3.3.1. Изучение значения кожного синдрома в диагностике неалкогольного стеатоза печени	66
3.4. Информативность антропометрических данных для постановки диагноза «НАЖБП»	74
3.5. Информативность лабораторных показателей для постановки диагноза «НАЖБП»	75
3.5.1. Информативность показателей ОАК для постановки диагноза «НАЖБП».....	75
3.5.2. Информативность показателей БАК для постановки диагноза «НАЖБП».....	77

3.5.3. Информативность показателей липидограммы для постановки диагноза «НАЖБП»	79
3.6. Информативность показателей инструментальных тестов для постановки диагноза «НАЖБП»	81
3.7. Информативность адипокина SFRP4 как биомаркёра диагностики НАЖБП	89
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	94
ВЫВОДЫ.....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	105
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	107

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. Реализация генетических, поведенческих и метаболических рисков патологического накопления липидов в клетках печени приводит к развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), которая является ярким компонентом наиболее распространенного комплекса полиморбидности [5,23,39,45,48,56].

По данным первого эпидемиологического исследования НАЖБП (DIREG 1), в популяции лишь 1% лиц с НАЖБП знают о том, что у них происходит жировая трансформация печени, способная привести к необратимым последствиям [12,32,52,76,131].

Согласно результатам, полученным в исследовании DIREG 2, в Российской Федерации НАЖБП страдает 37,3% населения [34]. Сложившееся положение дел обусловлено недооценкой значимости ранних проявлений НАЖБП среди врачей первого контакта (по результатам глобального опроса) [182,276]. Данная ситуация привела к ускользанию внимания к масштабу проблемы, поздней верификации НАЖБП (12-14% пациентов узнают об этиологии жирового поражения печени на стадии стеатогепатита) с прогрессированием до цирроза и рака печени [22].

Необходимо отметить, что наиболее часто используемый инструментальный метод диагностики НАЖБП – стандартный ультразвуковой метод исследования печени – способен визуализировать жировую дегенерацию, начиная от 20% содержания жира в печени, не дифференцируя процесс по стадиям [39]. Для выявления ранних признаков стеатоза хорошо зарекомендовал себя метод транзientной эластографии (ТЭ) печени в режиме контролируемого параметра затухания (КПЗ) [12,20], что в сегодняшних условиях является эталонным методом инструментальной диагностики раннего этапа развития НАЖБП и активно осваивается специалистами ультразвуковой диагностики. В связи с этим, актуальным

становится изучение физикальных и лабораторных методик ранней диагностики стеатоза печени, коррелирующих по информативности с результатами ТЭ печени в режиме КПЗ.

Алгоритм диагностики НАЖБП был предложен командой учёных НМИЦ РАН под руководством академика РАН Драпкиной О.М. в 2019 году. Его неоспоримым преимуществом является акцент на определение метаболических факторов риска, включающих изучение физикальных данных (окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ)) и результатов лабораторных исследований (уровня триглицеридов (ТГ), глюкозы натощак, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови).

Отдельного внимания заслуживают комплексные индексы стеатоза печени – метаболический индекс (МИ) и индекс висцерального ожирения (ИВО), Fatty liver disease index (FLD-I), Hepatic steatosis index (HIS), обобщающие отдельно взятые физикальные и лабораторные показатели, потенцируя значимость каждого из них. Особый интерес представляет изучение чувствительности и специфичности комплексных индексов в качестве наиболее ранних индикаторов, доступных врачу первого контакта, в том числе, при проведении профилактических медицинских осмотров и диспансеризации.

Имеются работы, указывающие на роль группы белков-адипокинов SFPR в развитии инсулинорезистентности и висцерального ожирения у пациентов с метаболическим синдромом (МС), сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), гестационным диабетом [189,246,255]. В 2019 году подтвердилась информация о роли SFPR4 в развитии НАЖБП [155].

Изучение информативности сывороточной экспрессии SFPR4, как лабораторного маркёра стеатоза, является актуальным и поможет решить проблему ранней диагностики заболевания с последующей интеграцией в рутинную практику врача первого контакта.

Значение уровня сывороточного адипокина SFPR4 в комбинации с применением высокочувствительных комплексных индексов стеатоза печени и результатов ТЭ печени в режиме КПЗ могут способствовать выявлению НАЖБП на более ранних этапах.

Степень разработанности темы

В настоящее время врачом первого контакта для определения метаболических рисков широко используются физикальные индексы ИМТ и ОТ [12]. Рядом авторов [26,47,71,66,89,167] описаны комплексные индексы (МИ, ИВО, FLD-I, HIS), позиционируемые как высокочувствительные и специфичные, но их практическая используемость на раннем этапе диагностики НАЖБП остается невысокой.

Кроме того, в диагностическом арсенале врача отсутствует лабораторный маркер, пригодный для диагностики НАЖБП на ранней стадии заболевания.

Важным открытием в сфере патофизиологии внутренних органов стала расшифровка механизма канонического (β -катенин-зависимого) Wnt-сигнального пути, регулирующего адипогенез и стимулированный апоптоз клеток в органах, тканях организма [262] и участвующего в механизме формирования инсулинорезистентности [245]. Инициаторами запуска Wnt-пути являются представители семейства трансмембранных белков Frizzled [185], один из которых, Secreted Frizzled Related Protein-4 (SFRP4), продемонстрировал тропность к тканям печени и подтвердил высокое значение в развитии НАЖБП [155].

Характеристики информативности сывороточного SFRP4 для диагностики НАЖБП остаются неизученными. Таким образом, вопросы оценки чувствительности и специфичности уровня экспрессии сывороточного SFRP4 и применимости SFRP4, как биомаркера ранней стадии НАЖБП, требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования

Оптимизация ранней диагностики неалкогольной жировой болезни печени с использованием современных индексов и биомаркёров.

Задачи исследования

1. Определить наиболее диагностически информативные комплексные индексы НАЖБП.
2. Изучить корреляцию показателей физикальных индексов ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ и комплексных индексов НАЖБП (МИ, ИВО, FLD-I, HIS) с индексом стеатоза печени, определённого при помощи ТЭ в режиме КПЗ.
3. Сопоставить наличие кожных проявлений (ксантом, ксантелазм, себорейного дерматита, акне) с определённым при помощи ТЭ в режиме КПЗ индексом стеатоза печени.
4. Изучить наличие ассоциации индекса стеатоза печени, определённого при помощи ТЭ в режиме КПЗ, с выраженностью синдрома цитолиза и холестаза.
5. Оценить чувствительность и специфичность биомаркёра из класса адипокинов SFRP4 при ранней диагностике НАЖБП.

Научная новизна

1. Определены наиболее информативные (не требующие использования дополнительных маркёров, входящих в состав тестов) и доступные для врача первого контакта комплексные индексы ранней стадии НАЖБП – МИ, ИВО. Чувствительность и специфичность МИ составили 93,64% и 100%, чувствительность и специфичность ИВО – 73,64% и 76,92%, соответственно.
2. Выявлена высокая прямая корреляционная связь МИ ($p=0,845$) и ИВО ($p=0,778$) с индексом стеатоза печени, по данным ТЭ печени в режиме КПЗ.
3. Отмечено, что ряд кожных симптомов (ксантомы, ксантелазмы, себорейный дерматит, акне) могут рассматриваться в качестве патогномоничных физикальных симптомов НАЖБП.

4. Впервые установлен факт, что определение адипокина SFRP4 позволяет диагностировать ранние проявления стеатоза печени у пациентов с НАЖБП.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическое значение работы заключается в установлении роли канонического (β -катенин-зависимого) Wnt-сигнального пути в патогенезе НАЖБП. Отмечена общность патогенеза некоторых кожных проявлений (ксантом и ксантелазм, себорейного дерматита, акне) и НАЖБП.

Практическое значение результатов исследования заключается в оптимизации и детализации диагностики НАЖБП. Впервые у пациентов с НАЖБП была проведена оценка информативности и значимости физикального индекса ОТ/ОБ, комплексных индексов (МИ, ИВО, FLD-I, HIS) и концентрации адипокина SFRP4 в сыворотке крови, при диагностике ранней стадии НАЖБП, путём сопоставления с показателем индекса стеатоза печени в ходе проведения ТЭ печени в режиме КПЗ. Получены корреляционные связи между перечисленными показателями (квалифицированными как метаболические факторы риска) и развитием стеатоза печени при НАЖБП.

Предложено дополнить имеющийся алгоритм диагностики НАЖБП для врача первого контакта определением указанными метаболическими факторами риска. Результаты работы позволят усовершенствовать диагностику НАЖБП и дать врачу первого контакта инструмент выявления ранней стадии стеатоза печени, что приведет к увеличению продолжительности жизни пациентов с данной патологией и уменьшению экономического бремени, связанного с лечением осложнений НАЖБП.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наиболее доступными и информативными (чувствительность – 93,64% и 73,64% соответственно) комплексными индексами стеатоза печени при НАЖБП являются МИ и ИВО.

2. Кожные проявления (ксантомы, ксантелазмы, себорейный дерматит, акне) должны рассматриваться при постановке диагноза НАЖБП в качестве одного из патогномоничных физикальных симптомов.

3. При ранней диагностике НАЖБП большей доказанной информативностью среди физикальных индексов обладает индекс висцерального ожирения (ОТ/ОБ), по сравнению со стандартным ИМТ.

4. Сывороточный адипокин SFRP4 является высокочувствительным биомаркером НАЖБП, в том числе, на стадии стеатоза печени.

Внедрение результатов исследования

На основе результатов исследования оформлена заявка на патент «Способ ранней диагностики неалкогольной жировой болезни печени» №2022124774 от 20.09.2022.

Полученные в ходе научной работы результаты использовались при написании Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению НАЖБП (дата утверждения и размещения на сайте Минздрава Российской Федерации – 11.11.2022).

Полученные в ходе научной работы результаты использовались при написании российского консенсуса «Гипераммониемия у взрослых», одобренных для использования Российским научно-медицинским обществом терапевтов (Лазебник Л.Б. и др., 2021).

Основные положения диссертации излагаются в лекционном курсе и на практических занятиях по поликлинической, факультетской и госпитальной терапии со студентами кафедры факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова».

Оптимизированный алгоритм используется при обследовании пациентов с НАЖБП в гастроэнтерологическом отделении бюджетного учреждения «Городская клиническая больница №1» Минздрава Чувашии,

гастроэнтерологическом отделении бюджетного учреждения «Центральная городская больница» Минздрава Чувашии.

Публикации и апробация работы

На разработку темы диссертационного исследования получена материальная грантовая поддержка от независимой лаборатории «ИНВИТРО» в рамках XXIII Всероссийской Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2019). За полученные в ходе исследования результаты Министерством образования Чувашской Республики автору было присвоено звание «Аспирант года – 2019 в области естественных наук».

Результаты работы доложены: на II Всероссийской конференции молодых терапевтов (Москва, 2018); III Всероссийской научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы здоровьесбережения человека на Севере» (Сургут, 2018); XIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2018); 50-ом съезде Научного общества гастроэнтерологов России (Москва, 2018); 49-ой Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Чебоксары, 2018); XXIV Международном Конгрессе «Гепатология сегодня» (Москва, 2019); VIII Международном форуме кардиологов и терапевтов (Москва, 2019); XIV Международной (XXIII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2019); Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2019» (Москва, 2019); XXVI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2019); XXI Международном медицинском Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2019» (Санкт-Петербург, 2019), XXIII Международном медицинском Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2021» (Санкт-Петербург, 2021); V Терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной», 2022 (Санкт-Петербург, 2022); XVII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2022).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 12 статей, из них в журналах, рецензируемых высшей аттестационной комиссией (ВАК) – 5 статей, в базе данных Scopus – 7 статей.

На основе результатов исследования оформлена заявка на патент «Способ ранней диагностики неалкогольной жировой болезни печени» №2022124774 от 20.09.2022.

Личный вклад автора

Диссертантом лично был выполнен поиск и обработка литературных данных по изучаемой теме, опубликованных в отечественных и зарубежных научных изданиях, произведён отбор пациентов для участия в эксперименте, обследование каждого участника эксперимента (сбор и анализ жалоб, анамнеза жизни, заболевания, объективных данных, результатов лабораторных и инструментальных тестов, наблюдение за исследуемыми на протяжении эксперимента), оценены результаты исследования. Автор самостоятельно проводил статистическую обработку полученных данных, подготовку материалов к публикации.

Структура и объем диссертации

Материал диссертации изложен на 144 страницах машинописного текста. Работа включает: введение, 4 главы, выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель содержит 284 источника литературы (84 отечественных и 200 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 38 таблицами, 27 рисунками.

...

ГЛАВА I. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (обзор литературы)

1.1. Эпидемиология НАЖБП

1.1.1. НАЖБП: определение, клинические формы

НАЖБП – патология, характеризующаяся отложением жировой ткани в печени. Имеет две морфологические формы: неалкогольный стеатоз (жировой гепатоз) и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ). При неалкогольном стеатозе процентное содержание липидных отложений в ткани печени превышает 5%, прогноз при данном состоянии благоприятен, процесс обратим. НАСГ имеет различные степени тяжести заболевания: фиброз, цирроз, гепатоцеллюлярную карциному [278]. НАСГ требует регулярного мониторинга и рационального терапевтического подхода.

1.1.2. Эпидемиология НАЖБП

Как известно, НАЖБП является одной из ведущих и быстро прогрессирующих патологий среди заболеваний печени. Глобальная распространенность жировой болезни печени, не связанной с употреблением алкоголя, за последние три десятилетия возросла с 2,8% по 25,24%. Самая высокая распространенность НАЖБП наблюдается на Ближнем Востоке и в Южной Америке, самая низкая – в Африке [100,278].

Скорость постадийного прогрессирования НАЖБП от стеатоза, стеатогепатита до цирроза, изменения степени фиброза печени различается в каждом индивидуальном случае, усреднённый срок прогрессирования от одной стадии до следующей составляет 7,7 года [242]. Абсолютное большинство случаев (около 80%) НАЖБП приходится на стеатоз, глобальная

распространённость неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) варьирует от 3% до 5% в общей популяции и, в среднем, около 10% среди больных НАЖБП [275].

В Российской Федерации с 2007 по 2014 гг были проведены национальные популяционные исследования DIREG 1, DIREG_L_01903 и DIREG 2. Благодаря им стала известна распространённость НАЖБП, в 2014 году она составила 37,1%. Величина прироста показателя за 7 лет (2007-2014 гг) составила более 10% по сравнению с результатами DIREG 1 [33]. У 80,3% был диагностирован стеатоз печени, у 16,8% — стеатогепатит, 2,9% обследуемых имели заболевание на стадии цирроза [33].

1.2. Факторы риска НАЖБП

1.2.1. Модифицируемые факторы риска НАЖБП

Первостепенно значимые факторы риска, влияющие на интенсивность развития патологического процесса, условно можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые. К модифицируемым факторам относятся компоненты окружающей среды: состав рациона питания, условия жизни, уровни двигательной активности, стрессовой нагрузки, вредные привычки [279]. Лица, в рационе которых повышено содержание простых сахаров, насыщенных жирных кислот и снижена удельная доля клетчатки, значимо чаще имеют жировые отложения в печени [107]. Доказана корреляция повышенного употребления фруктозы и развития НАЖБП [190]. Растущий уровень урбанизации среди населения стимулирует возникновение и развитие НАЖБП и коморбидных с ней состояний (артериальная гипертония (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), СД, цереброваскулярная болезнь, моно- и полинейропатии, остеоартроз и т.д.) [79]. Нельзя сказать, что население незнакомо с понятием «здоровый образ жизни» и его составляющими. Напротив, ведётся популяционно-ориентированная непрерывная пропаганда

физической активности и правильного питания, но на практике, к сожалению, только 10,4% пациентов с НАЖБП модифицируют привычные стереотипы поведения, даже получив полную информацию о целесообразности необходимых для жизни и здоровья изменений [246].

1.2.2. Немодифицируемые факторы риска НАЖБП

К немодифицируемым факторам НАЖБП относятся наследственно опосредованные генетические особенности, а также пол и возраст. До 27% случаев НАЖБП могут быть связаны с семейной кластеризацией, что предполагает генетическую предрасположенность к развитию НАЖБП [164].

Исследования, проведённые методом сканирования ассоциации генома (GWAS) на больших когортах пациентов, позволили выявить наиболее важные генетические особенности, влияющие на восприимчивость печёночной ткани к «жировому» повреждению (табл. 1).

Таблица 1. Генетические мутации, влияющие на развитие НАЖБП

Наименование мутации	Зона ответственности	Роль в патогенезе НАЖБП
I148M (rs738409 C>G) гена PNPLA3 на длинном плече хромосомы 22q13.31	Кодирует синтез адипонутрина – белка, снижающего гидролиз триглицеридов липазами [44,232]; снижает синтез фосфатидилхолина [159,179], в звёздчатых клетках печени способствует активации фиброза [109]	Развитие стеатоза печени, раннее формирование тяжёлого стеатогепатита, высоких стадий фиброза и ГЦК [43,116,259,267]
rs58542926 C>T для варианта E167K TM6SF2	Изменения липидирования липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) в клетках печени и образования хиломикронов в энтероцитах [8,188]	Развитие НАЖБП при нормальном уровне сывороточных липидов [130,177,212]

rs641738 C>T, О- ацилтрансферазы 7 трансмембранных доменов	Нарушение белок-синтетической функции мембран гепатоцитов [127,191]	Накопление липидов внутри гепатоцитов и прогрессирование НАЖБП на всех стадиях развития заболевания [127,191]
R446L (rs1260326) гена GSKR	Ингибирует глюкокиназу посредством повышения уровня фруктозо-6-фосфата (регулирует метаболизм глюкозы в клетках печени), усиливает липогенез [99,225]	Гипертриглицеридемия сыворотки крови при нормальном или сниженном уровне глюкозы и инсулина [8,128]
rs641738 гена MBOAT7	Изменяет метаболизм липофосфатидилинозитол-ацетилтрансферазы [127,187]	Увеличивает риск развития ГЦК в отсутствии цирроза печени [127,187]
rs72613567 гена 13 (HSD17B13)	Кодирует ретинолдегидрогеназу, 17β-гидроксистероиддегидрогеназу-13, участвует в метаболизме стероидных гормонов, простагландинов, липидов, ксенобиотиков и ретиноидов [88,254]	Гепатопротективное действие в отношении развития тяжёлого фиброза, ГЦК; замедление накопления внутриклеточных липидов [88,254]
rs236918 в пропротеин- конвертазе субтилизин/кексин типа 7 (PCSK7)	Снижение захвата и катаболизма ЛПНП, увеличение уровня сывороточных ЛПНП, висцеральное ожирение, стимуляция окислительного стресса внутри гепатоцита [129]	Предрасположенность к развитию стеатоза, стеатогепатита печени с ускоренным фиброгенезом [129]
Rs368234815 δG> TT, Mer T- киназы (MERTK)	Стимулируют активацию фагоцитов и звездчатых клеток печени [136,214]	Связаны с развитием тяжёлого стеатогепатита и фиброза печени [136,214].

На стадии изучения находятся и другие генетические варианты, связанные с процессами липопротеиновой сборки, обмена липидов, метаболизмом глюкозы и активностью фибробластов, т.е. участвующими в патогенезе НАЖБП [8]. Однако ясно, что генетические факторы не могут рассматриваться в качестве единственной причины, влияющей на патологию в целом, поэтому целесообразно рассматривать все имеющиеся факторы риска развития НАЖБП в комплексе.

Статистически, с увеличением возраста растут распространенность НАЖБП и тяжесть связанного с ней фиброза, что, в большей степени, связано с увеличением частоты метаболических нарушений у возрастных пациентов (в эксперименте значимая разница с контролем наблюдалась у пациентов старше 60 лет) [122,147,275]. Возраст выступает и как фактор повышенного риска развития ГЦК при НАЖБП [122].

Дефицитом эстрогенов и его метаболическими последствиями объясняется преобладание среди пациентов с НАЖБП мужчин и женщин менопаузального и постменопаузального возраста [95].

Обе группы указанных факторов: и модифицируемые, и немодифицируемые в совокупности оказывают значительное влияние на организм человека и способны привести к нарушениям углеводного и жирового обмена веществ – компонентам патогенеза НАЖБП. Наличие гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, атеросклеротических отложений в сосудах, артериальной гипертензии, воспалительных агентов в сыворотке крови увеличивают риск развития НАЖБП до 60% [235].

Темпы прогрессирования НАЖБП позволяют предположить неутешительный прогноз по проблеме в будущем. Уже сегодня причиной 14,1% случаев ГЦК и вторым по частоте показанием к трансплантации печени в США является НАЖБП [277,278]. Ситуация в Российской Федерации уверенно движется по схожей модели развития [34].

Проблема коморбидных патологий актуальна для НАЖБП, как для компонента метаболического синдрома [3]. При неосложнённом течении НАЖБП ведущей причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания [278], после трансформации жирового гепатоза в стеатогепатит риск смертности непосредственно от заболеваний печени увеличивается в 6 раз [278].

При моделировании глобального бремени болезней на ближайшее десятилетие (ВОЗ), прогнозируется умеренный рост общего числа случаев НАЖБП. Распространенность НАСГ увеличится на 15-56%, в то время как тяжёлые случаи НАЖБП и смертность от заболеваний печени увеличатся более чем в два раза в результате постарения населения [138].

Все указанные аргументы отражают высокую актуальность проблемы НАЖБП, необходимость детального изучения патогенетических особенностей жировой болезни печени, не связанной с употреблением алкоголя, совершенствования методов диагностики (в первую очередь, ранней) и лечения НАЖБП.

1.3. Особенности патогенеза НАЖБП

1.3.1. Теория «множественных толчков»

В основе современной теории, объясняющей патогенез НАЖБП, лежит несколько механизмов или «толчков» [14].

При избыточном поступлении углеводов и жирных кислот с пищей, последние (алиментарные или синтезирующиеся из углеводов) откладываются в подкожной жировой клетчатке в качестве энергетического субстрата. Жировая ткань – эндокринный орган, выделяющий гормоны-адипокины: адипонектин, лептин, грелин, резистин, висфатин и ретинол-связывающий протеин-4 (RBP4) [247]. Адипокины обладают местным, периферическим и центральным действием на организм человека [160]. Они

играют важную роль в регуляции аппетита, чувства насыщения – формировании пищевого поведения.

В случае перегрузки подкожной жировой ткани происходит эктопическое накопление циркулирующих в крови триглицеридов в печени (наряду с паренхимой поджелудочной железы, миокарда и скелетных мышц) [149]. На клеточном уровне регистрируется микровезикулярный стеатоз, далее трансформирующийся в макровезикулярный. Накопление триглицеридов в гепатоците – «первый толчок» в патогенезе НАЖБП.

Скопление внутриклеточных жирных кислот стимулирует окислительный стресс внутри гепатоцита, приводящий к накоплению большого количества продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), имеющих разрушительное действие на клетку (липотоксичность) – «второй толчок» в механизме развития НАЖБП [118].

К повреждённым клеткам мигрируют макрофаги, которые выделяют провоспалительные цитокины (ИЛ-1- α , 1- β , 6, 18, ФНО- α) [247]. В случае сохранения высокой концентрации циркулирующих жирных кислот в крови развивается хроническая системная воспалительная реакция – «третий толчок» в развитии НАЖБП.

Адиipoциты висцеральной жировой ткани имеют высокую чувствительность к катехоламиновому воздействию и низкую – к влиянию инсулина. Кроме того, продукты ПОЛ в сочетании с цитокинами снижают восприимчивость к инсулину тканей с высоким внутриклеточным накоплением жирных кислот [219]. Формируется ИР – ещё один важный компонент в механизме развития НАЖБП [174].

Продукты ПОЛ, провоспалительные цитокины ФНО- α , интерлейкин-6 активируют звёздчатые клетки в паренхиме печени, запуская избыточное коллагенообразование – перивенулярный и перисинусоидальный фиброз [134]. Рубцовая ткань не выполняет ни одной функции печени, нарушается процесс обновления печёночной ткани. Именно на этом этапе часто

регистрируются первые симптомы заболевания. Далее изменения нарастают, потенцируют друг друга, возникает «порочный круг». Патология приобретает необратимый характер – формируется цирроз печени (рис. 1).

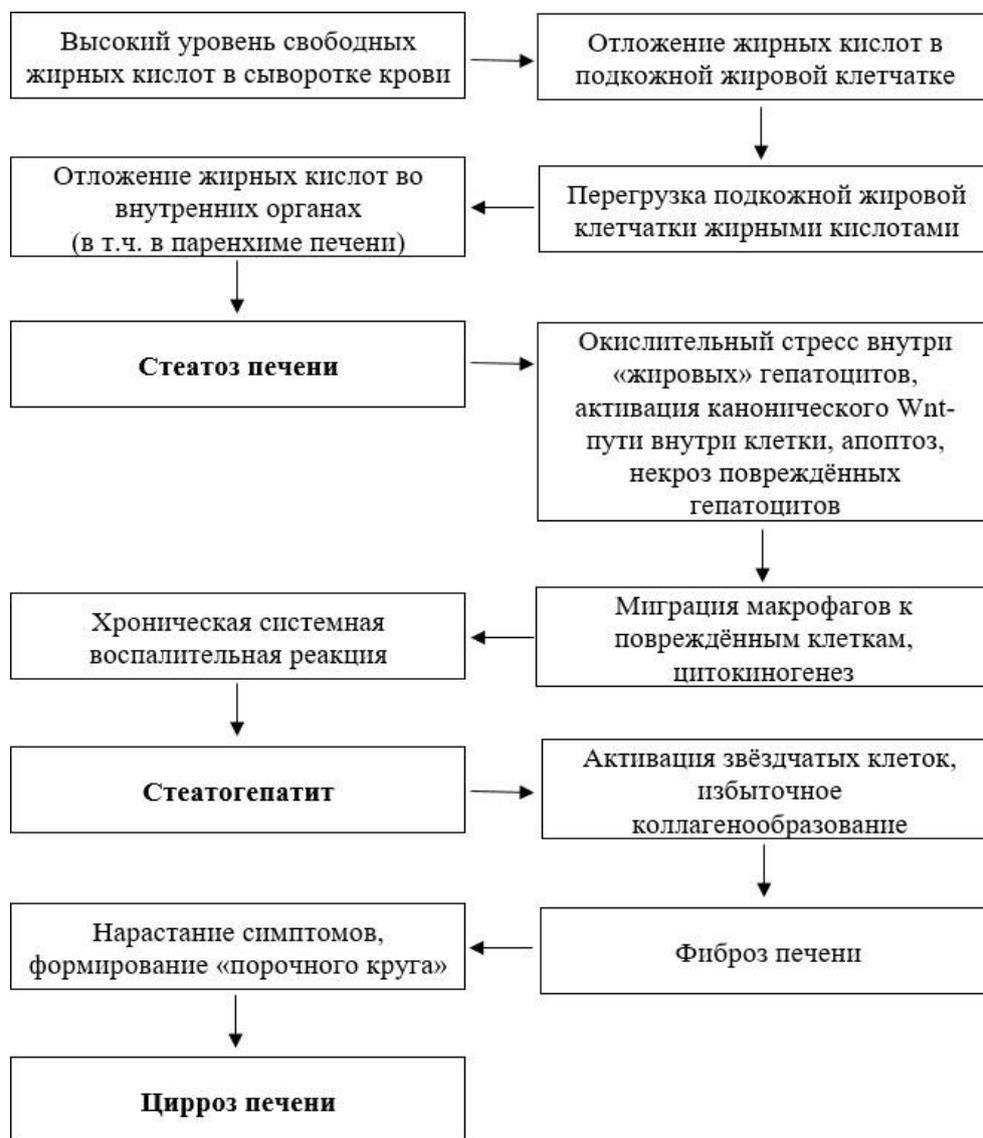


Рисунок 1. Схема патогенеза НАЖБП

1.3.2. Роль канонического Wnt-сигнального пути в патогенезе НАЖБП

В результате открытий последних лет стал известен и расшифрован канонический (β -катенин-зависимый) Wnt-сигнальный путь, регулирующий стимулированный апоптоз клеток в органах и тканях организма [262]. Роль

активаторов пути играют представители семейства трансмембранных агентов Frizzled, связывающиеся с белками рода SFRP (Secreted Frizzled Related protein). У человека секретируются 5 видов белков SFRP: SFRP1-5. Среди них доказанной тропностью к тканям печени обладает адипокин Secreted Frizzled Related Protein-4 (SFRP4) [155].

Основополагающее место в каноническом Wnt-сигнальном пути имеет β -катенин. В неактивном состоянии β -катенин внутри клетки убиквитилируется деактивирующим комплексом, состоящим из белков APC, казеинкиназы и гликоген-синтазы-киназы 3 – GSK3 [185]. В активной фазе представители семейства трансмембранных белков Frizzled (в том числе, SFRP4), в комплексе с другими протеинами (LRP5/6), «включают» белок Dishevelled, который внутри клетки ингибирует деактивирующий β -катенин комплекс [37,185]. Экспрессия β -катенина нарастает, белок проходит в ядро и с помощью транскрипционных факторов TCF/LEF и ряда других коферментов регулирует белковый синтез и дальнейшую судьбу клетки (рис. 2) [206].

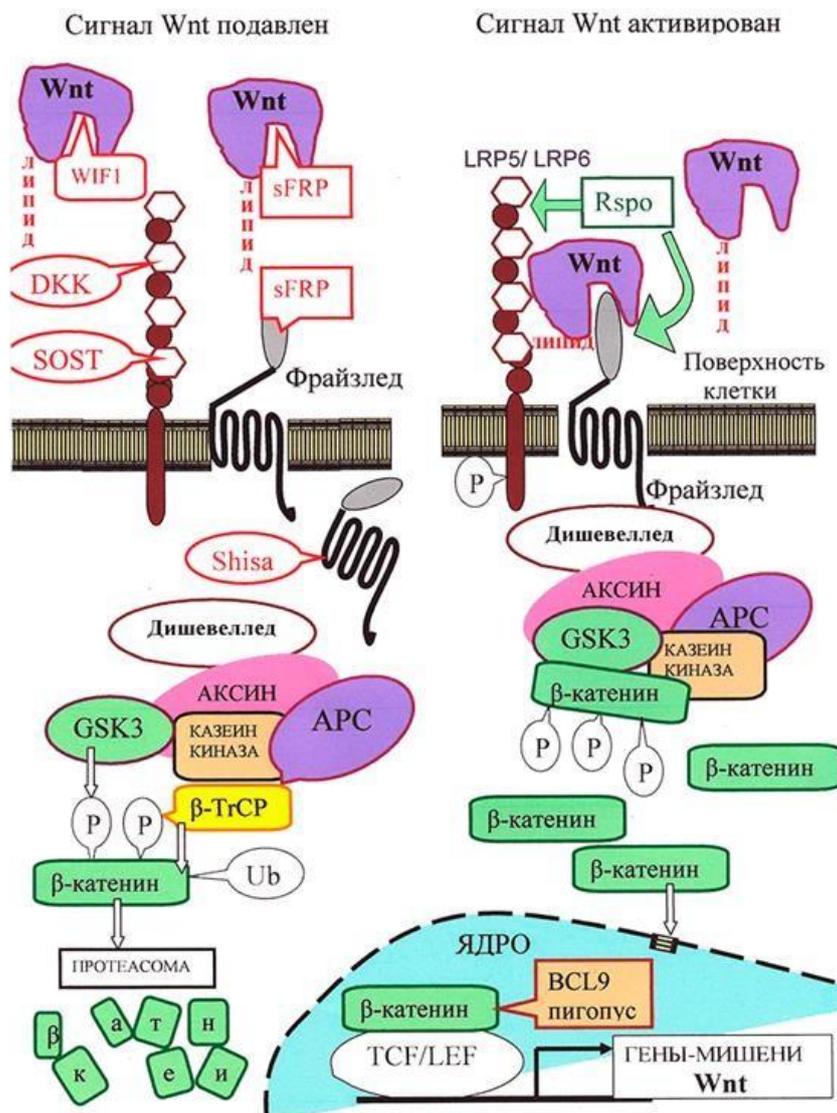


Рисунок 2. Канонический путь Wnt-сигнализации [185]

Исследование роли SFRP4 в развитии заболеваний печени, проведённое в 2019 году под руководством Hörbelt T., выявило положительную корреляцию уровня SFRP4 с выраженностью избирательного ингибирования метаболизма глюкозы, усилением инсулинорезистентности и процесса липогенеза в гепатоцитах с активацией влияния ИЛ-1-β [155,246].

Мировая литература содержит немало исследований, касающихся определения уровня SFRP4 и при многих других патологиях. Со сниженной экспрессией SFRP4 коррелируют псориатические изменения в организме исследуемых [207]. Аномально увеличенные уровни SFRP4 могут

ассоциироваться с самыми различными заболеваниями органов-мишеней [210] (табл.2).

Таблица 2. Процессы, ассоциированные с гиперэкспрессией SFRP4

Орган/ткань	Процессы при повышенной экспрессии SFRP4
Молочные железы	Лактация [180]
Жировая ткань	Окислительный стресс, воспаление жировой ткани, инсулинорезистентность [110,145]
Матка, эндометрий	Подавление роста эндометрия в пролиферативной фазе менструального цикла [87], рак эндометрия [216]
Яичники	Проонкогенные изменения, рак яичников [216]
Кожа	Нарушение пролиферации меланоцитов; заболевания, связанные с нарушением пигментации кожи [151], системная склеродермия [103]
Костная ткань	Потеря костной массы в области трабекулярной кости, остеопороз [152]
Сердечная мышца	Подавление репаративных процессов ишемизированной сердечной мышцы [193], ишемическая болезнь сердца [163]
Плацента	Снижение плацентарной перфузии, формирование условий для развития преэклампсии [282]
Предстательная железа	Рак предстательной железы [101,240]
Желудок	Рак желудка [111,184]
Почки	Риск декомпенсации при поликистозе почек [256]
Толстый кишечник	Колоректальная карцинома [156,205]
Головной мозг	Аденома гипофиза [271]
Лёгкие	Фиброз лёгких [257]

Учитывая все приведённые выше сведения, логично предположить, что секреция SFRP4 связана с общим звеном патогенеза всех представленных состояний. Опираясь на литературные данные, выскажем предположение, что

процессом, при котором повышается уровень SFRP4, является окислительный стресс [196].

SFRP4 – секретируемый антагонист Wnt-пути, определяемый во всех биологических жидкостях, вследствие чего особый интерес для практической медицины представляет корреляция экспрессии SFRP4 и развития НАЖБП.

1.4. Клиническо-диагностические особенности НАЖБП

1.4.1. Жалобы, предъявляемые пациентами с НАЖБП

Известным фактом является отсутствие единой интерпретации клинических симптомов проявления НАЖБП. В большинстве случаев болезнь протекает бессимптомно или с минимальными проявлениями [33], поэтому в число компетенций врача входит своевременная и корректная оценка жалоб пациента, анамнеза его заболевания и жизни, с учётом имеющихся факторов риска, выявление стигматов НАЖБП при проведении физикального обследования.

Из характерного набора жалоб, предъявляемых пациентом с подозрением на НАЖБП, в абсолютном большинстве случаев лидируют признаки астеновегетативного синдрома: хроническая усталость, слабость, вялость, повышенную утомляемость, снижение работоспособности, метеозависимость, частые головные боли умеренной интенсивности, головокружение, раздражительность [63]. Часть пациентов отмечает у себя признаки вегетативного дисбаланса – явления вегетативной дисфункции с преобладанием парасимпатикотонии: брадикардию, артериальную гипотензию, повышенную потливость, стойкий красный дермографизм. У больных с длительной продолжительностью развития НАЖБП формируются характерные черты личности, включающие эмоциональную лабильность, ранимость, повышенную возбудимость, ипохондрию, эгоцентризм [15].

Другие пограничные непсихотические синдромы – астенодепрессивный и тревожно-депрессивный. Проявлениями, объединяющими данные синдромы, являются сниженное настроение, чувство внутреннего напряжения, ощущение смутной беспричинной тревоги, резкие эмоциональные скачки, повышенное беспокойство и стойкое нарушение сна [15].

Развитие астении и её эквивалентов обусловлено комплексом факторов: сопутствующим обструктивным апноэ во сне, воздействием провоспалительных цитокинов и афферентацией возбуждения блуждающего нерва [220,222,273,269]. На поздних стадиях НАЖБП симптоматика может быть вызвана частичным нарушением работы детоксицирующей системы печени [82].

Ночное апноэ ведёт к гипоксии нейроцитов и нарушает нормальное соотношение фаз сна, результатом чего является синдром хронической усталости [132,207]. Воспалительные процессы в печени через афференты блуждающего нерва и выработку провоспалительных цитокинов влияют на головной мозг и также усиливают чувство усталости у пациентов с хроническими заболеваниями печени [251]. Известно, что метаболиты триптофана, серотонин и кинуренин, проходящие через гематоэнцефалический барьер, связаны не только с когнитивными нарушениями, но и с патогенезом НАЖБП [137].

Немаловажное значение придаётся составу кишечной микрофлоры, компоненты которой способны поглощать триптофан [114]. Избыточная активность кинуренина на фоне повышения содержания провоспалительных цитокинов в головном мозге была отмечена у лиц с некоторыми формами депрессивных расстройств, доказана роль дисбаланса серотонина и кинуренина в формировании эмоционального фона и синдрома хронической усталости [114].

У пациентов с морфологическими проявлениями неалкогольного стеатогепатита к клинической картине часто присоединяются диспепсический и болевой синдромы [15].

Диспепсический синдром у больных с НАЖБП характеризуется появлением тошноты, отрыжки, метеоризма, эпизодов нарушения стула (по типу запоров, реже – диареи) без чёткой связи с приёмом пищи. Подобные изменения при НАЖБП объясняются недостатками синтетической функции печени (нарушение синтеза жёлчных кислот, билирубина, продукции и секреции жёлчи) [13].

В целом, стоит отметить высокую роль оси «кишечник-печень» в природе диспепсии при НАЖБП. Продукты распада компонентов пищи, микробные метаболиты и связанные с микробами молекулярные структуры (MAMPs) транспортируются в печень через портальную вену и влияют на функцию печени. Следовательно, дисбактериоз кишечника может привести к неинфекционному хроническому повреждению печени [126].

Болевой синдром (боли и чувство дискомфорта, распирающая в области правого подреберья различной интенсивности) – признак прогрессирующего воспаления печени. Появление неприятных ощущений объясняется растяжением капсулы печени, в которой имеются болевые рецепторы (в отличие от паренхимы органа). Как правило, боль при НАЖБП имеет характерную иррадиацию в правое плечо, лопатку, межлопаточное пространство. Причина иррадиации – переход возбуждения в пределах правого диафрагмального нерва с чувствительных ветвей, иннервирующих оболочку печени на чувствительные нервы, иннервирующие плечо и шею. Обе группы ветвей берут начало в одних и тех же сегментах спинного мозга [13].

Следует учитывать, что НАЖБП – печёночный компонент метаболического синдрома [3]. Следовательно, клинические симптомы, характерные для МС, актуальны и при НАЖБП. Так, пациенты с НАЖБП часто отмечают наличие «гипертонических» головных болей, рвоту, не

связанную с приёмом пищи, сухость во рту, полиурию, полидипсию, зуд кожных покровов, низкую регенеративную способность кожи при повреждении [13].

1.4.2. Анамнестические данные больных НАЖБП

При сборе анамнеза у любого пациента крайне важно, как можно точнее указать время дебюта развития заболевания и начальные симптомы. При курации пациента с предполагаемой НАЖБП, это еще более актуально, так как начало заболевания стертое, а интенсивность клинических симптомов может периодически нарастать и стихать (средний срок прогрессирования от стадии к стадии – 7,7 года) [242].

Особое внимание уделяется росту и развитию пациента с момента рождения (вес при рождении), стереотипу питания, наследственному анамнезу (наличие у родственников сахарного диабета и его осложнений, артериальной гипертензии, перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), острого инфаркта миокарда (ОИМ), других заболеваний печени, наличия вредных привычек (с уточнением дозы потребляемых алкогольных напитков при наличии признаков злоупотребления, пачка/дней при курении, вида наркотических препаратов при наркомании), профессионально обусловленная работа с кровью и её компонентами [15].

Вес при рождении – немаловажный фактор при прогнозе течения НАЖБП. Но не только высокая масса тела (более 4 кг), но и низкая (менее 2,5 кг) имеют связь с повышенным риском развития НАЖБП по сравнению с детьми с нормальной массой тела [204]. Ещё один фактор риска метаболических заболеваний ребёнка в будущем – ожирение и чрезмерная прибавка массы тела при беременности матери [80,81,204].

Стереотип питания в семье негативно влияет на развитие МС и, в том числе, на здоровье печени [97]. При наличии избыточной массы тела,

вызванной алиментарным фактором, наиболее значимый эффект имеет модификация пищевого поведения: снижение калорийности суточного пищевого рациона (на 500-1000 ккал в день по сравнению с привычным режимом потребления), увеличение доли продуктов, содержащих растительную клетчатку, ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты и минимизация объема использования рафинированных углеводов [78]. Немаловажна информация о наличии заболеваний гепатобилиарной системы у сожителей и близких родственников.

Учитываются все лекарственные средства, принимаемые пациентом на регулярной основе или эпизодически за последние 6 месяцев. Для этого пациенту, с целью наглядной оценки, как правило, предлагается таблица фармакологических препаратов с высоким риском развития лекарственного поражения печени (ЛПП).

1.4.3. Объективный осмотр больного НАЖБП

Важной составляющей диагностики НАЖБП является объективный осмотр пациента. Одним из наиболее значимых предрасполагающих факторов развития жировых отложений в печени и коморбидных с ним состояний является избыточный вес и ожирение [98,119,125,195,208,241]. Нормальность/избыточность массы тела, конституциональное ожирение, согласно регламенту, установленному Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), устанавливается по показателю индекса массы тела (ИМТ). Пациенты с ИМТ, равным 18,5-23 кг/м², считаются имеющими приемлемый, с 23-27,5 кг/м² – повышенный и с 27,5 кг/м² и более – высокий риск возникновения состояний, связанных с ожирением [279].

В то же время, имеются данные о том, что в пределах популяции НАЖБП 19,2% пациентов имеют сниженную массу тела (ИМТ <18,5 кг/м²), 40,8% не имеют ожирения [223]. От 13 до 29% пациентов с ИМТ \geq 30 кг/м²

представляют фенотип «метаболически здорового ожирения», предполагающий нормальный липидный профиль, высокую чувствительность к инсулину и ненарушенную гликемию натощак [93]. Соответственно, определение ИМТ не является скрининговым методом диагностики НАЖБП [9].

В структуре ожирения выделяют понятие «висцерального ожирения»: избыточного отложения жировых клеток вокруг внутренних органов [11]. Именно висцеральное ожирение отвечает патогенезу развития метаболических нарушений, в том числе и НАЖБП [64,70,72,143]. К объективным маркерам висцерального ожирения относят увеличенные показатели окружностей шеи (ОШ), талии (ОТ) и коэффициента отношения ОТ и объёма бёдер (ОТ/ОБ) [35,91,237]. В численном эквиваленте положительными симптомами считаются ОШ $\geq 39,25$ см для мужчин и $\geq 34,85$ см для женщин, ОТ ≥ 94 см для мужчин и ≥ 80 см для женщин [45]. Отношение ОТ/ОБ способно более достоверно определить выраженность висцерального депо. Значимыми для НАЖБП уровнями ОТ/ОБ принято считать уровень $>0,9$ для мужчин и $>0,85$ для женщин (ВОЗ) [11].

Некоторые дерматологические проявления часты при НАЖБП вследствие общности патогенеза изменений обеих локализаций [31,77]. При НАЖБП, сопровождающейся гиперлипопротеидемией (ГЛП) с гипертриглицеридемией, часто регистрируются липидные накопления в коже с элементами неспецифического механического воспаления – липомы, ксантомы, ксантелазмы: плоские или незначительно возвышающиеся над поверхностью кожи светло-жёлтые бляшки с чёткими границами [18,58,149]. Типичное место их обнаружения: кожа век, ушных раковин, локтей, ягодиц [77]. Длительно существующий холестаза, как фактор, стимулирующий экспрессию липопротеина-Х в сыворотке крови, также способен оказывать выраженное воздействие на возникновение и прогрессирование развития ксантом и ксантелазм [250]. Застой желчи часто сопровождается кожным

зудом, вследствие чего следует обратить внимание на наличие экскориаций в наиболее доступных местах [211].

Гиперинсулинемия, как одна из составляющих патогенеза, может вызвать не только увеличение ИМТ, но и появление стрий на коже, позднего акне, тёмного окраса кожи на местах частого трения («чёрного акантоза», вызванного гиперпродукцией меланина) и андрогенетическую аллопецию [4,25,75].

Наиболее пристально хотелось бы отметить акне в роли предиктора гепатопатий. Существует множество подтверждённых исследований, предполагающих связь между кожными заболеваниями и состоянием желудочно-кишечного тракта [111,257]. Внезапно возникшие выраженные везикулопустулёзные высыпания могут быть симптомом или предвестником обострения заболевания печени вследствие активности, так называемой, оси «кожа-кишечник-печень», патогенетически связанной с дисбиозом кишечника и синдромом избыточного бактериального роста (феномен «метаболической эндотоксемии») [205,240].

Поражение паренхимы при стеатогепатите вызывает шафранный оттенок кожи. При развитии выраженного холестаза у ряда больных наблюдается оливково-желтушный окрас склер, слизистой оболочки рта, кожи (субиктеричность) [13]. Снижение активности детоксицирующей функции печени, имеющее место при прогрессирующем поражении печени, приводит к увеличению уровня вазоактивных субстанций (эстрогена и гистамина) в сыворотке крови. Происходит локальное расширение сосудов мелкого калибра, визуализирующееся в виде телеангиоэктазий. Частый спутник декомпенсированных хронических гепатитов (нарушения синтетической функции печени) – петехиальная геморрагическая сыпь, экхимозы, подкожные кровоизлияния [77].

Доказана корреляция между развитием псориаза и НАЖБП (45,2% случаев НАЖБП среди больных псориазом) [86,144,199,215]. Псориазические

изменения и НАЖБП имеют ряд общих патогенетических составляющих: хроническое системное воспаление, окислительный стресс, наличие Toll-подобных рецепторов жировой ткани, изменение продукции адипокинов (лептина, адипонектина и др.) [50].

1.4.4. Современный алгоритм диагностики печёночных патологий

Многообразие методов лабораторно-инструментальной диагностики НАЖБП печени велико. Каждый метод зарождался и совершенствовался годами, десятилетиями. Но, несмотря на это, НАЖБП и сегодня выставляется методом исключения прочих этиологических причин поражения печени.

Для удобства классификации, разделим диагностические методы на два основных типа: неинвазивные и инвазивные. Первый тип включает лабораторные и инструментальные методы диагностики. Ко второму типу относится биопсия печени с последующим гистоморфологическим анализом.

Схематично современный алгоритм диагностического поиска при печёночной патологии выглядит следующим образом (рис.3).

В представленном алгоритме выделяют два этапа. Первый обозначим как общий, второй – специальный, условной границей между которыми определим проведение специфических неинвазивных дифференциально-диагностических лабораторных тестов и/или биопсии печени.

Общий этап включает в себя стандартный первичный осмотр и диагностические лабораторные методы «первой линии». По результатам оценки общего анализа крови (ОАК), общего анализа мочи (ОАМ), биохимического анализа крови (БАК) оценивается наличие или отсутствие симптомов заболеваний печени и желчевыводящих путей.

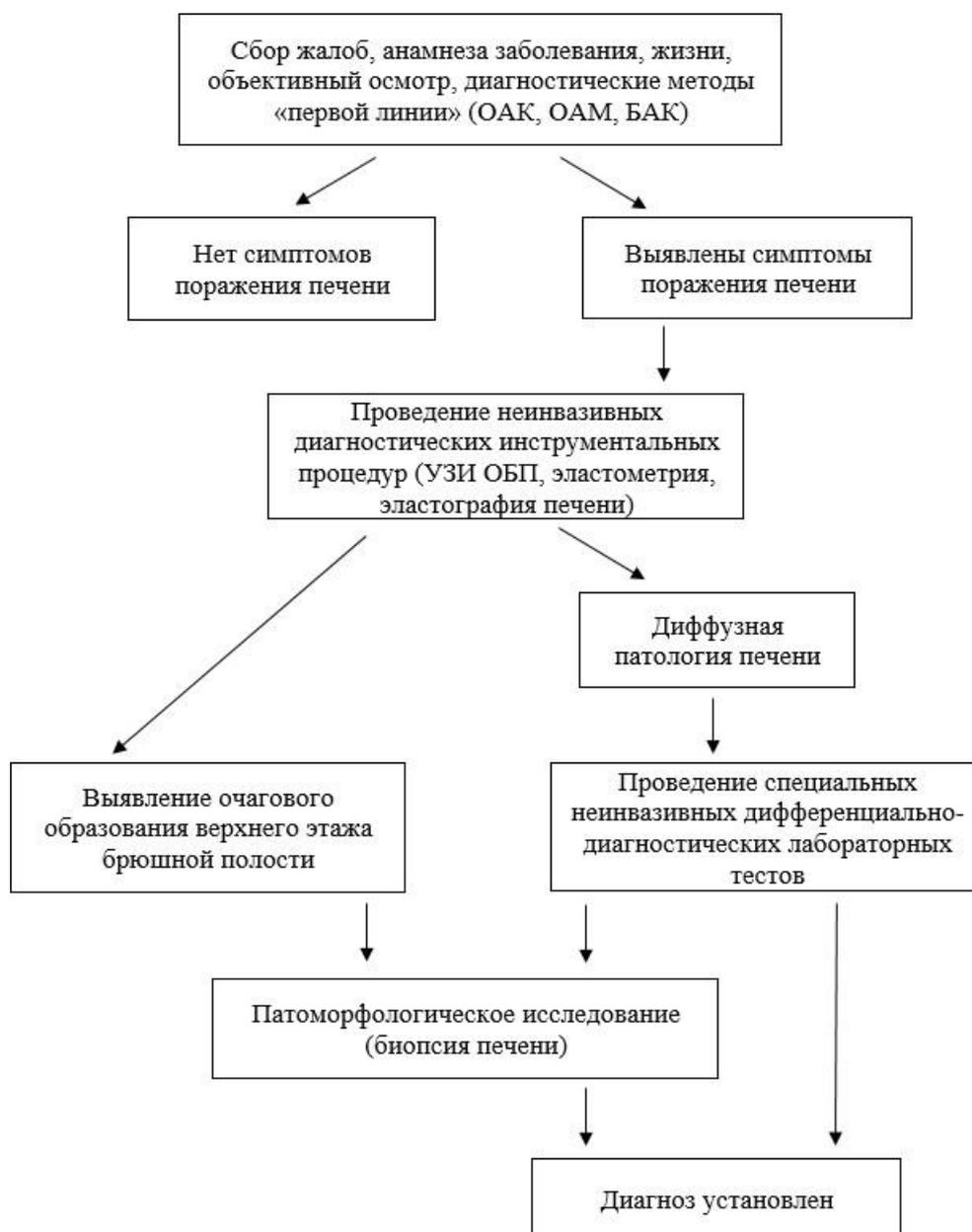


Рисунок 3. Современный алгоритм диагностики печёночных патологий

При обнаружении симптомов печёночной патологии, поиск продолжается: выполняются неинвазивные диагностические инструментальные тесты: ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), транзистентная эластография (ТЭ), эластография сдвиговой волной (ЭСВ) с эластометрией. Реже – компьютерная томография (КТ) без или с контрастированием, или магнитно-резонансные методы: томография (МРТ), в настоящее время в единичных случаях – эластография (МРЭ), сцинтиграфия

(МРС). На основании перечисленных методов исследования проводят дифференциальную диагностику очаговой или диффузной патологий печени.

На втором этапе наличие очагового образования верхнего этажа брюшной полости предусматривает прицельную биопсию обнаруженного элемента с последующим гистологическим исследованием. При диффузной патологии проводится дифференциальная диагностика с использованием клинико-диагностических тестов (табл. 3).

Таблица 3. Методы дифференциальной диагностики заболеваний печени

№	Наименование патологий	Дифференциально-диагностические средства
1.	Механическая обструкция желчевыводящих путей (ГЦК, билиарная обструкция, синдром Бадда-Киари)	УЗИ ОБП с доплерометрией, при необходимости – КТ с контрастированием, МРТ
2.	Вирусные гепатиты (А, В, С, D, E)	Оценка эпидемиологической обстановки, специфических маркёров вирусных гепатитов в сыворотке крови: <ul style="list-style-type: none"> • вирус гепатита А: специфические антитела (anti-HAV IgM, anti-HAV IgG); • вирус гепатита В: специфические антигены и антитела (HBsAg, HBeAg, Anti-HBc (IgM, total), anti-HBe, anti-HBs, HBV-DNA (ДНК вируса гепатита В); • вирус гепатита С: специфические антигены и антитела (anti-HCV-total, HCV-RNA (РНК вируса гепатита В); • вирусы гепатитов D и G: специфические антигены и антитела (anti-HDV IgM, HDV-RNA (РНК вируса гепатита D), HGV-RNA (РНК вируса гепатита G);

		<ul style="list-style-type: none"> • вирус гепатита E: специфические антитела (anti-HEV IgM, anti-HAV IgG);
3.	Аутоиммунные гепатиты	Оценка специфических маркёров аутоиммунных гепатитов (ANA, ASMA, IgG)
4.	Лекарственно-индуцированные гепатиты	Подробное изучение фармакологического анамнеза. Оценка гепатотоксичности получаемых лекарственных средств (http://livertox.nih.gov)
5.	Ишемические гепатиты	Оценка наличия гипотонии, массивного кровотечения при объективном осмотре, септического шока, недавнего употребления кокаина
6.	Первичный гемохроматоз	Оценка уровня ферритина в сыворотке крови
7.	Болезнь Вильсона-Коновалова	Оценка уровня церулоплазмينا в сыворотке крови, экскреции меди с мочой
8.	Дефицит α 1-антитрипсина	Оценка уровня α 1-антитрипсина в сыворотке крови
9.	Токсические гепатиты	Подробное изучение анамнеза жизни. Оценка уровней наиболее распространённых токсинов в крови (в соответствии с данными анамнеза и клинической картиной)
10.	Алкогольная болезнь печени (АБП)	Оценка уровней прямых (этанол, его метаболитов и суррогатов алкоголя в сыворотке крови, моче, волосах) и непрямых (карбогидрат-дефицитного трансферрина, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), коэффициента де Ритиса) маркёров алкогольной интоксикации в сыворотке крови
11.	Рак печени	Оценка уровня α -фетопротеина в сыворотке крови

1.4.5. Лабораторные методы диагностики НАЖБП

1.4.5.1. Лабораторные маркёры неалкогольного стеатоза

Неалкогольный стеатоз – наиболее распространённая и легкообратимая стадия НАЖБП. При этом наименьшее количество диагностированных случаев НАЖБП регистрируется на данной стадии. Разберём основные методы лабораторной диагностики неалкогольного стеатоза печени и причины, влияющие на недостаточный уровень своевременного выявления патологии.

В качестве ранних и доступных методов диагностики неалкогольного стеатоза печени рассматривают изменения в липидограмме (дислипидемию), высокий уровень сывороточного инсулина и С-пептида (как следствие ИР) больных НАЖБП [218,243]. Компонентами дислипидемии в данном случае являются увеличение уровня содержания триглицеридов >150 мг/дл ($>1,7$ ммоль/л), снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) $<40/50$ мг/дл у мужчин/женщин ($<1,0/1,3$ ммоль/л) и повышение уровней ЛПНП, ЛПОНП в сыворотке крови [45,125,172,227,238,266,280]. Имеет смысл определение уровня иммунно-реактивного инсулина в плазме крови натощак (ИРИ). Значение ИРИ больше 18 мкЕд/мл расценивается как базальная гиперинсулинемия, одновременное определение повышенного уровня С-пептида подтверждает полученный результат [14].

Среди опытных методов выявления инсулинорезистентности, как важного компонента в механизме развития НАЖБП, выделяют прямые, непрямые и косвенные тесты. К наиболее информативным – прямым (экзогенным) относят: пероральный инсулиновый тест толерантности (Oral Glucose Insulin Sensitivity index – OGIS, ПГТТ), инсулиновый супрессивный тест (ИСТ) и эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест (КЛЭМП) [65]. «Прямые» методики изучают метаболизм глюкозы при внешнем введении инсулина, применяются на практике редко вследствие инвазивности, возможности развития инсулин-индуцированных побочных эффектов.

ПГТТ – непрямым (основанный на действии эндогенного инсулина) тест определения ИР. Среди не прямых тестов также известны внутривенный глюкозо-толерантный тест (ВВГТТ) и постоянная инфузия глюкозы с модельной оценкой (ПИГМО), которые, вследствие собственной сложности, используются в экспериментальных условиях. В качестве метода определения скрытой ИР на фоне нормальной гликемии натощак рационально проведение анализа на определение гликированного гемоглобина (HbA1) (верхней границей нормы 5,7 ммоль/л).

Непрерывно происходит поиск наиболее точных маркёров инсулинорезистентности. Предложено множество косвенных тестов диагностики инсулинорезистентности, применимых для диагностики, в том числе, НАЖБП. Все они комплексные, используют для расчёта специальные математические формулы, имеют свои достоинства и недостатки для использования в ежедневной практике врача-терапевта и гастроэнтеролога (табл.4).

Таблица 4. Сравнительная оценка комплексных тестов диагностики инсулинорезистентности

Название теста	Ограничения для использования рутинно	Информативность для диагностики НАЖБП
Индекс ИР человека (НОМА-IR)	Инсулин плазмы натощак (один из компонентов теста) не определяется в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС)	Чувствительность – 87%, специфичность – 79% [162]
Метаболический индекс (МИ)	Не имеет	Чувствительность – 75,7%, специфичность – 89,1% [65]

Индекс логарифмического соотношения уровней триглицеридов (ТГ) и ГПН (TyG)	Сложный логарифмический расчёт	Чувствительность и специфичность пробы – 72,2 и 70,5% соответственно [175,280,283]
Индекс висцерального ожирения (ИВО, VAI)	Не имеет	Чувствительность – 72%, специфичность – 68% [167]
Индекс Саго	Инсулин плазмы натощак (один из компонентов теста) не определяется в рамках ОМС [41]	Нет данных

Превышение референсных значений указанных параметров указывает на наличие предиабета или сахарного диабета, которые могут выступать как предрасполагающие и/или сопутствующие патологии, но не гарантируют наличие НАЖБП.

При ранней диагностике стеатоза печени имеет смысл принимать во внимание отношение уровней ТГ/ЛПВП [139]. Точки отсечения ТГ/ЛПВП для выявления НАЖБП: 0,9 – для женщин и 1,4 – у мужчин [139]. О неблагоприятном прогнозе развития стеатоза свидетельствует увеличение отношения общий холестерин (ОХ)/ЛПВП [226].

При нарушении липидного обмена (в том числе при НАЖБП) высокочувствительно повышение сывороточных концентраций липидтранспортных молекул: аполипопротеинов (апо). АпоВ – аполипопротеины атерогенных липидов, апоА-I – структурные компоненты антиатерогенных ЛПВП [14,140]. Соотношение апоВ/апоА-I характеризует баланс между атерогенными и антиатерогенными липопротеинами в крови и служит ранним потенциальным маркером риска развития липидассоциированных патологий. Пороговые значения соотношения апоВ/апоА-I – 0,9 у мужчин и 0,8 у женщин [36]. Повышение клеточного

накопления липопротеинов способна оценить концентрация эндотелиальной липазы (ЭЛ) в сыворотке крови, но данный параметр не патогномоничен для гепатоцитов [71,92].

Данные липидограммы и показателей углеводного обмена могут указывать на наличие стеатоза печени, но, в целом, тесты не считаются достоверными ввиду их малой специфичности. Так, первичные дислипидемии развиваются при генетически обусловленных заболеваниях: семейной гиперхолестеринемии [154,224], семейной гиперхиломикронемии [224], семейной комбинированной гиперлипидемии, дисбеталипопротеидемии, семейной эндогенной гипертриглицеридемии и других патологиях [40]. Вторичные изменения в липидограмме связывают в том числе с особенностями диеты [106,135], атеросклерозом [62], хронической алкогольной интоксикацией, хронической болезнью почек, развитием сахарного диабета [6], гипотиреозом [85], гиперкортицизмом, хроническим стрессом, острой перемежающей порфирией, нейрогенной анорексией, лекарственной терапией бета-блокаторами, диуретиками [40], обструктивными заболеваниями печени, гепатомами и другими аномалиями, сопровождающимися холестазазом [84].

Уровень ГГТП – маркера внутриклеточного холестаза, может возрастать в сыворотке крови при жировых болезнях печени [265]. При НАЖБП в большинстве случаев степень увеличения показателя не превышает 2 норм [104]. Отдельно рассматриваемый, ГГТП не имеет высокой значимости в установлении наличия печёночного стеатоза неалкогольного генеза. Повышение уровня ГГТП в сыворотке крови встречается также у пациентов с токсическими (в т.ч. алкогольным) гепатитами [17,33,230,258,263], инфекционными заболеваниями печени, включая острые и хронические вирусные гепатиты [74,112,158,221,261], с циррозами печени [170], с неспецифическим язвенным колитом (НЯК) в сочетании с иммунным поражением желчных путей [55]. ГГТП является ранним диагностическим

признаком атеросклероза [202], ишемической болезни сердца [201], ассоциированных клинических состояний [171,260], сердечной недостаточности [200], системных заболеваний соединительной ткани [102], МС [141,183], СД 2 типа [197], гестационного диабета [176], остеопороза [120], некоторых онкопатологий [121,186] и других причин.

Повышение уровня ГГТП в сыворотке крови иногда сопровождается синхронным умеренным увеличением экспрессии маркера внеклеточного холестаза – сывороточной щелочной фосфатазы (ЩФ), что более характерно для НАЖБП [29,69]. Стоит отметить, что существует три типа ЩФ в организме человека: два тканеспецифических – плацентарный (термостабильный) (ПЩФ) и кишечный (КЩФ) и один тканенеспецифический – почечно-печеночно-костный [49]. Рутинное определение уровня ЩФ в составе биохимического анализа крови не предполагает разделение параметра на изоформы. Таким образом, уровень ЩФ также не может быть опорным при диагностике конкретно стеатоза печени.

Сывороточные уровни печёночных трансаминаз: аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) являются потенциальными биохимическими маркерами для оценки степени печёночного стеатоза при НАЖБП [203]. Статистически, самым частым лабораторным признаком НАЖБП является повышение АЛТ [10]. Более точными в плане диагностики стеатоза могут считаться референсные нормы АЛТ не более 30 Ед/л для мужчин и 19 Ед/л – для женщин (при стеатогепатите показатели возрастают не более, чем до 4-5 норм) [29,84]. Вместе с тем, клинически значимые гистологические изменения при НАЖБП в ткани печени наблюдаются у пациентов и с нормальным уровнем АЛТ [146], а повышение экспрессии в экспериментах не коррелировало со степенью тяжести патологии [228]. Соответственно, чувствительность параметра

недостаточна. Коэффициент Де Ритиса (АСТ/АЛТ) при НАЖБП у женщин обычно не превышает 1,7, у мужчин – 1,3 [10].

Избыточное количество мочевой кислоты стимулирует окислительный стресс – образование реактивных радикалов кислорода, определяющее накопление жира при стеатозе [61]. Выявлена прямая связь между гиперурикемией и наличием жировых изменений в печени [268,272,284]. Числовое значение уровня мочевой кислоты как предиктора прогрессирования НАЖБП для обоих полов – выше 308 мкмоль/л [148,157].

При снижении детоксикационной функции печени нарушается превращение аммиака в мочевины, вследствие чего при прогрессирующих стадиях НАЖБП нередко наблюдается гипераммониемия [46].

Известно, что адипокины оказывают влияние на механизм развития процессов гипертрофии и гиперплазии адипоцитов (в том числе и в ткани печени). Из адипокинов на стадии стеатоза печени при неалкогольной этиологии процесса нередко регистрируется снижение уровней адипонектина [60,165], аспросина (аспрозина) [57,67], грелина [42], повышение экспрессии лептина и резистина [28,60,165,198,244]. Наиболее диагностически эффективна идентификация сочетания высокого уровня аспросина в сыворотке крови и низкого уровня адипонектина, свидетельствующая о наличии ИР при НАЖБП [166]. Отдельно выделяют высокую роль лептина и лептинорезистентности в развитии выраженности изменений при НАЖБП [38]. Лептин подавляет секрецию инсулина, ингибирует его воздействие на клетки, способствуя развитию ИР инсулинозависимых тканей [90], пропорционально реагирует на степень висцерального ожирения (в том числе, печени) [217,233]. Информативен расчёт отношения показателей лептин/адипонектин (l/a), увеличение которого свидетельствует о процессе накопления внутриклеточных липидных отложений [194]. Но соединения из группы адипокинов неизбирательны и реагируют на состояние, сопровождающееся ожирением любого органа и конституциональное

ожирение в целом, что определяет высокую погрешность при исследовании наличия печёночного стеатоза.

Адиipoциты не только имеют собственную гормональную активность, но и выделяют провоспалительные цитокины при липолизе. Усиление окислительного стресса, сопровождающее жировое перерождение печени, достоверно повышает сывороточные концентрации провоспалительных цитокинов: α , γ -интерферонов (ИФН), фактора некроза опухоли (ФНО) – α , интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 [2,30,83,247], гепатокинов фетуинов-А, В [133,209]. Выявление уровня ИЛ-6 в сыворотке крови выше 6,1 пг/мл (при нормальных показателях активности АЛТ) можно использовать для диагностики стеатоза печени [2]. ИЛ-6 тропен к тканям печени и, в данном случае, может выступать как «гепатоцитактивирующий фактор», индуцируя синтез многих острофазных белков, таких как фибриноген и С-реактивный белок (СРБ) (прогнозирует неблагоприятное течение процесса) [73].

Из менее изученных на сегодняшний день маркёров печёночного стеатоза при НАЖБП выделяют гомологи фосфатазы и тензина (phosphatase and tensin homolog – PTEN), LD-ассоциированные белки (белки «липидных капель»). PTEN участвуют в регуляции скорости апоптоза клетки, уровень белков данной группы снижается в дебюте НАЖБП, что также может учитываться в процессе верификации диагноза [239]. Увеличение концентрации LD-ассоциированных белков (17- β гидроксистероиддегидрогеназы-13 и перилипинов-1,2,3,5) могут указывать на изменение липидного обмена гепатоцитов (снижение липолиза, липодистрофию) [249,252,264].

В целях повышения информативности неинвазивных маркёров неалкогольного стеатоза используют комплексные индексы, состоящие из нескольких различных показателей. Рассмотрим наиболее распространённые и сравнительно простые в использовании индексы, направленные на оценку развития печёночного стеатоза (табл.5).

Таблица 5. Сравнительная оценка комплексных тестов диагностики НАЖБП

Название теста	Ограничения для использования рутинно	Информативность для диагностики НАЖБП
Жировой индекс печени (индекс стеатоза печени) (fatty liver index – FLI)	Сложный логарифмический расчёт	При значении FLI ≥ 60 , вероятность стеатоза $>78\%$ [45]
Шкала уровня печёночного стеатоза при НАЖБП (NAFLD liver fat score – NLFS)	Инсулин плазмы натощак (один из компонентов теста) не определяется в рамках ОМС [41]	Результаты теста NLFS $> -0,640$ с чувствительностью и специфичностью 86% и 71% соответственно свидетельствует в пользу НАЖБП [27]
Индекс печёночного стеатоза (Hepatic steatosis index – HSI)	Не имеет	Пороговое значение HSI $>36,0$ с чувствительностью 92% отражает наличие стеатоза печени у пациента [27,71]
Индекс жировой болезни печени (fatty liver disease-index – FLD-I)	Не имеет	Значения FLD-I $<28,0$ или $>37,0$ исключают наличие НАЖБП со специфичностью $94,9\%$ и выявляют печёночный стеатоз с чувствительностью $96,0\%$ [142]
СтеатоТест	Содержит 7 показателей, в том числе α -2-макроглобулин, аполипопротеин 1А, гаптоглобин, не определяемые по ОМС [19]	При отсечении $0,30$ имеет 90% -ную чувствительность, при отсечении $0,72$ – 90% -ную специфичность [16,59]

1.4.5.2. Лабораторные маркёры НАСГ

Неалкогольный стеатогепатит – следующая, более прогрессивная стадия развития НАЖБП. Характеризуется неинфекционными воспалительными явлениями в гепатоцитах, вызванными их жировым повреждением. Выставление диагноза «неалкогольный стеатогепатит» правомерно лишь при использовании результатов комплексных диагностических тестов, либо при оценке комбинации лабораторных и высокоточных инструментальных тестов. Помимо методов оценки стеатоза печени, рационально рассмотрение и других, специфичных уже для воспалительных процессов, показателей. Отметим, что часто стеатогепатит, как и стеатоз, встречается в бессимптомных формах [146].

Имеются многократно подтверждённые данные о корреляции повышенного уровня ферритина в крови и развития НАСГ [117,245,274]. Ещё в 1997 г. R. Moirand и Y. Deugnier предложили термин «дисметаболический синдром перегрузки железом» (Dysmetabolic iron overload syndrome – DIOS, ДСПЖ) [124], а в 2008 г. A. Riva и соавт. предложили критерии синдрома DIOS/IR-НЮ, согласно которым ферритин более 400 мкг/л у мужчин и более 300 мкг/л у женщин с ожирением является маркером ИР [229]. Причины данного явления, по всей видимости, многофакторны: от наиболее очевидных, связанных с бесконтрольным потреблением железа извне вследствие несбалансированной диеты, портальной гипертензии с гиперспленизмом, портокавальным шунтированием крови и депонированием её в сосудах печени до повышения транслокации трансферриновых рецепторов на мембранах гепатоцитов, энтероцитов, приводящей к увеличению поступления железа в клетку и стимулированию синтеза ферритина [54].

Повышение сывороточного уровня С-реактивного белка (СРБ) отражает наличие воспалительного процесса в организме, что касается и неалкогольного стеатогепатита [178]. Безусловно, СРБ – неспецифический

воспалительный маркёр, он способен лишь косвенно указать на синдром мезенхимально-клеточного воспаления печени. То же касается и провоспалительного цитокина ФНО- α , повышение экспрессии которого наблюдается со стадии стеатоза печени [2].

С целью диагностики неалкогольного стеатогепатита также возможно определение метаболома сыворотки крови с помощью метода газовой хромато-массспектрометрии (ГХ-МС): пониженный уровень 4-гидроксимасляной кислоты и соединения-360 и повышенный уровень сахарного спирта с высокими показателями специфичности и чувствительности позволяют заподозрить развитие воспалительных изменений жирового геноза в ткани печени [1].

Ещё один биомаркёр неалкогольного стеатогепатита – нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) [153]. У пациентов с НАЖБП на стадии стеатогепатита снижение уровня BDNF $\geq 19,1$ нг/мл трактовалось как один из наиболее значимых независимых неблагоприятных прогностических факторов заболевания (что подтверждает роль оси «печень-мозг» в патогенезе НАЖБП) [153].

1.4.6. Инструментальные методы диагностики НАЖБП

Из инструментальных методов диагностики НАЖБП, используемых в современной клинической практике, целесообразно выделить УЗИ ОБП [266]; ТЭ печени; ЭСВ печени с эластометрией, КТ ОБП, МРТ ОБП, МРЭ печени, МРС печени [192,248] (табл.6).

УЗИ ОБП способно определить факт наличия гиперэхогенности печёночной ткани, выражаемый качественно; признаки цирроза печени (расширение диаметра воротной и печёночной вен, открытых дополнительных венозных анастомозов, портальной гипертензии по результатам режима цветного доплеровского картирования), осложнений заболевания

(гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК)) [173]. На основе субъективной оценки степени визуализации патологий, стеатоз обычно классифицируется по степеням: нет, легкая, умеренная и тяжелая [173]. При стеатозе умеренной и тяжелой степеней визуализация достаточна для определения типа патологии с высокой диагностической чувствительностью и специфичностью для НАЖБП – 78,4-90,8 и 76,9-90,9% соответственно [168]. При лёгком стеатозе сонографические особенности более тонкие, чувствительность метода падает до 62,2-82,1%, специфичность – до 76,2-90,1% [168]. Метод прост, относительно недорог и неинвазивен, корреляция с гистологическими данными приемлемая (0,33-0,8) [173]. Таким образом, использование УЗИ ОБП целесообразно в качестве скринингового метода для выявления явных изменений морфологии печени, однако для верификации начальных стадий НАЖБП и мониторинга динамики терапии возможности метода недостаточны, отметим также необходимость предварительной подготовки исследуемого для исключения избыточного метеоризма, влияющего на качество визуализации [281].

Эхокардиография может считаться весьма перспективным методом диагностики висцерального ожирения вследствие возможности определения толщины эпикардальной жировой ткани. Общность механизма накопления жирового материала в эпикардальной области и внутри печени позволяет назвать толщину эпикардальной жировой ткани (ТЭЖТ), определённой с помощью ультразвука, не только маркёром, но и предиктором стеатоза печени (из исследования CAESAR) [161,169]. У пациентов с НАЖБП более высокая толщина эпикардального жира связана с тяжестью фиброза печени [213].

Во время использования всех УЗИ-методов первостепенную значимость имеет человеческий фактор (субъективная оценка специалиста) при интерпретации результатов исследования, что увеличивает риск возникновения ошибок в заключении. Переход к объективизации при использовании ультразвука возможен с использованием эластографических

методов. Наиболее широко распространённым методом ультразвуковой эластографии является вибрационно-контролируемая транзиентная эластография (ТЭ), но активно внедряются в практическую деятельность и другие методы эластографии, к которым относятся точечная эластография сдвиговой волной (тЭСВ), включающая в себя определение импульса силы акустического излучения (ARFI) или 2-мерная эластография сдвиговой волной (2D-ЭСВ) с эластометрией [113].

Метод ТЭ печени может давать погрешности вследствие точечного определения упругости печёночной ткани (5 условных точек, определённых по результатам УЗИ) с пределом глубины 5 см и фиксированным размером контрольного объема 4 см [234]. Дополнять ТЭ может режим определения контролируемого параметра затухания (КПЗ, UAP), который можно назвать ключевым моментом в диагностике печёночного стеатоза при помощи ультразвуковой эластографии [53]. Степень корреляции с гистологически определённой степенью стеатоза печени – 0,81 (высокая) [173]. Клиническое использование КПЗ в ряде случаев ограничивается влиянием конституционального ожирения и асцита, процедура также не рекомендована пациентам с кардиостимуляторами и беременным женщинам из-за высокой акустической мощности импульса, но является одним из самых прогрессивных методов ранней диагностики НАЖБП, который допустимо использовать как для постановки диагноза, так и в целях мониторинга динамики ситуации [281].

В случае использования ЭСВ с эластометрией сдвиговые волны максимальная эффективность метода выявлена при диагностике фиброза печени, чувствительность при этом составляет более 89%, специфичность – более 88% [113].

Печень без признаков НАЖБП на КТ имеет показатель в 60 ± 10 HU. Отношение плотностей печени и селезёнки $<0,9$ на КТ без применения контраста предлагаются в качестве пороговых значений для обнаружения

умеренной или высокой степени стеатоза с чувствительностью 59,7-81,7% и специфичностью 88,1-97,7% [108,173]. Чувствительность метода для лёгкой степени стеатоза – от 52 до 62% [281]. Логично, что для определения лёгкой степени стеатоза печени КТ использовать не рекомендуется. Основные погрешности могут возникнуть из-за ожирения пациента или причин, не позволяющих, согласно инструкции, задержать дыхание. Кроме того, влияют на результат калибровка томографа, наличие асцита, воспалительного процесса, отложение коллагена (фиброз), гликогена (болезнь накопления гликогена), железа (гемохроматоз и гемосидероз), меди (болезнь Вильсона-Коновалова) и йода (присутствие рентгенконтрастного вещества) [105]. Именно поэтому для диагностики стеатоза печени более информативным является КТ без контрастирования, т.к. показания будут изменяться в зависимости от объёма, времени и скорости введения вещества [40].

Близким к абсолютно точному методу диагностики доцирротических стадий неалкогольной жировой болезни печени является магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) – неинвазивное перспективное исследование, которое не несёт лучевой нагрузки, не зависит от человеческого фактора и способно определить химический состав органа, обменные процессы в печени, но практически неиспользуемое в настоящее время [130].

1.4.7. Гистологическое строение печени на доцирротических стадиях неалкогольной жировой болезни печени

Биопсия печени является «золотым стандартом» постановки диагноза НАЖБП [266]. Гистологическая оценка степени стеатоза обычно полуколичественная и основана на проценте вовлечения гепатоцитов. Поражение паренхимы делится на стадии (трети): от 5 до 33%, от 33 до 66% и >66% (Brunt E., 1999, 2001). Соответственно, тяжесть стеатоза может считаться легкой, умеренной или тяжелой [181].

При проведении биопсии следует учесть, что процедура субъективно неприятна, требует специальных условий проведения, сопряжена с высоким риском осложнений во время и после проведения манипуляции, охватывает только 0,2% печёночной паренхимы и не предоставляет информации о том, является ли распределение инфильтратов однородным или гетерогенным [96]. Кроме того, оценка гистологического строения органа продолжительна по времени и не относится к «срочным» диагностическим процедурам. Основные гистологические характеристики НАЖБП приведены в табл.6 [236,253].

Таблица 6. Характеристика патоморфологических изменений при НАЖБП

№	Признак
1.	Макровезикулярный стеатоз или смешанный (макро- и микровезикулярный) вариант
2.	Баллонная дистрофия с признаками жировой инфильтрации
3.	Лобулярное воспаление (полиморфноядерный лейкоцитарный и мононуклеарный инфильтрат). Мегамитохондрии в гепатоцитах
4.	Перисинусоидальный фиброз
5.	Липогранулемы в дольках. жировые кисты

1.5. Нерешенные проблемы диагностики НАЖБП

По данным литературы, менее 5% лиц с НАЖБП (любой стадии) знают о своем заболевании [123]. По сравнению, например, с вирусными гепатитами, о наличии которого у себя в организме осведомлены 38% больных [123]. Возможно, это связано с отсутствием специфических симптомов НАЖБП, или с недооценкой значимости НАЖБП среди врачей-терапевтов и эндокринологов (по данным глобального опроса), или недостаточного внимания с точки зрения общественного здравоохранения [182,276], но это уже привело к тому, что 12-14% людей с НАЖБП находятся в стадии НАСГ,

который может прогрессировать до тяжёлого фиброза, цирроза или рака печени [22].

Специфического маркера НАЖБП, который мог бы решить проблему диагностики заболевания, и был бы пригоден для использования в реальной рутинной практике, не существует.

Значение САР в совокупности с уровнем сывороточного SFRP4 и использованием высокочувствительных неинвазивных индексов стеатоза печени позволят модифицировать современное представление о ранней диагностике НАЖБП, разработать алгоритм ранней неинвазивной диагностики НАЖБП.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика групп исследования

Работа была проведена на кафедре факультетской и госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» в период с 2016 по 2021 гг. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова» (протокол №20-05 от 28.05.2020 года).

Настоящее исследование включало несколько этапов (рис. 4). На первом этапе был проведён ретроспективный анализ 1150 амбулаторных карт пациентов БУ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Чувашии, БУ «Городская клиническая больница №1» г. Чебоксары Минздрава Чувашии и БУ «Новочебоксарская городская больница» Минздрава Чувашии за период 2016-2018 гг. для формирования двух групп исследования: опытной (О) и контрольной (N).

Поиск происходил в соответствии с критериями включения и исключения. Критериями включения в исследование (опытная группа) стали: возраст больных – старше 18 лет, дееспособность, наличие верифицированного диагноза НАЖБП (с помощью комплексных лабораторно-диагностических, эластографических тестов и/или с помощью патоморфологического исследования).



Рисунок 4. Дизайн исследования

В группу N (контрольную) вошли практически здоровые участники, проходившие ежегодный плановый медицинский осмотр от организации по месту занятости, не имевшие других острых и хронических заболеваний, патологических изменений по данным стандартных лабораторных тестов крови, УЗИ ОБП, без вредных привычек, не принимавшие лекарственные препараты на момент проведения эксперимента и в течение 2 месяцев до его начала.

Результатом поиска стали 419 пациентов: 221 человек с НАЖБП (группа O) и 198 относительно здоровых пациентов (группа N) пациентов.

Далее отобранные пациенты оценивались на целесообразность участия в эксперименте путём наличия критерий невключения.

Критериями невключения являлись:

- отказ от участия в исследовании;
- недееспособность (возраст младше 18 лет, наличие психиатрических заболеваний);

- наличие алкогольной или наркотической зависимости, в том числе, в анамнезе;
- гепатиты: острые и хронические вирусные, токсические, аутоиммунные, лекарственно-индуцированные, ишемические;
- цирроз печени любого генеза;
- другие хронические заболевания печени (болезнь Жильбера, болезнь Вильсона, первичный гемохроматоз, дефицит α 1-антитрипсина);
- механическая обструкция желчевыводящих путей (гепатоцеллюлярная карцинома, билиарная обструкция вследствие желчекаменной болезни, синдром Бадда-Киари);
- наличие любых онкопатологий;
- ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность (ХСН, стадии 2а-3б (по Василенко-Стражеско));
- неконтролируемая артериальная гипертензия, злокачественное течение артериальной гипертензии с частыми кризами, осложнениями;
- тромбоз-ассоциированные состояния в анамнезе (тромбоэмболии легочной артерии, ишемические инсульты головного мозга, инфаркты миокарда);
- ХБП 2-5 стадия (KDOQI) (с отёчным синдромом), почечный фиброз;
- сахарный диабет 1, 2 типов;
- остеопороз (с клиническими проявлениями в виде частых переломов), генетические нарушения формирования костной ткани, болезнь Пайла;
- беременность, лактация;
- эндометриоз 3 и 4 степеней у женщин;
- любые аутоиммунные патологии (в том числе, псориаз).

Каждый участник эксперимента добровольно согласился на проведение эксперимента и использование научной группой своих клинико-диагностических данных.

Итоговое количество пациентов, прошедших отбор и подписавших согласие на участие в эксперименте – 162 человека (52 относительно здоровых исследуемых, 110 пациентов с НАЖБП) приведены в табл.7.

Таблица 7. Количество пациентов с НАЖБП и относительно здоровых людей, не участвовавших в эксперименте по различным причинам

Группа	Отказ от участия	Наличие сопутствующих заболеваний	Использование лекарственных препаратов	Недееспособность, алкогольная или наркотическая зависимость	Особые физиологические состояния (беременность, лактация)
Пациенты с НАЖБП (О), 111 чел	11	40	25	29	7
Относительно здоровые пациенты (N), 125 чел.	58	0 (основное условие отбора в контрольную группу)	37	9	21

Среди прошедших исследование обеих групп отмечалось практически равное количество лиц мужского и женского пола (табл.8), возрастной диапазон исследуемых был также сопоставим и варьировался в пределах от 18 до 80 лет (Me (O) – 50 лет, Me (N) – 48 лет) (табл.9).

Таблица 8. Соотношение исследуемых опытной и контрольной групп по полу

Показатели	Категории	Абс.	%
Пол (O)	женский	54	49,1
	мужской	56	50,9
Пол (N)	женский	23	53,5
	мужской	20	46,5

Таблица 9. Возрастные характеристические данные пациентов с НАЖБП и практически здоровых лиц

Показатели	Me	Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Возраст (O)	50	41 – 60	110	18	77
Возраст (N)	48	28 – 65	86	18	80

2.2. Методы исследования

Далее, в течение 2 недель, каждому участнику эксперимента был проведён ряд исследований:

1. Сбор жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, оценка сопутствующих заболеваний, объективный осмотр.
2. Лабораторные исследования (ОАК, БАК, липидограмма, SFRP4).
3. Инструментальные исследования (УЗИ ОБП, ТЭ (КПЗ), ЭСВ с эластометрией).
4. Оценка МИ, ИВО, FLD-I, HSI.

2.2.1. Методика основных моментов сбора жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, оценки сопутствующих заболеваний, объективного осмотра.

Сбор жалоб осуществлялся в виде беседы с дальнейшим использованием активного опроса. Особое внимание уделялось генетическим аспектам, семейной предрасположенности к ожирению, заболеваниям, наследуемым внутри семьи пациента, состоянию здоровья родственников.

При сборе фармакологического анамнеза учитывались все лекарственные средства, принимаемые пациентами на регулярной основе или эпизодически за последние 6 месяцев. Для этого пациенту с целью наглядной оценки предлагалась таблица фармакологических препаратов с высоким риском развития лекарственного поражения печени (ЛПП) (табл.10).

Таблица 10. Лекарственные препараты с высоким риском развития ЛПП (модиф.) [115]

№	Фармакологическая группа	Наименования подгрупп/лекарственных средств
1	Антибактериальные препараты	Амоксициллин/клавуланат, изониазид, триметоприм/сульфаметоксазол, моксифлоксацин, кларитромицин, джозамицин, нитрофурантоин, миноциклин, тетрациклин, клиндамицин, линкомицин, метронидазол, рифампицин, рифабутин, тигециклин
2	Противогрибковые препараты	Флуконазол, вориконазол, каспофунгин, итраконазол
3	Противовирусные препараты	Зидовудин, диданозин, атазанавир, дарунавир, невирапин, нелфинавир
4	Противоопухолевые препараты	Циклоспорин А, гемцитабин, меркаптопурин, доцетаксел, тамоксифен
5	Сахароснижающие препараты	Гликлазид, глибенкламид
6	Блокаторы гистаминовых рецепторов	Циметидин, дезлоратадин
7	Гиполипидемические препараты	Фибраты, статины
8	Иммуномодуляторы	Интерферон – бета, интерферон – альфа, ингибиторы фактора некроза опухоли, азатиоприн, метотрексат, сульфасалазин
9	Фитопрепараты и диетические добавки	Экстракт зеленого чая (катехин), анаболические стероиды, пирролизидиновые алкалоиды, флавококсиб
10	Препараты для заместительной гормональной терапии	Эстрогены/Эстрадиол, гестагены/прогестерон, комбинированные препараты: эстроген- и гестагенсодержащие, эстроген- и андрогенсодержащие
11	Противоэпилептические препараты	Фенитоин, карбамазепин, ламотриджин, вальпроевая кислота

12	Нестероидные противовоспалительные препараты	Парацетамол, ибупрофен, кетопрофен, кеторолак, целекоксиб, нимесулид, ацетилсалициловая кислота
13	Антигипертензивные препараты	Атенолол, метопролол, эналаприл, метилдопа, дилтиазем, верапамил
14	Тиреотропные препараты	Тиамазол, пропилтиоурацил
15	Противоподагрические препараты	Аллопуринол
16	Антиаритмики	Амиодарон
17	Ретиноиды	Ацитретин, изотретиноин
18	Другие препараты	Андрогенсодержащие стероиды, ингаляционные анестетики, ингибиторы протонной помпы, препараты никотиновой кислоты

Амбулаторная карта пациента (информация о ранее выставленных диагнозах, диспансерных наблюдениях) оценивалась ещё на этапе отбора участников эксперимента, информация уточнялась при очном общении с исследуемыми.

При объективном осмотре ИМТ определялся расчётным методом по формуле Кетле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$. ОТ и ОБ измерялись при помощи гибкой сантиметровой ленты.

2.2.2. Методика проведения лабораторных исследований (ОАК, БАК, липидограммы, SFRP4).

Общий и биохимический анализы крови проводились по общепринятым методикам, описанным в литературе [156,196,271].

Гематологические показатели (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов в 1 л венозной крови, уровень гемоглобина) определялись на гематологическом анализаторе Beckman Coulter LH 750 (США).

Содержание АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общего и прямого билирубина, глюкозы, показателей липидного обмена (ХС, ЛПВП, ЛПНП, ТГ) оценивали на анализаторе Beckman Coulter AU 680 (США).

Уровень сывороточного SFRP4 определялся стандартным методом проведения иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи тест-набора ELISA Kit for SFRP4 human (Cloud-clone corp., сертификат № ISO13485:2003 EN ISO13485:2012/ISO9001:2008) на микропланшетном фотометре (ИФАImmunochem-2100 (High Technology Inc., США) с использованием инструкции к набору.

Лабораторные тесты проводились в условиях централизованной клиничко-диагностической лаборатории БУ «Республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Чувашской Республики.

2.2.3. Методика проведения инструментальных исследований (УЗИ ОБП, ТЭ (КПЗ), ЭСВ с эластометрией).

Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы проводили с помощью аппарата «Mindray DC-7» (Китай). При выполнении исследования, учитывались характерные для НАЖБП изменения печени: гепатомегалия, факт наличия гиперэхогенности печёночной ткани, признаки цирроза печени (расширение диаметра воротной и печёночной вен, открытых дополнительных венозных анастомозов, портальной гипертензии по результатам режима цветного доплеровского картирования), отсутствия очаговых образований печени.

Подтверждение диагноза «НАЖБП» осуществлялось при помощи одномерной (транзиентной) эластографии печени с использованием режима КПЗ (Фиброскан, Echo-Sens, Франция; Fibrotouch, iLivTouch, Китай) и двумерной эластографии сдвиговой волной (ЭСВ) с эластометрией (Aixplorer, Supersonic Imagine, Франция). Средние значения жёсткости печени (E_{mean} , кПа) пациентов обеих групп оценивались при проведении ЭСВ с эластометрией.

Эффективность применения ЭСВ с эластометрией имеет высокую диагностическую значимость в вопросах диагностики диффузных заболеваний печени. Чувствительность, специфичность и точность теста составляет 94,0%, 97,8%, 94,9% соответственно для диагностики НАЖБП [21].

Интервал полученных значений жёсткости печени – 4,6-13,8 кПа, градация результатов по стадиям осуществлялась согласно классификации Metavir (табл.13). Пациенты с эластографическими значениями жёсткости печени более 14 кПа (цирроз печени) в исследовании не участвовали.

Таблица 13. Стадии фиброза печени по шкале Metavir [21] (модиф.)

Степень фиброза	Соответствующие пределы значений, кПа
F0 – нормальные значения	<6,2
F1 – начальная степень фиброза	6,2-8,3
F2 – фиброз с умеренными изменениями	8,3-10,8
F3 – фиброз с существенными изменениями	10,8-14
F4 – цирроз печени	≥14

Стеатоз печени количественно измерялся при помощи ТЭ с использованием режима КПЗ, который можно назвать ключевым моментом в диагностике стеатоза при помощи ультразвуковой эластографии [53]. Степень корреляции с гистологически определённой степенью стеатоза печени – 0,81 (высокая) [173]. Показатели стеатоза печени были представлены в диапазоне от 148-294 дБ/м, условное деление их по стадиям представлено в табл. 14.

Данные оценки стеатоза печени, используемые для количественных расчётов (сравнения групп данных, изучение характеристик корреляционной связи), были получены с аппарата Fibrotouch (iLivTouch, Китай).

Таблица 14. Стадии стеатоза печени [231]

Степень стеатоза	Соответствующие пределы значений, дБ/м
S0	≤ 240
S1	241-265
S2	266-295
S3	> 295

2.2.4. Методика оценки МИ, ИВО, FLD-I, HIS.

Индексы стеатоза печени отбирались путём максимального приближения к реальным рутинным условиям клинической практики. Критериями отбора служили: высокая информативность (по данным литературы), отсутствие необходимости использования дополнительных маркёров, не входящих в список определяемых в рамках ОМС) (экономичность), простота расчётов (возможность работы даже без доступа к сети Интернет), неинвазивность. Четырём отобраным индексам (МИ, ИВО, FLD-I, HIS) было дано определение «рутинные» для использования в данной работе (табл.15).

Таблица 15. Методика расчёта и основные характеристики «рутинных» индексов НАЖБП

Название теста	Формула теста	Интерпретация	Информативность для НАЖБП
Метаболический индекс (МИ)	$\frac{[\text{ТГ натошак (ммоль/л)} \times \text{глюкозы плазмы натошак (ГПН) (ммоль/л)}] / \text{ЛПВП}^2 \text{ натошак (ммоль/л)}}{[65]}$	$\geq 7,0$ соответствует наличию ИР, увеличение показателя пропорционально степени ИР	Чувствительность – 75,7%, специфичность – 89,1% [65]
Индекс висцерального	Мужчины: $(\text{ОТ}/39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})) \times$	$> 3,5$ – общее значение для диагностики	Чувствительность – 72%,

ожирения (ИВО, VAI)	$(\text{TГ}/1,03) \times (1,31/\text{ЛПВП})$. Женщины: $(\text{ОТ}/36,58 + (1,89 \times \text{ИМТ})) \times (\text{TГ}/0,81) \times (1,52/\text{ЛПВП})$ [68,167]	стеатоза печени (максимальные показатели для здоровых лиц: <30 лет — 2,52; 30–42 лет — 2,23; 42–52 года — 1,92; 52–66 лет — 1,93; > 66 лет — 2,00)	специфичность – 68% [167]
Индекс печёночного стеатоза (Hepatic steatosis index – HSI)	$8 \times \text{АЛТ}/\text{АСТ} + \text{ИМТ} + 2 \text{ пол}$ (женщина=2/мужчина=0) + СД (да=2/нет=0)	>36,0 – положительный результат	Чувствительность – 92% [71,89]
Индекс жировой болезни печени (fatty liver disease-index – FLD-I)	$\text{ИМТ} + \text{TГ} + 3 \times \text{АЛТ}/\text{АСТ} + 2 \times$ гипергликемия натоцак (ГПН ≥ 126 мг/дл=1, ГПН <126 мг/дл=0) [89]	<28,0 или >37,0 исключают наличие НАЖБП	Чувствительность – 96,0%, специфичность – 94,9% [142]

2.3. Статистическая обработка данных

Статистический анализ проводился с использованием программ Microsoft Office Excel 2016, StatTech v. 2.8.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3).

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода, применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена.

Оценка чувствительности (Se) и специфичности (Sp) комплексных индексов стеатоза печени проводилась при помощи стандартных формул:

- $Se = TP/V \times 100\%$, где TP – истинно положительные результаты исследования, V – количество всех заболевших;
- $Sp = TN/D \times 100\%$, где TN – истинно отрицательные случаи, D – количество здоровых пациентов.

ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Оценка информативности «рутинных» неинвазивных индексов НАЖБП

МИ является одним из самых распространённых и часто используемых индексов при диагностике ранних стадий НАЖБП. Значения $MI \geq 7,0$ являются «положительными» и соответствуют наличию ИР. В описываемом эксперименте чувствительность МИ определилась на уровне 93,64% (отношение 103 диагностированных пациента со стеатозом печени к 110 изучаемым больным НАЖБП). Ни у одного здорового человека показатель МИ не превысил 7, соответственно, специфичность МИ для стеатоза печени в конкретном случае – 100% (рис.5).

Значения $FLD-I < 28,0$ или $> 37,0$ исключают наличие НАЖБП со специфичностью 94,9% и выявляют печёночный стеатоз с чувствительностью 96,0% [142]. Настоящее исследование позволило выявить 72 пациента с НАЖБП и положительным результатом $FLD-I$, что определяет 65,45% чувствительности при общем количестве больных НАЖБП 110 в эксперименте. Специфичность теста зависела от отношения 49 здоровых людей, которым индекс смог дать верную численную интерпретацию состояния здоровья их печени, к 52 здоровым участникам эксперимента в целом, и составила 94,23% (рис.5).

Чувствительность ИВО, при выборе рекомендуемых пороговых значений индекса (от 3,5 для стеатоза печени и 2,52 и далее, соответственно возрасту, для подтверждения отсутствия патологии), в настоящем исследовании составила 73,64% (отношение 81 больного, классифицированного как больного, к общему количеству исследуемых 110 больных). Среди здоровых лиц ИВО превысил максимальные значения в 12 из

52 случаев. Специфичность ИВО как индикатора стеатоза печени здесь была равна 76,92% (рис.5).

Используя рекомендуемое пороговое значение HSI >36,0, чувствительность и специфичность индекса в настоящем исследовании составила 55,45% (отношение 61 больных, классифицированных как больных, на общее количество больных – 110 человек). Специфичность индекса HSI в рассматриваемом эксперименте – 98,08% (отношение 51 здорового исследуемого, классифицированного индексом как здорового, на общее количество здоровых лиц, равное 52 респондентам) (рис.5).

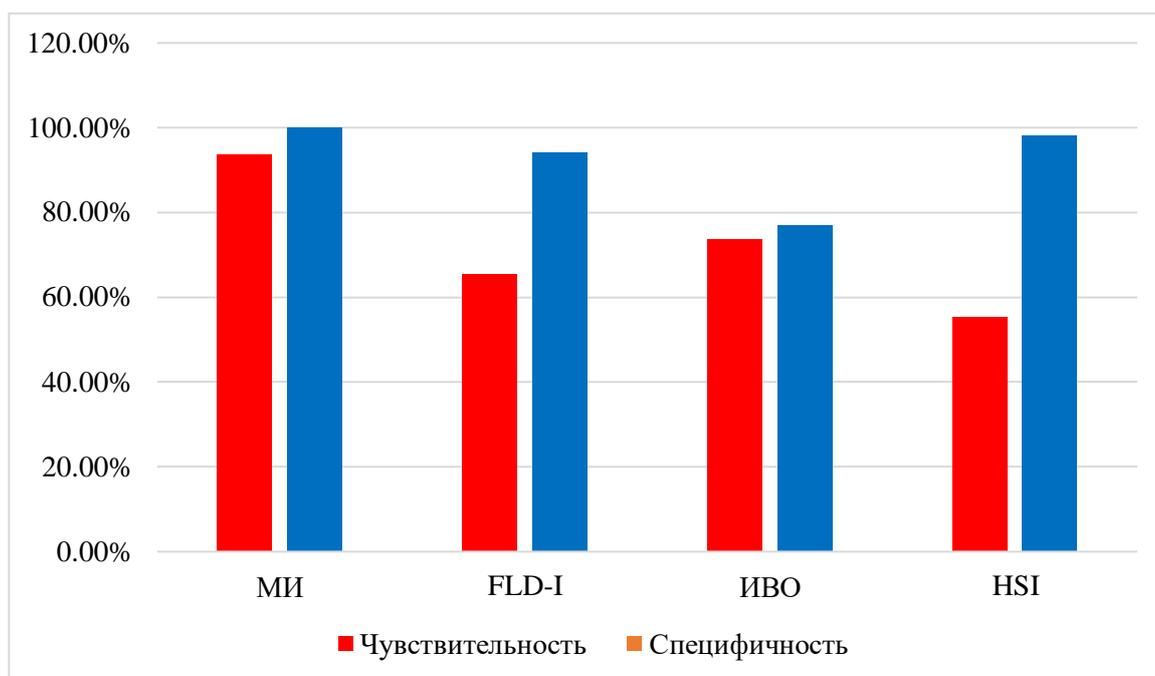


Рисунок 5. Сравнительная оценка показателей чувствительности и специфичности «рутинных» индексов НАЖБП

3.2. Изучение ассоциации показателей «рутинных» неинвазивных индексов НАЖБП и определённого при помощи ТЭ (КПЗ) индекса неалкогольного стеатоза печени

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи «рутинных» индексов НАЖБП и показателей ТЭ (КПЗ).

Таблица 16. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи «рутинных» индексов НАЖБП и показателей ТЭ (КПЗ)

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
МИ – ТЭ (САР), дБ/м	0,845	Высокая	< 0,001*
Индекс FLD-I – ТЭ (САР), дБ/м	0,672	Заметная	< 0,001*
ИВО – ТЭ (САР), дБ/м	0,778	Высокая	< 0,001*
Индекс HSI – ТЭ (САР), дБ/м	0,568	Заметная	< 0,001*

Здесь и далее: «» – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)*

При оценке связи показателей ТЭ (САР) и значений МИ, ИВО была установлена высокой тесноты прямая связь (табл.16).

Наблюдаемая зависимость показателей ТЭ (САР) от значений МИ описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ТЭ (САР), дБ/м}} = 6,542 \times X_{\text{МИ}} + 186,729.$$

Полученная модель объясняет 70,0% наблюдаемой дисперсии показателей ТЭ (КПЗ) (рис.5).

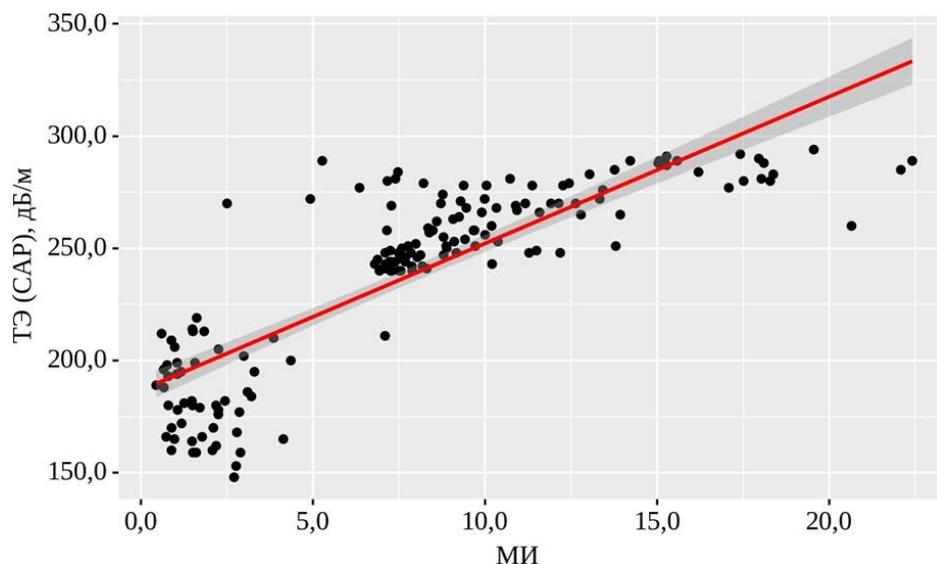


Рисунок 5. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателей ТЭ (КПЗ) от значений МИ

Наблюдаемая зависимость показателей ТЭ (САР) от значений ИВО описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{ТЭ (САР), дБ/м}} = 26,78 \times X_{\text{ИВО}} + 142,723.$$

Полученная модель объясняет 57,1% наблюдаемой дисперсии показателей ТЭ (САР) (рис.6).

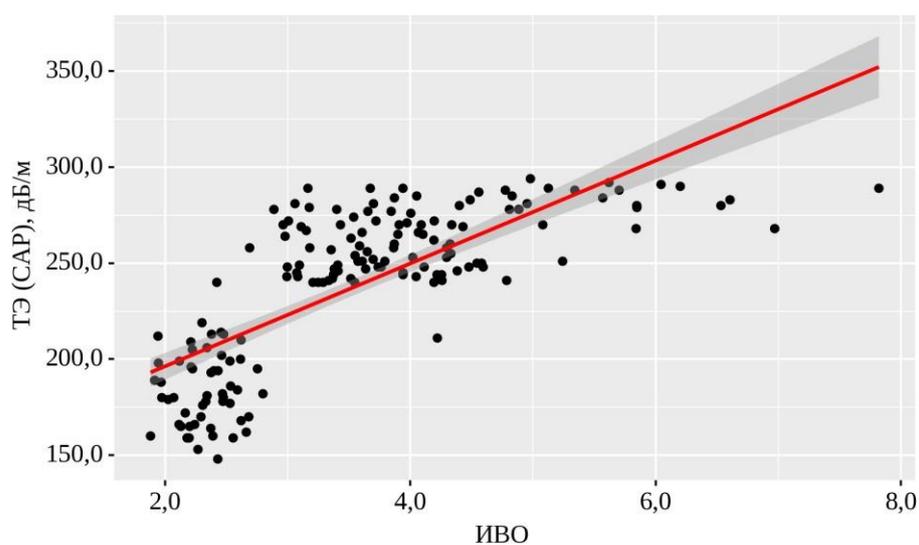


Рисунок 6. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателей ТЭ (САР), дБ/м от значений ИВО

3.3. Поиск взаимосвязи физикальных показателей с определённым при помощи ТЭ (КПЗ) неалкогольным стеатозом печени

3.3.1. Изучение значения кожного синдрома в диагностике неалкогольного стеатоза печени

Нами был проведен анализ показателей ТЭ (САР) в зависимости от наиболее часто встречающихся симптомов поражения кожи у пациентов обеих групп (табл.17).

Таблица 17. Анализ показателей ТЭ (САР) в зависимости от наличия кожных симптомов при НАЖБП

Показатели	Категории	ТЭ (САР), дБ/м			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
Себорейный дерматит	нет	248	243 – 259	49	< 0,001*
	имеются	270	260 – 283	61	
Ксантомы, ксантелазмы	нет	256	246 – 270	87	< 0,001*
	имеются	283	271 – 289	23	
Акне	нет	258	248 – 277	88	0,015*
	имеются	272	267 – 284	22	

Исходя из полученных данных, при сопоставлении зависимости показателей ТЭ (САР) от возникновения некоторых кожных симптомов (себорейного дерматита, ксантомы и ксантелазм, акне) при НАЖБП, мы определили чётко прослеживающуюся зависимость показателей (рис.7-9).

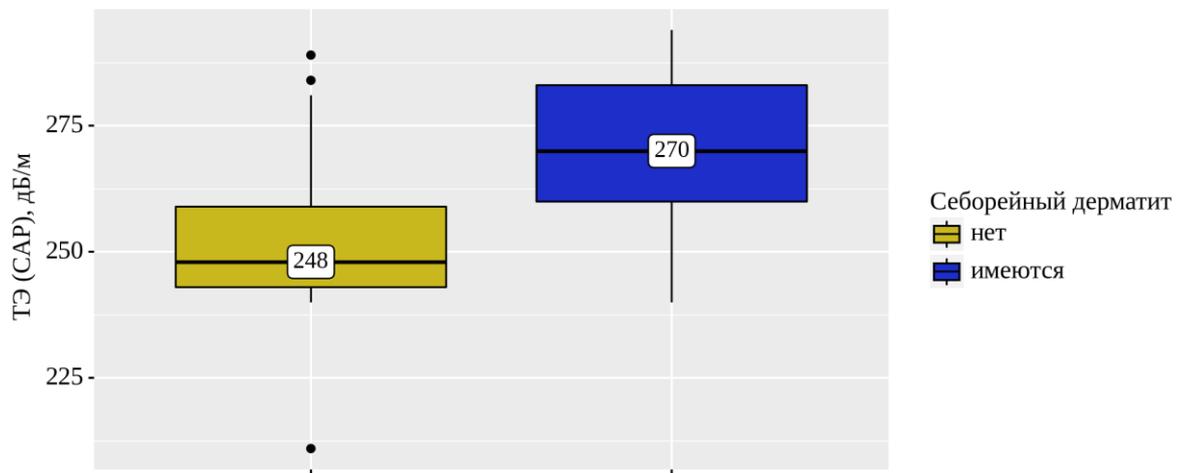


Рисунок 7. Анализ показателей ТЭ (САР) в зависимости от наличия себорейного дерматита

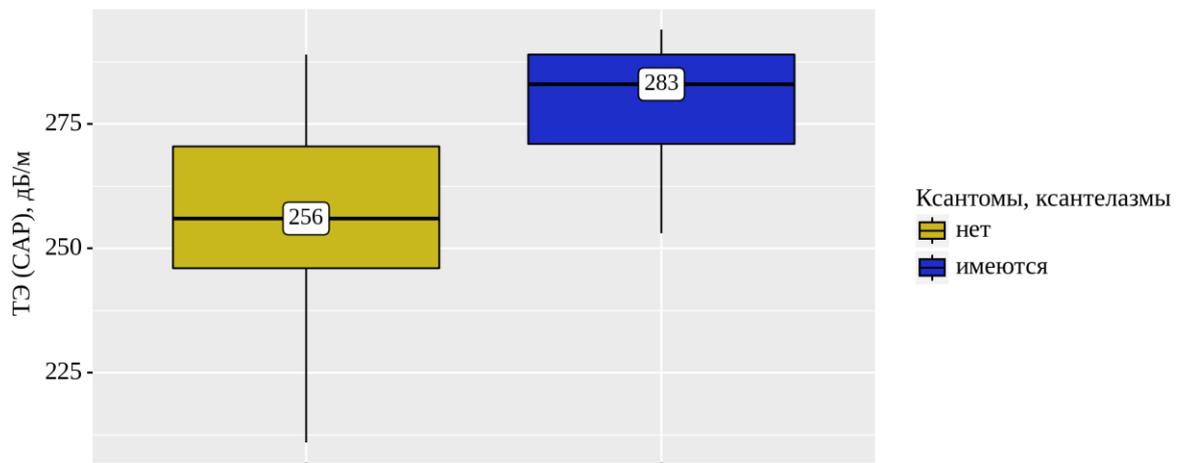


Рисунок 8. Анализ показателей ТЭ (САР) в зависимости от наличия ксантом и ксантелазм

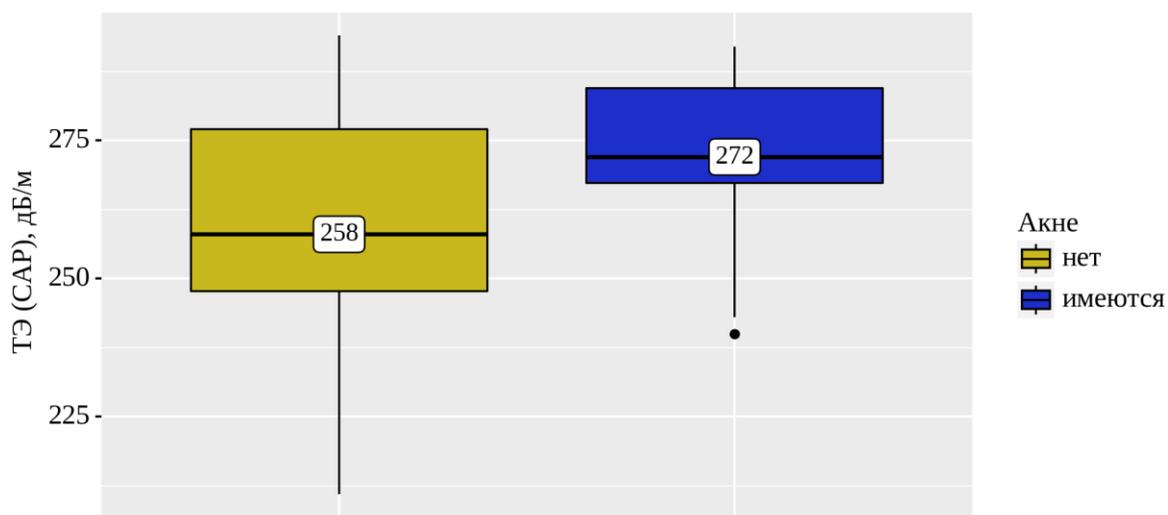


Рисунок 9. Анализ показателей ТЭ (САP) в зависимости от наличия акне

При оценке зависимости вероятности возникновения себорейного дерматита от степени выраженности (дБ/м) неалкогольного стеатоза, с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис.10), а также проведён анализ моделей возникновения себорейного дерматита при НАЖБП (рис.11) и произведён расчёт чувствительности и специфичности признака (табл.18).

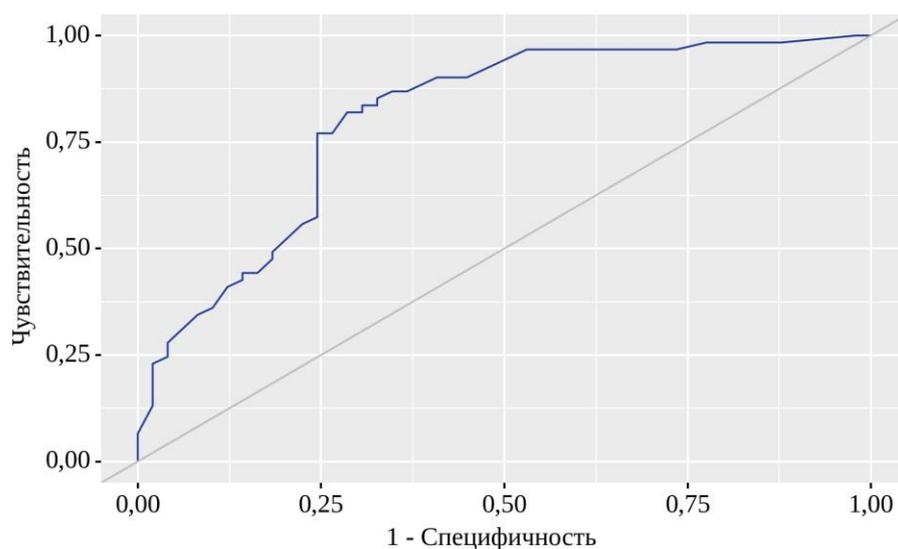


Рисунок 10. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности возникновения себорейного дерматита от значений ТЭ (САP), дБ/м

Площадь под ROC-кривой составила $0,804 \pm 0,041$ с 95% ДИ: 0,723 – 0,885. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$) (рис. 10).

Пороговое значение показателя ТЭ (САР) в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 258 дБ/м (табл. 18). Прогноз возникновения себорейного дерматита прогнозировался при значении выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 82,0% и 71,4%, соответственно (рис.11).

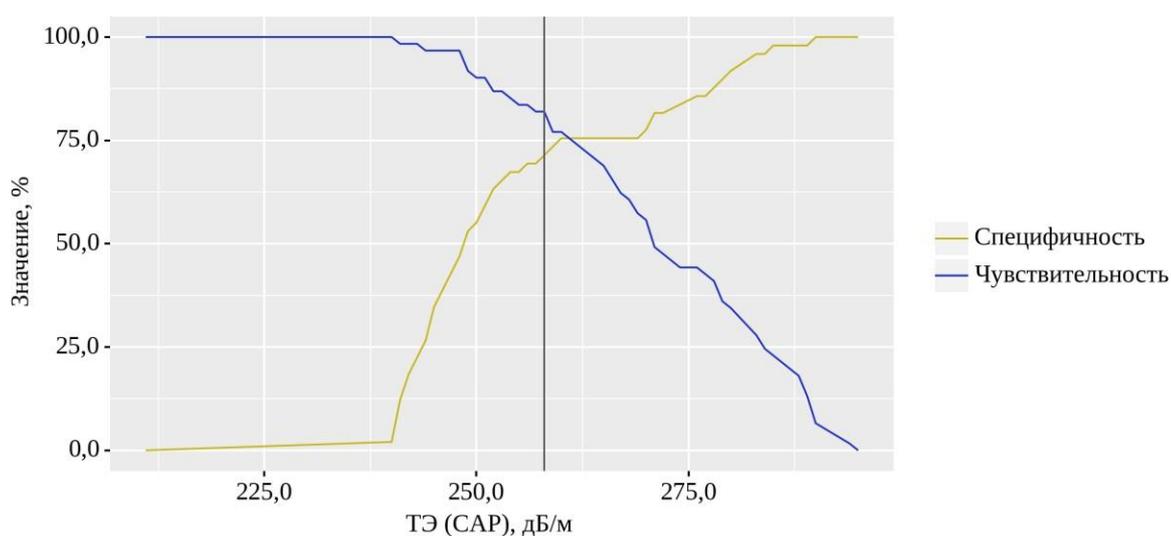


Рисунок 11. Анализ чувствительности и специфичности модели себорейного дерматита как симптома НАЖБП в зависимости от пороговых значений показателей ТЭ (САР), дБ/м

Таблица 18. Пороговые значения показателей ТЭ (САР), дБ/м относительно возникновения себорейного дерматита при НАЖБП

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
270	55,7	77,6	75,6	58,5
269	57,4	75,5	74,5	58,7
268	60,7	75,5	75,5	60,7
267	62,3	75,5	76,0	61,7
265	68,9	75,5	77,8	66,1

262	73,8	75,5	78,9	69,8
260	77,0	75,5	79,7	72,5
259	77,0	73,5	78,3	72,0
258	82,0	71,4	78,1	76,1
257	82,0	69,4	76,9	75,6
256	83,6	69,4	77,3	77,3
255	83,6	67,3	76,1	76,7
254	85,2	67,3	76,5	78,6
253	86,9	65,3	75,7	80,0
252	86,9	63,3	74,6	79,5
251	90,2	59,2	73,3	82,9
250	90,2	55,1	71,4	81,8
249	91,8	53,1	70,9	83,9

При оценке зависимости вероятности возникновения ксантом и ксантелазм при НАЖБП от выраженности неалкогольного стеатоза печени (определённой эластографически), с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис.12). Проведён анализ моделей возникновения ксантом и ксантелазм при НАЖБП (рис.13) и произведён расчёт чувствительности и специфичности признака (табл.19).

Площадь под ROC-кривой составила $0,867 \pm 0,050$ с 95% ДИ: 0,768 – 0,965. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$) (рис. 12).

Пороговое значение показателя ТЭ (САР) в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 280 дБ/м (табл. 19). Появление ксантом и ксантелазм на коже больного НАЖБП прогнозировалось при значении показателя ТЭ (САР) выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 69,6% и 89,7%, соответственно (рис. 13).

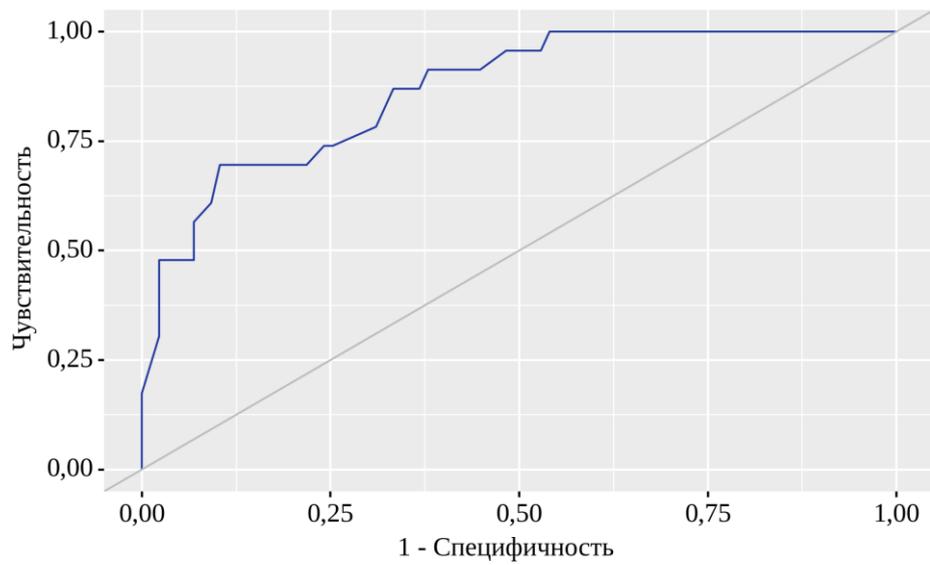


Рисунок 12. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности возникновения ксантом и ксантелазм от показателей ТЭ (CAP), дБ/м

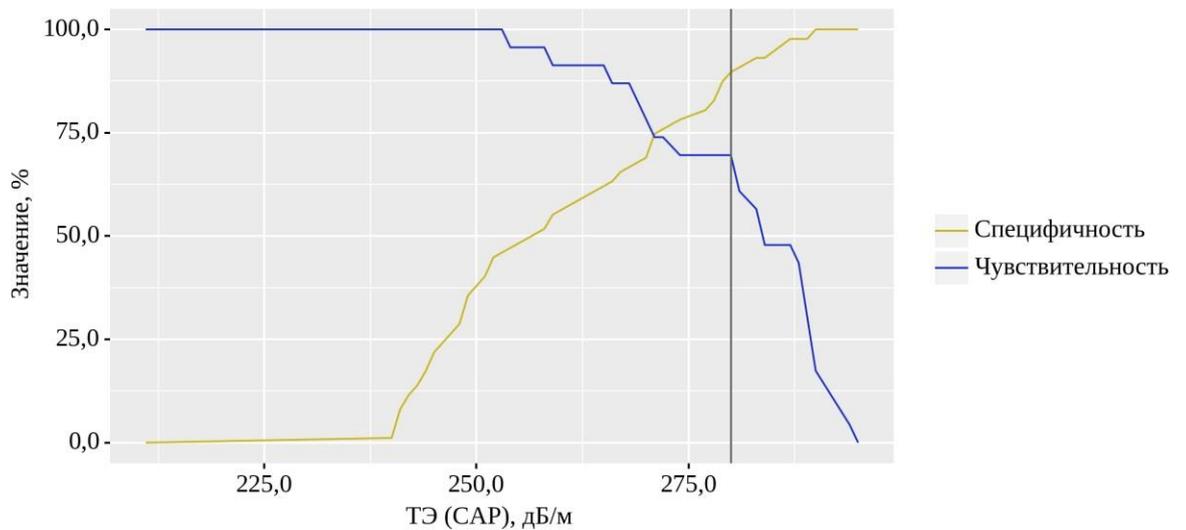


Рисунок 13. Анализ чувствительности и специфичности наличия ксантом и ксантелазм как признака НАЖБП в зависимости от пороговых значений показателей ТЭ (CAP), дБ/м

Таблица 19. Пороговые значения показателей ТЭ (CAP), дБ/м относительно возникновения ксантом и ксантелазм при НАЖБП

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
283	56,5	93,1	68,4	89,0

281	60,9	90,8	63,6	89,8
280	69,6	89,7	64,0	91,8
279	69,6	87,4	59,3	91,6
278	69,6	82,8	51,6	91,1
277	69,6	80,5	48,5	90,9
274	69,6	78,2	45,7	90,7
272	73,9	75,9	44,7	91,7
271	73,9	74,7	43,6	91,5
270	78,3	69,0	40,0	92,3
268	87,0	66,7	40,8	95,1
267	87,0	65,5	40,0	95,0
266	87,0	63,2	38,5	94,8
265	91,3	62,1	38,9	96,4
262	91,3	58,6	36,8	96,2
260	91,3	56,3	35,6	96,1
259	91,3	55,2	35,0	96,0
258	95,7	51,7	34,4	97,8

При оценке зависимости вероятности возникновения акне при НАЖБП от величины показателей стеатоза печени, определённого при помощи ТЭ (САР), с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 14). Представлен анализ моделей возникновения ксантом и ксантелазм при НАЖБП (рис.15), расчёт чувствительности и специфичности акне как симптома НАЖБП (табл.20).

Площадь под ROC-кривой составила $0,668 \pm 0,069$ с 95% ДИ: 0,533 – 0,802 (рис. 14). Полученная модель была статистически значимой ($p = 0,015$). Пороговое значение показателя ТЭ (САР) в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 267 дБ/м (табл.20). Возникновение акне при НАЖБП прогнозировалось при значении выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 77,3% и 62,5%, соответственно (рис.15).

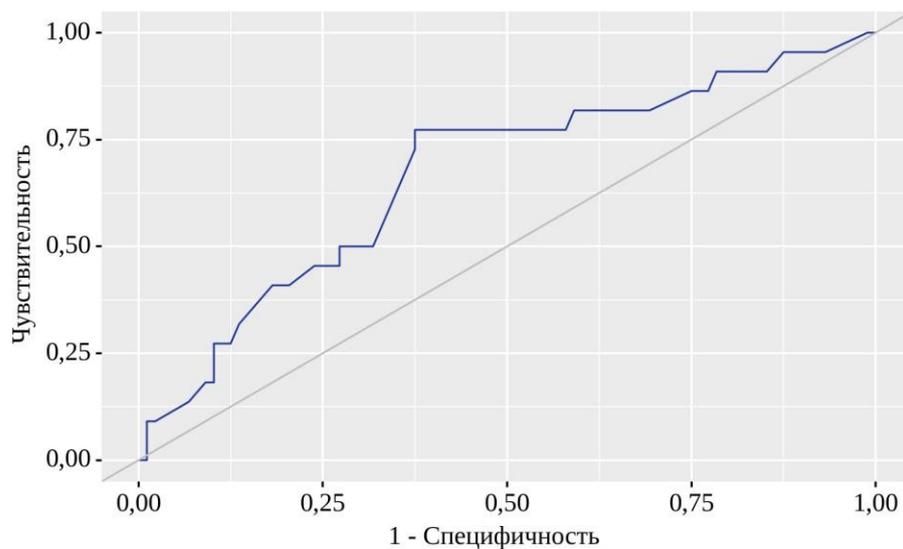


Рисунок 14. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности возникновения акне от показателей ТЭ (CAP), дБ/м

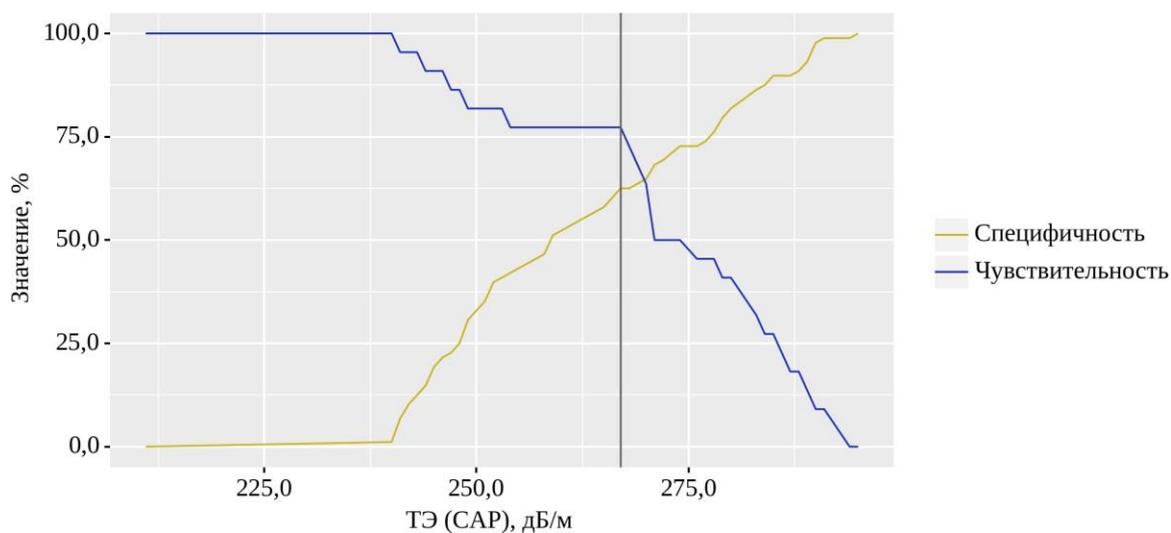


Рисунок 15. Анализ чувствительности и специфичности наличия акне как признака НАЖБП в зависимости от пороговых значений показателей ТЭ (CAP), дБ/м

Таблица 20. Пороговые значения показателей ТЭ (CAP), дБ/м относительно возникновения акне при НАЖБП

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
274	50,0	72,7	31,4	85,3
272	50,0	69,3	28,9	84,7

271	50,0	68,2	28,2	84,5
270	63,6	64,8	31,1	87,7
268	72,7	62,5	32,7	90,2
267	77,3	62,5	34,0	91,7
265	77,3	58,0	31,5	91,1
262	77,3	54,5	29,8	90,6
260	77,3	52,3	28,8	90,2
259	77,3	51,1	28,3	90,0

3.4. Информативность антропометрических данных для постановки диагноза «НАЖБП»

Нами был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи показателей ТЭ (САР) и антропометрических данных исследуемых пациентов с НАЖБП, куда вошли ИМТ, ОТ, ОТ/ОБ (табл.21).

Таблица 21. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателей ТЭ (САР) и антропометрических данных

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ТЭ (САР), дБ/м – ОТ, см	0,238	Слабая	0,012*
ТЭ (САР), дБ/м – ИМТ, кг/м ²	0,223	Слабая	0,019*
ТЭ (САР), дБ/м – ОТ/ОБ	0,643	Заметная	< 0,001*

Максимально информативным антропометрическим параметром из представленных стал индекс «талия-бедро». Он же, единственный, показал статистически значимую разницу между средними значениями в контрольной и опытной группах исследуемых (табл.22).

Таблица 22. Описательная статистика антропометрических данных относительно здоровых наблюдаемых и пациентов с НАЖБП

Показатели	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	min	max
ОТ, см контроль, M ± SD	73,48 ± 6,16	71,77 – 75,20	52	60,00	84,00
ОТ, см, M ± SD	89,75 ± 13,90	87,13 – 92,38	110	63,00	142,00
ИМТ, кг/м ² контроль, M ± SD	21,67 ± 1,98	21,11 – 22,22	52	16,70	26,00
ИМТ, кг/м ² , M ± SD	26,54 ± 4,49	25,69 – 27,38	110	16,70	41,50
ОТ/ОБ контроль, M ± SD	0,76 ± 0,05	0,75 – 0,78	52	0,64	0,88
ОТ/ОБ, Me	0,97*	0,94 – 1,05	110	0,11	1,46

3.5. Информативность лабораторных показателей для постановки диагноза «НАЖБП»

3.5.1. Информативность показателей ОАК для постановки диагноза «НАЖБП»

Анализ зависимостей параметров ОАК и ТЭ (КПЗ) печени выявил прямую умеренную корреляционную связь между выраженностью лейкоцитоза и показателями ТЭ (КПЗ), а также прямую слабую связь между уровнем тромбоцитов и ТЭ (КПЗ), СОЭ и ТЭ (КПЗ) (табл. 23).

Таблица 23. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателей ТЭ (КПЗ) и значений компонентов ОАК у больных НАЖБП

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	ρ

ТЭ (САР), дБ/м – Уровень эритроцитов в сыворотке крови, *10 ¹² ед/л	0,026	Нет связи	0,789
ТЭ (САР), дБ/м – Уровень лейкоцитов в сыворотке крови, *10 ⁹ ед/л	0,343	Умеренная	< 0,001*
ТЭ (САР), дБ/м – Уровень тромбоцитов в сыворотке крови, *10 ⁹ ед/л	0,123	Слабая	0,202
ТЭ (САР), дБ/м – Уровень гемоглобина, г/л	0,031	Нет связи	0,746
ТЭ (САР), дБ/м – СОЭ, мм/ч	0,134	Слабая	0,164

Результаты анализа корреляции представленных в табл. 23 показателей с акцентом на значимость лейкоцитоза и СОЭ при постановке диагноза «НАЖБП» в стадии стеатогепатита отвечают литературным данным и подтверждают природу неалкогольного стеатогепатита как типового воспалительного процесса. Но статистически значимой разницы в среднем уровне лейкоцитов, тромбоцитов и СОЭ между исследуемыми с НАЖБП и практически здоровыми людьми обнаружено не было (табл.24).

Таблица 24. Уровни лейкоцитов, тромбоцитов и СОЭ в ОАК относительно здоровых исследуемых и больных НАЖБП

Показатели	М ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Уровень лейкоцитов в сыворотке крови, *10 ⁹ ед/л контроль, М ± SD	6,76 ± 1,50	6,35 – 7,18	52	3,46	11,40
Уровень лейкоцитов в сыворотке крови, *10 ⁹ ед/л, Ме	7,61	6,37 – 8,90	110	3,98	16,50

Уровень тромбоцитов в сыворотке крови, *10 ⁹ ед/л контроль, M ± SD	275,19 ± 52,18	260,67 – 289,72	52	171,00	390,00
Уровень тромбоцитов в сыворотке крови, *10 ⁹ ед/л, M ± SD	260,58 ± 56,03	249,99 – 271,17	110	166,00	496,00
СОЭ, мм/ч контроль, Me	7,00	4,75 – 9,00	52	1,00	23,00
СОЭ, мм/ч, Me	8,00	6,00 – 12,00	110	1,00	40,00

Отметим, что у пациентов с НАЖБП при прогрессирующем стеатогепатите определялись сравнительно высокие уровни СОЭ (до 40 мм/ч). Но данная зависимость не подчинялась чётким критериям и не являлась правилом при НАЖБП высокой степени (рис.16).

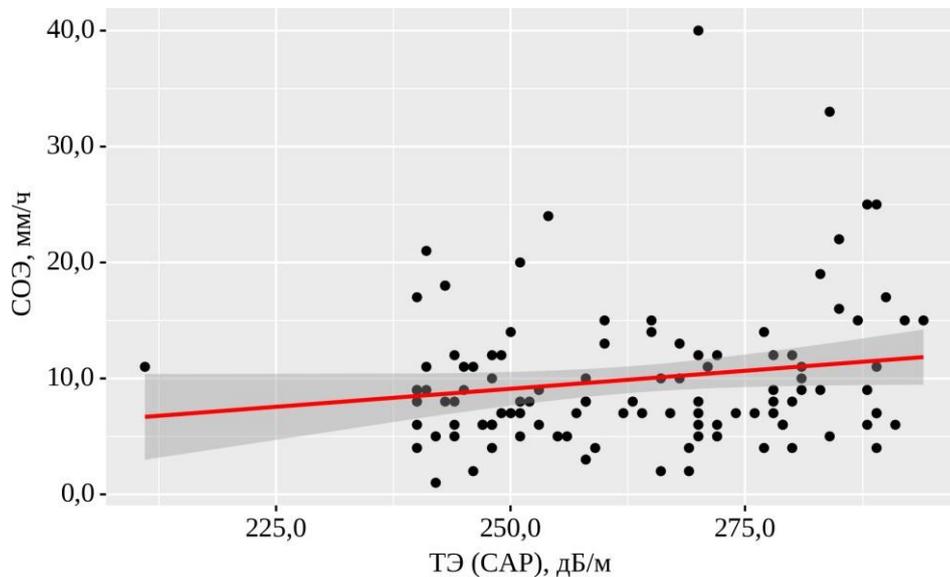


Рисунок 16. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня СОЭ сыворотки крови от показателей ТЭ (КПЗ) у больных НАЖБП

3.5.2. Информативность показателей БАК для постановки диагноза «НАЖБП»

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи показателей ТЭ (КПЗ) и компонентов БАК (табл. 25).

Таблица 25. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателей ТЭ (КПЗ) и компонентов БАК у больных НАЖБП

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ТЭ (САР), дБ/м – Билирубин общий, мкмоль/л	0,038	Нет связи	0,695
ТЭ (САР), дБ/м – Билирубин прямой, мкмоль/л	0,185	Слабая	0,053
ТЭ (САР), дБ/м – АЛТ, Ед/л	0,509	Заметная	< 0,001*
ТЭ (САР), дБ/м – АСТ, Ед/л	0,461	Умеренная	< 0,001*
ТЭ (САР), дБ/м – Мочевина, ммоль/л	0,034	Нет связи	0,721
ТЭ (САР), дБ/м – Креатинин, мкмоль/л	-0,102	Слабая	0,291
ТЭ (САР), дБ/м – Глюкоза, мкмоль/л	0,119	Слабая	0,217
ТЭ (САР), дБ/м – ГГТП, Ед/л	0,188	Слабая	0,049*
ТЭ (САР), дБ/м – Мочевая кислота, мкмоль/л	0,176	Слабая	0,066
ТЭ (САР), дБ/м – Щелочная фосфатаза, Ед/л	0,082	Нет связи	0,394

Прямая слабая корреляционная связь была отмечена между уровнями прямого билирубина, глюкозы, ГГТП, мочевой кислоты в сыворотке крови и показателями ТЭ (КПЗ). Прямая заметная связь – между АЛТ и показателями ТЭ (КПЗ), прямая умеренная – между АСТ и значениями ТЭ (КПЗ) (табл. 25). Исходя из полученных данных, сделаем вывод, что показатели синдрома цитолиза имеют прямую заметную или умеренную связь с выраженностью

неалкогольного стеатоза печени, показатели синдрома холестаза отмечаются слабой связью или отсутствием корреляции с неалкогольным стеатозом.

Различия между АЛТ и АСТ пациентов опытной и контрольной групп были статистически значимы (табл. 26).

Таблица 26. Уровни печёночных трансаминаз сыворотки крови больных НАЖБП и относительно здоровых исследуемых

Показатели	М ± SD / Ме	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	min	max
АЛТ, Ед/л, Ме	37,00	24,00 – 70,00	109	7,70	214,00
АЛТ контроль, Ед/л, М ± SD	21,33 ± 7,02*	19,17 – 23,49	43	9,00	40,00
АСТ, Ед/л, Ме	33,10	21,00 – 53,00	110	11,40	216,00
АСТ контроль, Ед/л, Ме	23,00*	19,00 – 25,30	43	16,00	42,00

3.5.3. Информативность показателей липидограммы для постановки диагноза «НАЖБП»

Дислипидемия часто рассматривается как один из ранних маркёров НАЖБП [218]. Компонентами дислипидемии, в данном случае, являются увеличение уровня содержания триглицеридов >150 мг/дл (>1,7 ммоль/л), снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) <40/50 мг/дл у мужчин/женщин (<1,0/1,3 ммоль/л) и повышение уровней ЛПНП в сыворотке крови [45,125,172,227,238,266,280]. Чтобы проверить справедливость данного утверждения, нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи показателей ТЭ (КПЗ) печени и сывороточных уровней компонентов липидограммы (табл. 27).

Таблица 27. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателей ЭСВ с эластометрией печени и компонентов липидограммы у больных НАЖБП

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ТЭ (САР), дБ/м – Холестерин, ммоль/л	0,083	Нет связи	0,387
ТЭ (САР), дБ/м – Триглицериды, ммоль/л	0,492	Умеренная	< 0,001*
ТЭ (САР), дБ/м – ХС-ЛПНП	0,153	Слабая	0,111
ТЭ (САР), дБ/м – ХС-ЛПВП, ммоль/л	-0,316	Умеренная	< 0,001*

Прямая слабая корреляционная связь была отмечена между показателями ТЭ (КПЗ) печени и сывороточными уровнями ХС-ЛПНП, прямая умеренная – между ТЭ (КПЗ) печени и уровнем ТГ в сыворотке крови больных НАЖБП. Обратная умеренная корреляционная связь наблюдалась между ЭСВ с эластометрией печени и ХС-ЛПВП (табл. 27).

Статистически значимой оказалась лишь разница между уровнями триглицеридов сыворотки крови пациентов опытной и контрольной групп (табл. 28).

Таблица 28. Сывороточные уровни показателей липидограммы больных НАЖБП и относительно здоровых исследуемых

Показатели	$M \pm SD / Me$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$	n	min	max
Холестерин, ммоль/л, $M \pm SD$	$5,40 \pm 1,34$	5,15 – 5,66	110	2,67	10,10
Холестерин контроль, ммоль/л, $M \pm SD$	$4,59 \pm 0,81$	4,34 – 4,84	43	3,00	6,27

Триглицериды, ммоль/л, Me	1,99	1,56 – 2,46	110	0,60	6,02
Триглицериды контроль, ммоль/л, M ± SD	1,24 ± 0,46	1,10 – 1,38	43	0,40	2,12*
ХС-ЛПНП, ммоль/л, M ± SD	3,31 ± 1,06	3,11 – 3,51	110	1,20	6,27
ХС-ЛПНП контроль, ммоль/л, M ± SD	2,59 ± 0,78	2,35 – 2,83	43	1,31	4,22
ХС-ЛПВП, ммоль/л, Me	1,25	1,10 – 1,45	110	0,81	2,10
ХС-ЛПВП контроль, ммоль/л, Me	1,29	1,18 – 1,49	43	0,89	2,41

Согласно результатам нашего исследования, из всех компонентов липидограммы, уровень ТГ сыворотки крови является наиболее информативным для ранней диагностики НАЖБП, но не может применяться самостоятельно вследствие множества факторов, влияющих на параметр, а также умеренной корреляции со степенью выраженности печёночного стеатоза при НАЖБП.

3.6. Информативность показателей инструментальных тестов для постановки диагноза «НАЖБП»

Наиболее часто выполняемым первым методом инструментальной диагностики у исследуемых обеих групп (в 100% случаев) в нашем эксперименте стало УЗИ ОБП. При анализе показателей ТЭ (КПЗ) печени в зависимости от результатов УЗИ печени, обращалось внимание на увеличение размеров печени (качественно) (табл.29), а также изменение эхогенности печени, расцениваемых как «стеатоз» (качественно).

Таблица 29. Анализ показателей ТЭ (КПЗ) печени в зависимости от гепатомегалии, регистрируемой с помощью УЗИ печени, у больных НАЖБП

Показатель	Категории	ТЭ (САР), дБ/м			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
	нет	249	244 – 260	43	< 0,001*

УЗИ печени (гепатомегалия)	имеются	272	254 – 283	67	
-------------------------------	---------	-----	-----------	----	--

В соответствии с представленной таблицей, при сравнении показателей ТЭ (САР) у пациентов с различными размерами печени, нами были установлены статистически значимые различия значений, в зависимости от наличия гепатомегалии ($p < 0,001$) (рис.17).

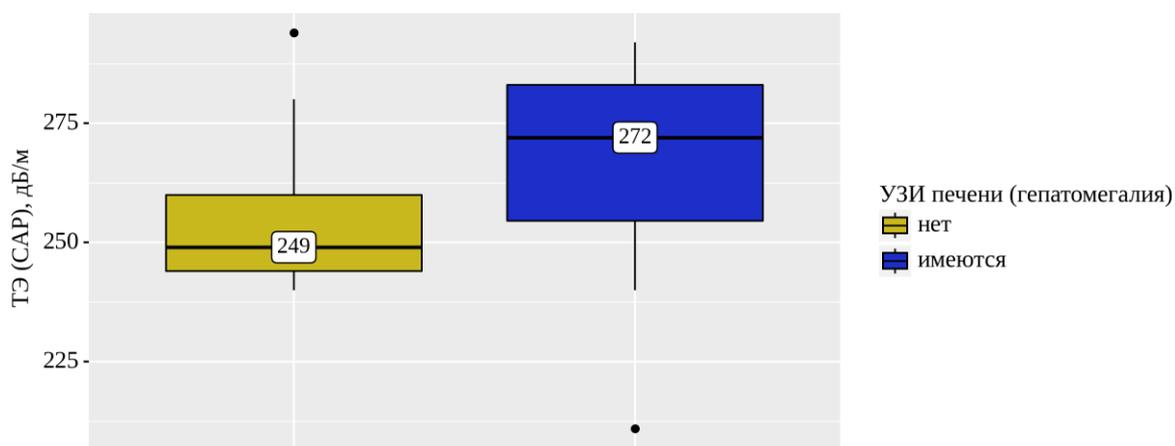


Рисунок 17. Анализ различия показателей ТЭ (САР) в зависимости от наличия гепатомегалии

При оценке зависимости вероятности развития гепатомегалии при увеличении показателя ТЭ (САР) печени, с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис.18) и определены чувствительность и специфичность признака для ранней диагностики НАЖБП (рис.19, табл.30).

Площадь под ROC-кривой составила $0,760 \pm 0,045$ с 95% ДИ: 0,671 – 0,848. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$) (рис. 18).

Пороговое значение показателя «ТЭ (САР), дБ/м» в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 264 дБ/м (табл. 30). Увеличение размеров печени прогнозировалось при значении показателя ТЭ (САР) печени выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 68,7% и 79,1%, соответственно (рис.19).

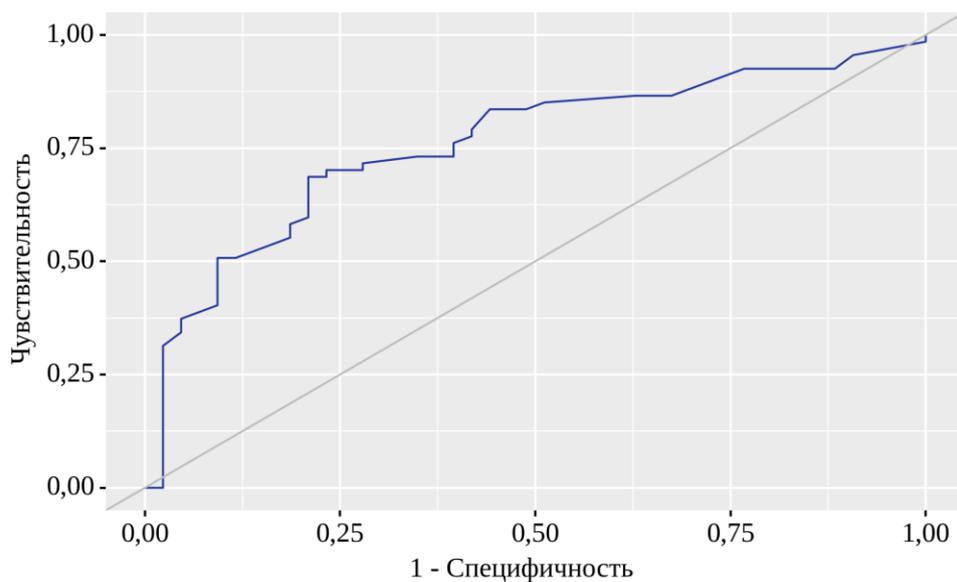


Рисунок 18. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития гепатомегалии при увелиении показателя ТЭ (CAP)

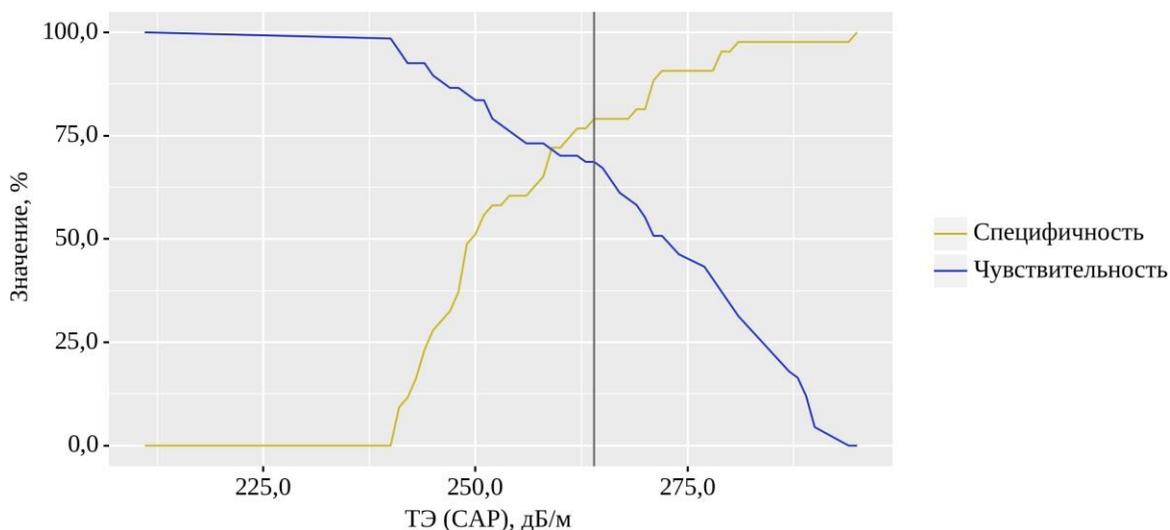


Рисунок 19. Анализ чувствительности и специфичности модели возникновения гепатомегалии в зависимости от пороговых значений показателя ТЭ (CAP)

Таблица 30. Пороговые значения показателя ТЭ (CAP) для диагностики гепатомегалии (по УЗИ)

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
272	50,7	90,7	89,5	54,2
271	50,7	88,4	87,2	53,5

270	55,2	81,4	82,2	53,8
269	58,2	81,4	83,0	55,6
268	59,7	79,1	81,6	55,7
267	61,2	79,1	82,0	56,7
265	67,2	79,1	83,3	60,7
264	68,7	79,1	83,6	61,8
263	68,7	76,7	82,1	61,1
262	70,1	76,7	82,5	62,3
260	70,1	72,1	79,7	60,8
259	71,6	72,1	80,0	62,0
258	73,1	65,1	76,6	60,9
256	73,1	60,5	74,2	59,1
254	76,1	60,5	75,0	61,9
253	77,6	58,1	74,3	62,5
252	79,1	58,1	74,6	64,1
251	83,6	55,8	74,7	68,6
250	83,6	51,2	72,7	66,7

Нами был проведен анализ показателей ТЭ (САР) в зависимости от показателя наличия признаков стеатоза печени, определённого при помощи УЗИ печени (табл.31).

Таблица 31. Анализ показателей ТЭ (КПЗ) печени в зависимости от стеатоза печени, регистрируемой с помощью УЗИ печени, у больных НАЖБП

Показатель	Категории	ТЭ (САР), дБ/м			p
		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
УЗИ печени (стеатоз)	нет	256	246 – 270	71	< 0,001*
	имеются	278	258 – 285	39	

Исходя из полученных данных, при сравнении показателей ТЭ (САР) печени в зависимости от показателя «УЗИ печени (стеатоз)», были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,001$) (рис.19).

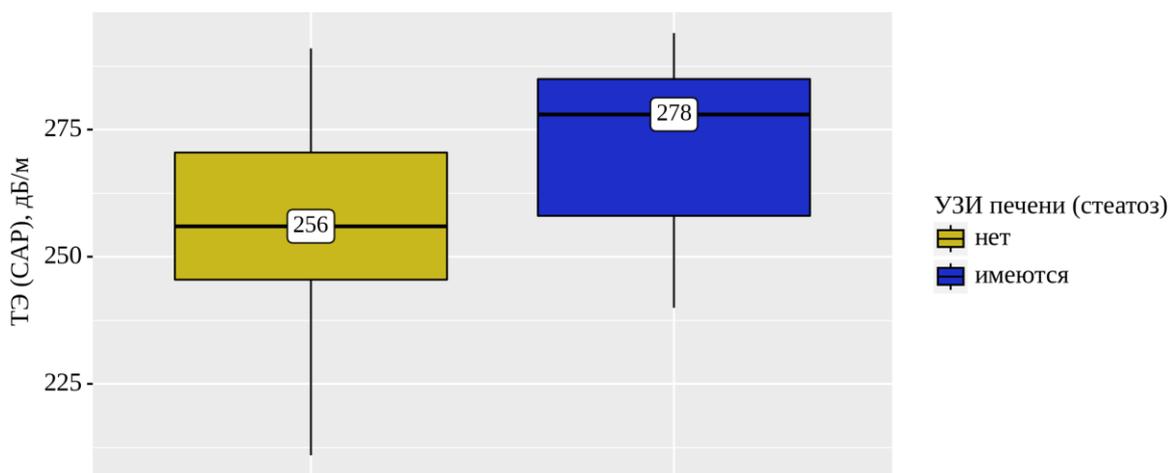


Рисунок 19. Анализ показателей ТЭ (САР) печени в зависимости от показателя «УЗИ печени (стеатоз)»

При оценке зависимости вероятности развития стеатоза при увеличении показателя «ТЭ (САР) печени, дБ/м», с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис.20), определены пороговые значения ТЭ (КПЗ) печени при наличии стеатоза печени на сонограмме (табл.32), чувствительность и специфичность стеатоза как признака НАЖБП (рис.21).

Площадь под ROC-кривой составила $0,733 \pm 0,052$ с 95% ДИ: 0,631 – 0,836. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$) (рис. 20).

Пороговое значение показателя «ТЭ (САР), дБ/м» в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 280 дБ/м (табл.32). Возникновение стеатоза печени (по УЗИ печени) прогнозировалось при значении показателей ТЭ (САР) выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 48,7% и 91,5%, соответственно (рис.21).

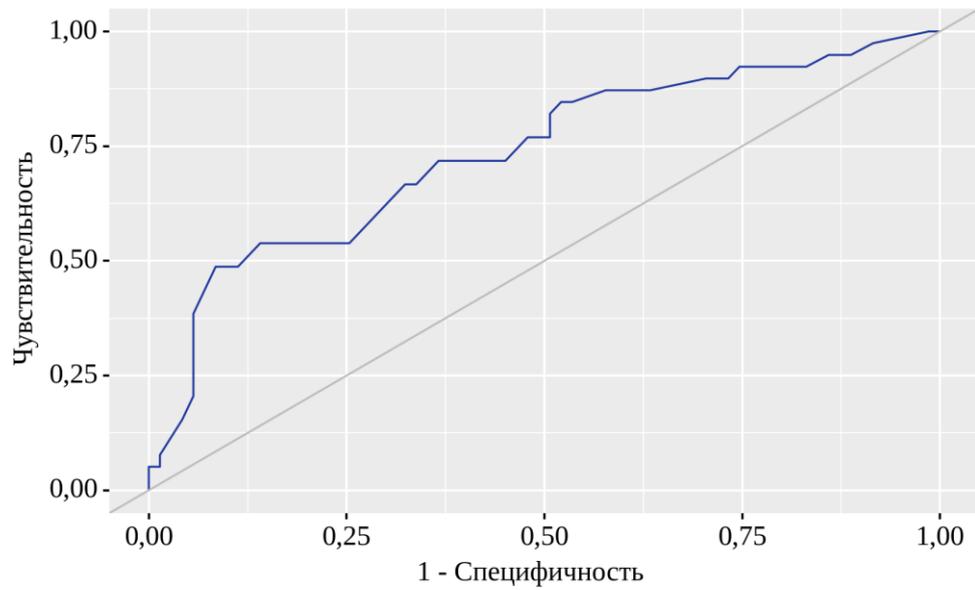


Рисунок 20. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности показателя «УЗИ печени (стеатоз)» от показателей ТЭ (САР) печени

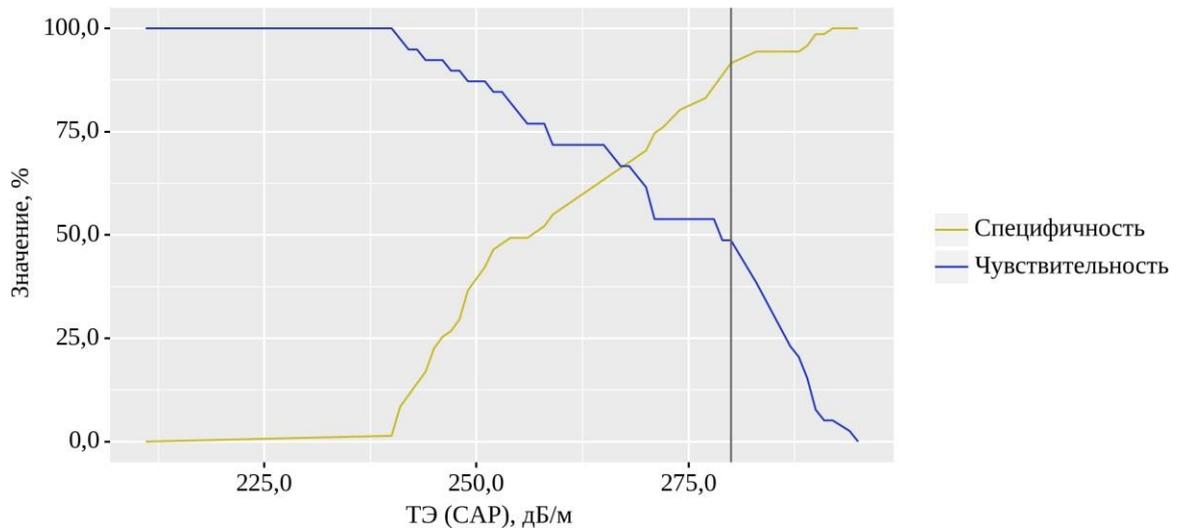


Рисунок 21. Анализ чувствительности и специфичности стеатоза печени (по УЗИ печени) в зависимости от пороговых значений показателя ТЭ (САР)

Таблица 32. Пороговые значения показателей ТЭ (САР) при возникновении стеатоза (по УЗИ печени)

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
278	53,8	85,9	67,7	77,2
277	53,8	83,1	63,6	76,6

274	53,8	80,3	60,0	76,0
272	53,8	76,1	55,3	75,0
271	53,8	74,6	53,8	74,6
270	61,5	70,4	53,3	76,9
268	66,7	67,6	53,1	78,7
267	66,7	66,2	52,0	78,3
265	71,8	63,4	51,9	80,4
262	71,8	59,2	49,1	79,2
260	71,8	56,3	47,5	78,4
259	71,8	54,9	46,7	78,0
258	76,9	52,1	46,9	80,4

Нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи показателей ТЭ (САР) печени и показателей ЭСВ с эластометрией (E_{mean}) печени (табл.33).

Таблица 33. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателей ТЭ (САР) и показателей ЭСВ с эластометрией (E_{mean}) печени

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ТЭ (САР), дБ/м – ЭСВ с эластометрией (E _{mean}), кПА	0,794	Высокая	< 0,001*

При оценке связи показателей ЭСВ с эластометрией (E_{mean}) печени и показателей ТЭ (САР) печени, была установлена высокой тесноты прямая связь.

Наблюдаемая зависимость показателя «ЭСВ с эластометрией (E_{mean}), кПА» от показателя «ТЭ (САР), дБ/м» описывается уравнением парной линейной регрессии:

$Y_{\text{ЭСВ с эластометрией (Emean), кПа}} = 0,075 \times X_{\text{ТЭ (САР), дБ/м}} - 11,945$ (рис.22).

Полученная модель объясняет 47,3% наблюдаемой дисперсии показателей ЭСВ с эластометрией (Emean).

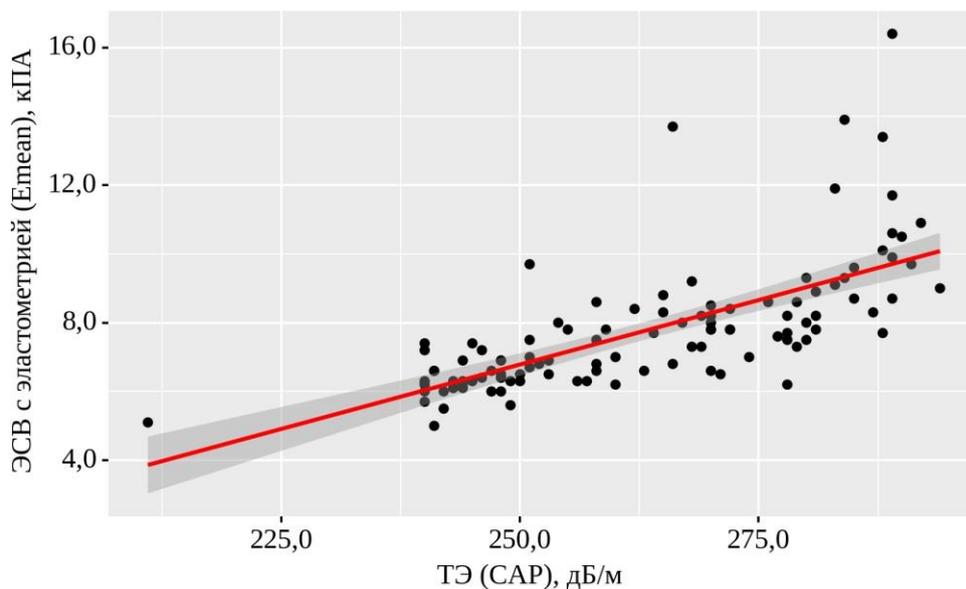


Рисунок 22. График регрессионной функции, характеризующий зависимость показателей ЭСВ с эластометрией (Emean) печени от показателей ТЭ (САР) печени

Оба показателя: и ТЭ (КПЗ) печени, и ЭСВ печени с эластометрией значительно различались у пациентов опытной и контрольной групп (табл.34).

Таблица 34. Разница значений ТЭ (КПЗ) печени и ЭСВ печени с эластометрией у пациентов с НАЖБП и относительно здоровых наблюдаемых

Показатели	$M \pm SD / Me$	95% ДИ / $Q_1 - Q_3$	n	min	max
ТЭ (САР), дБ/м, Me	248	199 – 270	162	148	294
ТЭ (КПЗ) контроль, дБ/м, $M \pm SD$	$183,69 \pm 18,45^*$	178,56 – 188,83	52	148,00	219,00
ЭСВ с эластометрией (Emean), кПа, Me	7,45	6,50 – 8,40	110	5,00	16,40
ЭСВ с эластометрией (Emean) контроль, кПа, $M \pm SD$	$5,28 \pm 0,39^*$	5,17 – 5,39	52	4,60	6,00

3.7. Информативность адипокина SFRP4 как биомаркёра диагностики НАЖБП

Был выполнен корреляционный анализ взаимосвязи показателей ТЭ (CAP) печени и численного значения уровня адипокина SFRP4 в сыворотке крови (табл.35).

Таблица 35. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи показателей ТЭ (CAP) печени и значений биомаркёра SFRP4 в сыворотке крови

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
ТЭ (CAP), дБ/м – SFRP4, нг/мл	0,841	Высокая	< 0,001*

При оценке связи уровня сывороточного SFRP4 и показателей ТЭ (CAP) печени, была установлена высокой тесноты прямая связь. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{SFRP4, нг/мл}} = 0,371 \times X_{\text{ТЭ (CAP), дБ/м}} - 77,283 \text{ (рис.23).}$$

Полученная модель объясняет 67,6% наблюдаемой дисперсии показателя «SFRP4, нг/мл».

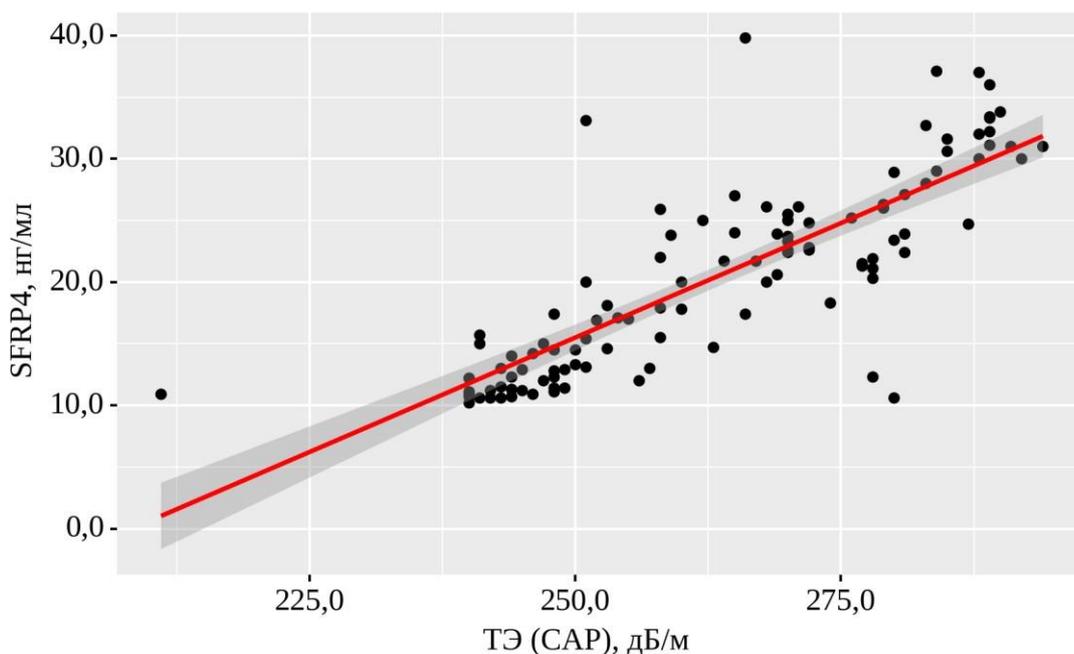


Рисунок 23. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровней сывороточного SFRP4 от показателей ТЭ (CAP) печени

Уровни биомаркёра SFRP4 в сыворотке крови пациентов с НАЖБП и относительно здоровых наблюдаемых существенно, статистически значимо различались (табл.36).

Таблица 36. Уровни биомаркёра SFRP4 в сыворотке крови пациентов с НАЖБП и относительно здоровых наблюдаемых

Показатели	Me	Q ₁ – Q ₃	n	min	max
SFRP4, нг/мл	20,15	12,93 – 25,80	110	10,20	39,80
SFRP4 контроль, нг/мл	7,75*	6,30 – 8,40	52	1,10	9,60

Был проведён анализ уровней адипокина SFRP4 в сыворотке крови в зависимости от наличия установленного при помощи данного биомаркёра диагноза «НАЖБП» (табл.37).

Таблица 37. Анализ уровней SFRP4 в зависимости от наличия диагноза «НАЖБП»

Показатель	Категории	SFRP4, нг/мл	p
------------	-----------	--------------	---

		Me	Q ₁ – Q ₃	n	
НАЖБП	нет	8,00	6,50 – 9,20	61	< 0,001*
	да	21,50	14,50 – 26,10	101	

Согласно полученным данным, при анализе сывороточных уровней SFRP4 в зависимости от установления или нет диагноза «НАЖБП», были выявлены статистически значимые различия (рис.24).

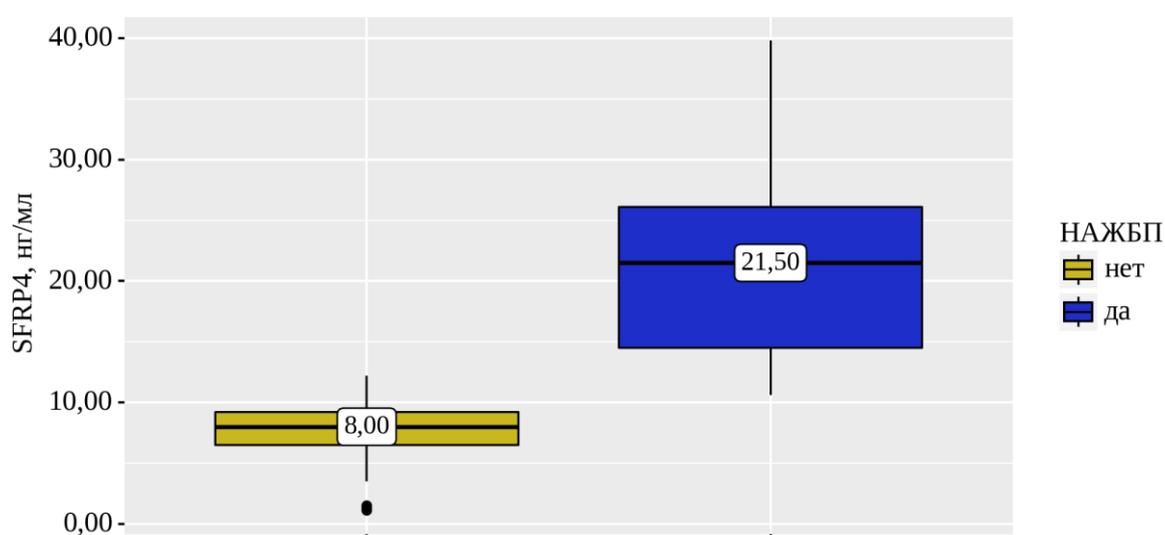


Рисунок 24. Анализ уровней SFRP4 в зависимости от наличия диагноза «НАЖБП»

При оценке зависимости вероятности установления диагноза «НАЖБП» от концентрации SFRP4 в сыворотке крови, с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис.25), определены пороговые значения (табл.38) и проведён анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений уровня SFRP4 в сыворотке крови больных НАЖБП (рис.26).

Площадь под ROC-кривой составила $0,993 \pm 0,006$ с 95% ДИ: 0,982 – 1,000. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$) (рис.25).

Пороговое значение уровня SFRP4 в сыворотке крови больных НАЖБП в данном эксперименте в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее

значение индекса Юдена, составило 11,2 нмоль/л (табл.38). Диагноз «НАЖБП» прогнозировался при значении показателя «SFRP4, нг/мл» выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 95,0% и 96,7%, соответственно (рис.26).

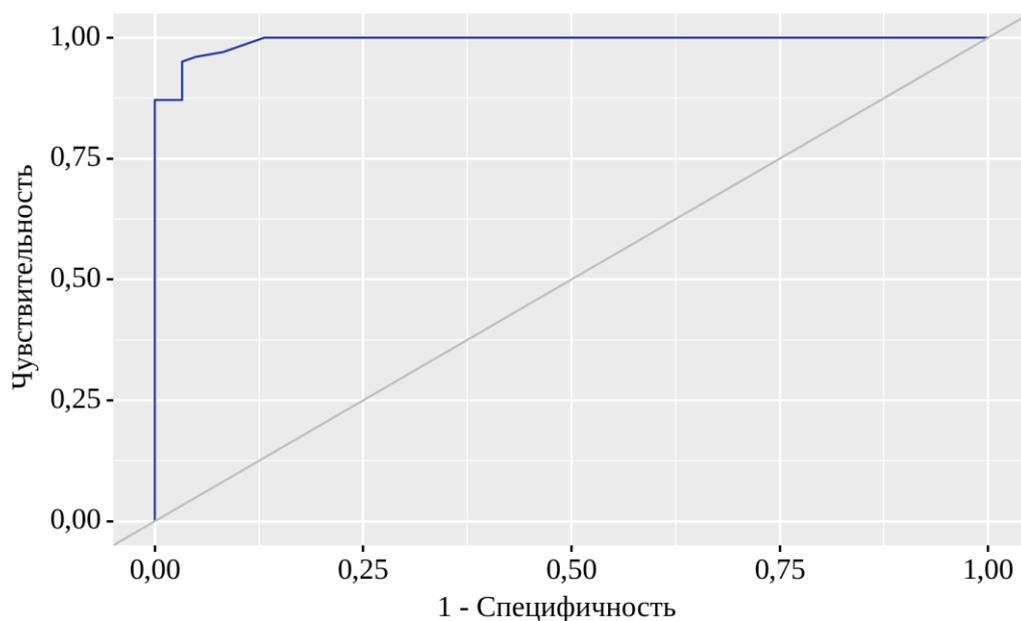


Рисунок 25. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности установления диагноза «НАЖБП» при помощи биомаркёра SFRP4

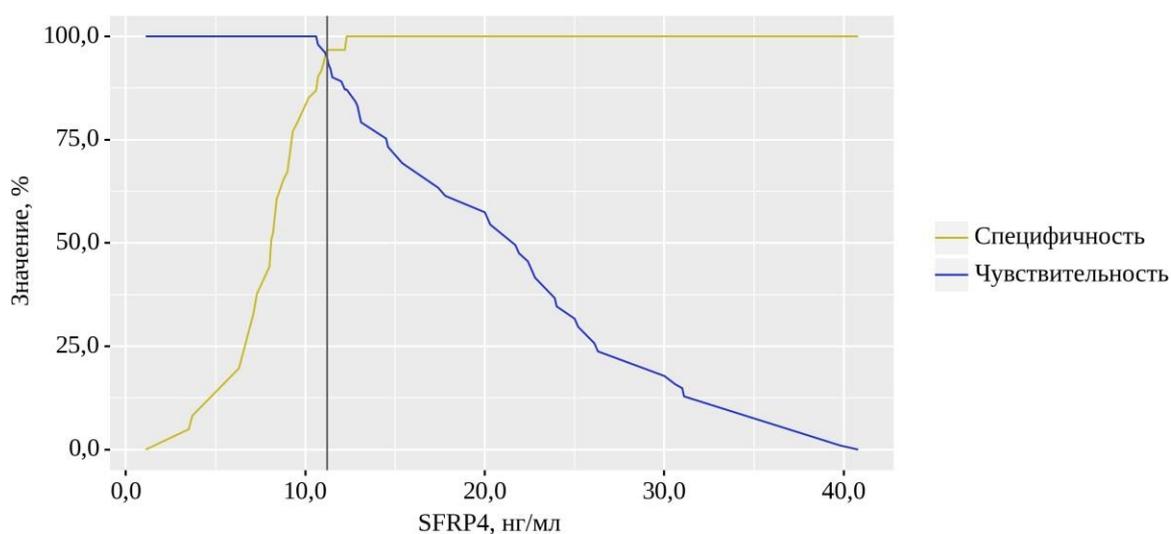


Рисунок 26. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений уровня SFRP4 в сыворотке крови больных НАЖБП

Таблица 38. Пороговые значения SFRP4 в сыворотке крови больных НАЖБП

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
20,30	54,5	100,0	100,0	57,0
20,00	57,4	100,0	100,0	58,7
17,80	61,4	100,0	100,0	61,0
17,40	63,4	100,0	100,0	62,2
15,40	69,3	100,0	100,0	66,3
15,00	71,3	100,0	100,0	67,8
14,60	73,3	100,0	100,0	69,3
14,50	75,2	100,0	100,0	70,9
13,10	79,2	100,0	100,0	74,4
12,90	83,2	100,0	100,0	78,2
12,80	84,2	100,0	100,0	79,2
12,30	87,1	100,0	100,0	82,4
12,20	87,1	96,7	97,8	81,9
12,00	89,1	96,7	97,8	84,3
11,50	90,1	96,7	97,8	85,5
11,40	92,1	96,7	97,9	88,1
11,30	93,1	96,7	97,9	89,4
11,20	95,0	96,7	98,0	92,2
11,10	96,0	95,1	97,0	93,5
10,90	97,0	91,8	95,1	94,9
10,70	98,0	90,2	94,3	96,5
10,60	100,0	86,9	92,7	100,0
10,20	100,0	85,2	91,8	100,0
9,50	100,0	78,7	88,6	100,0
9,30	100,0	77,0	87,8	100,0
9,00	100,0	67,2	83,5	100,0
8,80	100,0	65,6	82,8	100,0
8,40	100,0	60,7	80,8	100,0
8,20	100,0	52,5	77,7	100,0
8,10	100,0	50,8	77,1	100,0

ГЛАВА IV ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

МС – комплекс заболеваний, куда входит НАЖБП, как его печёночный компонент. Коморбидными НАЖБП патологиями и структурными элементами МС являются множество различных заболеваний: ССЗ (атеросклероз, ГБ, ИБС), СД2, эндокринопатии (гипотиреоз, синдром поликистозных яичников), хроническая болезнь почек, колоректальный рак, синдромом обструктивного апноэ во сне, остеопороз, псориаз [48]. Лидирующие позиции по смертности уже многие годы во всех странах мира с достойным уровнем развития медицины занимают сердечно-сосудистые катастрофы, являющиеся осложнением ССЗ – одних из компонентов МС.

37,3% населения РФ имеют НАЖБП, из них более 80% – на стадии неалкогольного стеатоза [34]. В кабинете врача-терапевта или гастроэнтеролога стеатоз печени диагностируется, как правило, лишь как находка при профилактических осмотрах или диагностике сопутствующих патологий и составляет несопоставимо малый процент от реального количества страдающих первой стадией НАЖБП. Данный факт объясним отсутствием специфических клинико-диагностических симптомов ранних стадий НАЖБП. Вместе с тем, печень – метаболический «агрегатор», выполняющий огромное количество задач и функций. И влияние на структуру печени – это влияние и на её функции. Сначала это происходит бессимптомно, но с течением времени и сохранении повреждающего фактора (в данном случае, избыточного скопления липидов в гепатоцитах) появляются признаки, влияющие не только на состояние желудочно-кишечного тракта, но организма в целом.

Прослеживая очередность процессов, стоит отметить, что стеатоз печени в длинной порочной цепи процессов МС является одним из первых звеньев. Диагностировав и вовремя (на ранних этапах) исключив

патологические изменения в печени, мы будем иметь возможность остановить метаболический каскад развития осложнений, которые могут привести к реальному снижению качества и продолжительности жизни. Остаётся создать оптимизированный алгоритм диагностики НАЖБП, который будет позволять выполнить поставленную задачу в «широких» масштабах, действуя в рамках условий ОМС, с периодичностью, предлагаемой регулярной диспансеризацией населения.

Используя исключительно доступные для каждого врача терапевтического профиля диагностические тесты, мы выделили 4 «рутинных» индекса: МИ, ИВО, FLD-I, HSI.

Изучив информативность «рутинных» неинвазивных индексов НАЖБП, было выяснено, что, в данном эксперименте, наиболее чувствительным и специфичным стал МИ с показателями чувствительности 93,64%, специфичности – 100%. Полученные результаты информативности не противоречат литературным данным, где чувствительность МИ для стеатоза печени при этом равна 75,7%, специфичность – 89,1% [65]. Индекс использует сывороточные уровни ТГ натощак, глюкозы плазмы натощак, ЛПВП натощак [65]. Соответственно, вполне может применяться, в том числе, специалистами первого контакта, в составе оптимизированного алгоритма диагностики НАЖБП.

Вторым по значимости комплексным индексом диагностики НАЖБП здесь стал ИВО (чувствительность – 73,64%, специфичность – 76,92%). Определяемые для индекса параметры – ОТ, ИМТ, ТГ, ЛПВП [167]. Это второй комплексный индекс с высокими показателями информативности, который пригоден для использования в повседневной практике врача терапевтического профиля, первичного контакта. В опубликованных результатах других экспериментов по теме, чувствительность и специфичность показателей ИВО, при выборе рекомендуемых пороговых значений индекса (от 3,5 для стеатоза печени и 2,52 и далее, соответственно

возрасту, для подтверждения отсутствия патологии), равна 72% и 68% соответственно [167].

Далее по эффективности следовала формула FLD-I с показателями чувствительности и специфичности 65,45% и 94,23% соответственно. Показатель чувствительности FLD-I в эксперименте уступает первым двум индексам, хотя, теоретически, профильные научные издания исключают наличие НАЖБП со специфичностью 94,9% и выявляют печёночный стеатоз с чувствительностью 96,0%, при значениях FLD-I <28,0 или >37,0 [89].

Последним из четырёх изучаемых параметров стал тест HSI, обладающий 55,45% чувствительности и 98, пороговое 08% специфичности. Хотя, согласно литературным данным, значение HSI >36,0 с чувствительностью 92% отражает наличие стеатоза печени у пациента [27,167].

Разница теоретически предполагаемых и практически полученных результатов информативности индексов может быть обусловлена национальной принадлежностью исследуемых, особенностями диеты, интенсивностью физической нагрузки и т.д. Т.е. факторами, которые могли повлиять на наши группы исследования, в целом. В то же время, между собой контрольная и опытная группы были однородны и сопоставимы по всем возможным параметрам.

Согласно результатам оценки дерматологического статуса пациентов с НАЖБП, наиболее часто регистрировавшейся кожной патологией был себорейный дерматит. Себорейный дерматит – хроническое воспалительное заболевание кожи, возникающее в результате нарушения продукции кожного сала и повышенной активности дрожжевого грибка *Malassezia furfur*. Развитию дерматоза могут способствовать изменения со стороны эндокринной системы больного. Исследования, опубликованные в профильной литературе 2022 года, описывают нарушения липидного обмена,

особенно повышение уровня холестерина, ЛПНП и индекса атерогенности у пациентов с себорейным дерматитом старше 40 лет [24].

Механизм возникновения ксантом и ксантелазм подразумевает липидный дисбаланс сыворотки крови и, в связи с этим, высокая частота обнаружения данных кожных элементов при НАЖБП не вызывает удивления. Стоит отметить, что точка отсечения возникновения ксантом и ксантелазм (258 дБ/м) находится на верхней границе первой стадии стеатоза печени, поэтому показатель не коррелирует с минимальными жировыми изменениями печени.

Ещё один симптом, который вошёл в состав кожного синдрома НАЖБП, обозначенный результатами данного исследования – акне. Описаны теории возникновения вульгарных угрей на фоне липидного дисбаланса, причём липидные изменения, в данном случае, относятся к наиболее ранним патогенетическим изменениям и, при соответствующей диагностике, обнаруживаются до всех остальных эндокринных проблемах [7]. Местный дисбаланс липидного обмена выражается гиперфункцией сальных желез, общий – установлением тенденции к повышению уровня общего холестерина и ТГ сыворотки крови страдающих акне пациентов.

Внезапно возникшие выраженные везикулопустулёзные высыпания могут быть симптомом или предвестником обострения заболевания печени вследствие активности, так называемой, оси «кожа-кишечник-печень», патогенетически связанной с дисбиозом кишечника и синдромом избыточного бактериального роста (феномен «метаболической эндотоксемии») [48,51].

Так называемых, «знаков опасности», свидетельствующих о циррозе печени, при объективном осмотре кожных покровов в виде признаков феминизма у мужчин (гинекомастии, выпадения волос ниже пупка), кожного зуда, пальмарной эритемы («печёночных ладоней»), стрий на увеличенном животе, венозных анастомозов-коллатералей на передней брюшной стенке («голова Медузы»), скопления серозной жидкости в брюшной полости –

асцита и других серозитов, характерных для цирроза печени, ни у одного пациента зарегистрировано не было.

Находка в отношении кожного синдрома НАЖБП весьма важна в ранней диагностике заболевания. Благодаря ей, ведущий доктор уже при первичном визуальном объективном обследовании у постели больного будет иметь информацию, способствующую выставлению диагноза в максимально короткие сроки, избежав развития осложнений в будущем.

Касаемо антропометрических тестов, было выявлено, что для диагностики НАЖБП наиболее информативными являются показатели не конституционального (ИМТ), а висцерального ожирения. ИМТ показал прямую слабую корреляционную связь с развитием НАЖБП у пациентов. Безусловно, люди с избыточной массой тела, а, тем более, с морбидным ожирением, намного чаще будут иметь МС с его различными компонентами, но, во-первых, не каждый страдающий НАЖБП имеет лишний вес: 19,2% пациентов с НАЖБП имеют сниженную массу тела (ИМТ <18,5 кг/м²), у 40,8% больных НАЖБП ИМТ не превышает 30 кг/м² [223]. Во-вторых, не каждый полный человек болен НАЖБП: от 13 до 29% пациентов с ИМТ ≥30 кг/м² представляют фенотип «метаболически здорового ожирения», предполагающий нормальный липидный профиль, высокую чувствительность к инсулину и ненарушенную гликемию натощак [93]. Соответственно, отождествление конституционального и висцерального ожирения неправомерно, что и подтвердил настоящий эксперимент.

Индекс «талия-бедро» – один из самых полезных индикаторов развития МС и НАЖБП, как его печёночного эквивалента, характеризуется также простыми методами сбора информации и расчёта результатов, поэтому рекомендуется к использованию в рутинной практике.

Цитолитический синдром является потенциальным биохимическим маркером для оценки степени печёночного стеатоза при НАЖБП [203]. По данным литературы, статистически, самым частым лабораторным признаком

НАЖБП является повышение АЛТ [10]. Данный факт был полностью подтверждён настоящим исследованием: зарегистрирована прямая заметная связь сывороточных уровней АЛТ и показателей ТЭ (КПЗ) печени, умеренная прямая – между сывороточным уровнем АСТ и численно выражаемым значением ТЭ (КПЗ) печени. Биохимический анализ крови должен быть проведён пациенту с подозрением на любую печёночную патологию. Но, отметим, что, согласно распределению уровней АЛТ и АСТ, они не указывают на первые признаки НАЖБП и не могут рассматриваться в качестве скрининга НАЖБП.

Уровень ГГТП – маркёра внутриклеточного холестаза, может возрастать в сыворотке крови при жировых болезнях печени, на основании данных литературы [265], что подтверждается настоящим экспериментом. Но показатель, имеющий лишь прямую слабую связь с эталонным методом диагностики НАЖБП (ТЭ (КПЗ)), может рассматриваться в виде вспомогательного компонента алгоритма диагностики НАЖБП. ЩФ, в данном исследовании, не продемонстрировала значимости для ранней диагностики НАЖБП, что не может полностью отрицать роль ЩФ в процессе ведения жировых болезней печени, но, при наличии повышения её экспрессии в сыворотке крови, позволяет начать дифференциально-диагностический поиск в отношении других возможных патологий печени.

Результаты липидограммы, в настоящем эксперименте, подтвердили известное представление о НАЖБП как компоненте МС и обнаружили прямую умеренную связь НАЖБП (ТЭ(КПЗ)) с уровнем ТГ (проатерогенным фактором) и обратную умеренную корреляционную зависимость с ХС-ЛПВП (противоатерогенным фактором) сыворотки крови.

Среди наиболее информативных тестов на наличие жировых заболеваний печени, имеет смысл выделить один из экспериментальных специфичных маркёров НАЖБП – адипокин SFRP4. Маркёр имеет высокую прямую связь со значениями ТЭ (КПЗ) печени, субмаксимальные значения

чувствительности и специфичности ($\geq 95\%$ каждый параметр). Он одним из первых способен зарегистрировать жировые изменения в клетках печени: пороговое значение уровня SFRP4 в сыворотке крови больных НАЖБП в данном эксперименте в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 11,2 нмоль/л. Максимально ранняя диагностика МС и его компонентов (НАЖБП) является приоритетной задачей не только настоящего исследования, но и медицины сегодня, что указывает на высокий потенциал использования SFRP4 в рутинной практической деятельности врача первичного контакта.

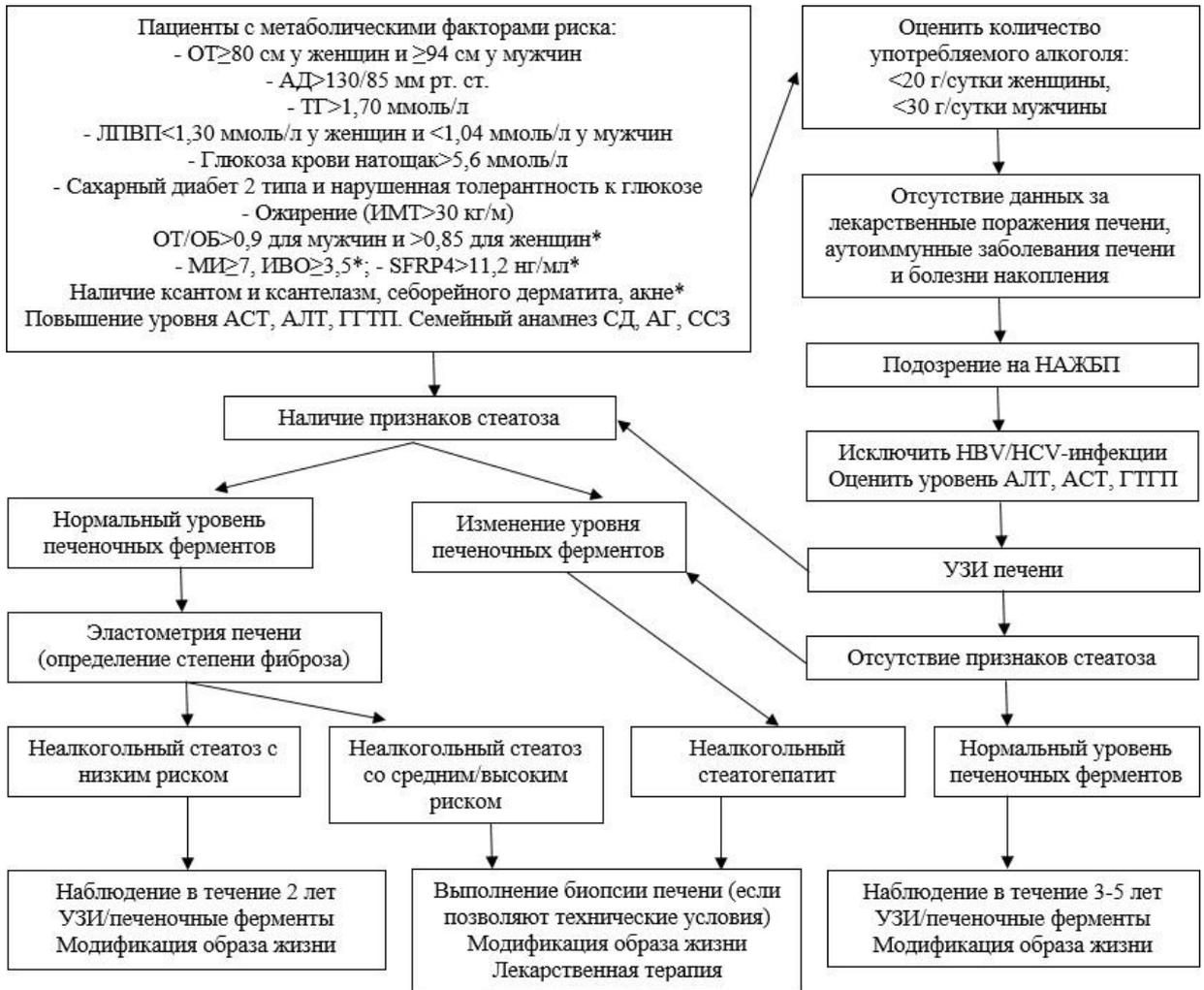
Учитывая полученную в результате исследования информацию, мы создали оптимальную последовательность действий – алгоритм, который на регулярной основе мог бы выявлять ранние стадии НАЖБП (неалкогольный стеатоз) и профилактировать, в конечном счёте, не только тяжёлый фиброз, цирроз печени и связанные с ними осложнения заболеваний гепатобилиарной системы, но и катастрофы, ассоциированные с ССЗ (рис.27).

Первый пункт данного алгоритма составляют актуальные компоненты минимальной регулярной народной диспансеризации, одобренной Министерством здравоохранения РФ. Таким образом, уже на этапе предлагаемой бесплатной для пациента (за счёт средств Фонда ОМС) программы, рекомендуемой Государством для прохождения каждые три года (максимум), доктор сможет зарегистрировать некоторые симптомы, которые позволят продолжить обследование конкретного больного.

Второй этап обследования также входит в схему диспансеризации, но уже в более углубленном варианте. Наличие лабораторных изменений при НАЖБП более высоких степеней имеет определённые обязательства в виде исключения других патологий гепатобилиарной системы (вирусные гепатиты, лекарственная болезнь печени, алкогольная болезнь печени и т.д.). При отсутствии специфических для известных заболеваний симптомов, алгоритм предлагает перейти к диагностике НАЖБП.

Отсутствие выявления признаков других возможных изменений гепатобилиарной системы на втором этапе диспансеризации позволяет сразу перейти к диагностике ранней стадии неалкогольного стеатоза. Данный момент является принципиально важным для алгоритма диагностики ранней стадии НАЖБП, так как на практике подобная процедура не проводится, стеатоз печени регистрируется случайно, как «находка» ТЭ (КПЗ) печени, во время диагностического поиска сопутствующих заболеваний. Положительный результат хотя бы одного из тестов: МИ, ИВО или SFRP4 указывает на целесообразность выполнения эластографического теста для уточнения стадии заболевания. Три отрицательных результата (каждый из МИ, ИВО, SFRP4) расценивается как рекомендация повторить выполнение алгоритма диагностики НАЖБП, согласно индивидуальному графику, без изменения изначальной частоты осмотров.

Таким образом, оптимизированный алгоритм диагностики НАЖБП решает проблемы не только своевременного обращения пациента за диагностикой НАЖБП, экономичного использования средств пациента и медицинской организации, укорочения сроков диагностического поиска, но и диагностики неалкогольного стеатоза печени. Настоящая исследовательская работа, в целом, заставляет пересмотреть подход к значимости неалкогольного стеатоза печени. Обращается внимание на роль стеатоза, связанного с НАЖБП, как предиктора ССЗ, ассоциированных с МС. Отмечается, что именно неалкогольный стеатоз может быть выявлен как первый симптом МС.



* - пункт внесён как предложение модификации алгоритма

Рисунок 27. Оптимизированный алгоритм диагностики ранних стадий НАЖБП
(Драпкина, 2019, модиф.)

Выводы:

1. Доступными (не требующими использования дополнительных временных и материальных затрат) индексами НАЖБП с наиболее высокими показателями чувствительности (93,64% и 73,64% соответственно) стали МИ и ИВО.

2. Прослежена прямая высокая корреляционная связь МИ ($p=0,845$) и ИВО ($p=0,778$) с эластографически определённым индексом неалкогольного стеатоза печени.

3. Обнаружена высокая чувствительность и специфичность кожных проявлений (себорейного дерматита – 82,0% и 71,4%, ксантом, ксантелазм – 69,6% и 89,7%, акне – 77,3% и 62,5% соответственно) в отношении ранних проявлений НАЖБП.

4. Из антропометрических показателей: индекс ОТ/ОБ имеет заметную ($p=0,643$), а индексы ОТ и ИМТ – слабую прямую ($p=0,238$ и $p=0,223$ соответственно) корреляционную связь с эластографически определённым индексом неалкогольного стеатоза печени.

5. Эластографически определённый индекс неалкогольного стеатоза печени слабо или не коррелирует с синдромом холестаза ($p(\text{ГГТП})=0,188$, $p(\text{ЩФ})=0,082$), умеренно – с уровнем ТГ ($p(\text{ТГ})=0,492$) и ХС-ЛПВП ($p(\text{ХС-ЛПВП})=-0,316$ – обратная умеренная зависимость) сыворотки крови, заметно или умеренно – с синдромом цитолиза ($p(\text{АЛТ})=0,509$, $p(\text{АСТ})=0,461$).

6. Сывороточная экспрессия адипокина SFRP4 связана прямой высокой связью ($p=0,841$) с эластографическими признаками стеатоза печени у пациентов с НАЖБП, в том числе, при минимальных отклонениях показателя от нормы.

Практические рекомендации:

1. Для раннего выявления НАЖБП врачу первого контакта рекомендуется шире использовать доступные (не требующие дополнительных

временных и материальных затрат) комплексные индексы МИ, ИВО, а также обращать внимание на повышенное значение физикального индекса ОТ/ОБ и наличие у пациента ксантом, ксантелазм, себорейного дерматита и акне.

2. При выявлении физикальных симптомов НАЖБП и превышения референсных значений комплексных индексов МИ, ИВО, пациенту целесообразно выполнять определение лабораторного высокочувствительного и специфичного теста на сывороточную экспрессию адипокина SFRP4 для прогнозирования развития стеатоза печени.

3. Определение экспрессии адипокина SFRP4 в сыворотке крови возможно использовать как скрининговый тест для выявления НАЖБП на ранних этапах.

4. Полученные в ходе исследования данные могут быть применены для модификации алгоритма диагностики НАЖБП, а именно, ранней её стадии, в виде дополнительных метаболических факторов риска.

5. Малозатратные методики физикального и лабораторного обследования пациентов позволят врачу первого контакта заподозрить стеатоз печени, направить пациента на эталонный метод инструментальной диагностики раннего этапа жирового поражения печени – ТЭ в режиме КПЗ и, при подтверждении НАЖБП, своевременно назначить компенсирующие мероприятия, включающие устранение факторов риска и использование лекарственной терапии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- НАЖБП – неалкогольная жировая болезни печени;
- ТЭ – транзистентная эластография;
- КПЗ – контролируемый параметр затухания;
- НМИЦ – Национальный медицинский исследовательский центр;
- РАН – Российская академия наук;
- ОТ – окружность талии;
- ИМТ – индекс массы тела;
- ТГ – триглицериды;
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности;
- МИ – метаболический индекс;
- ИВО – индекс висцерального ожирения;
- FLD-I – Fatty liver disease index;
- НСИ – Hepatic steatosis index;
- СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа;
- ОАК – общий анализ крови;
- БАК – биохимический анализ крови;
- ВАК – Высшая аттестационная комиссия;
- МС – метаболический синдром;
- SFRP4 – Secreted Frizzled Related Protein-4;
- АБП – алкогольная болезнь печени;
- УЗИ ОБП – ультразвуковое исследование органов брюшной полости;
- ЭСВ с эластометрией – эластография сдвиговой волной с эластометрией;
- АСТ – аспарагиновая аминотрансфераза;
- АЛТ – аланиловая аминотрансфераза;
- ГГТ – γ -глутамилтранспептидаза;
- ОБ – окружность бедра;
- РНМОТ – Российское научно-медицинское общество терапевтов;

РГА – Российская гастроэнтерологическая ассоциация;

РОПИП – Российское общество по изучению печени;

EASL – European Association for the Study of the Liver (Европейская ассоциация по изучению болезни печени);

ФГБОУ ВО – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования;

БУ – бюджетное учреждение.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Абациева, М. П. Оценка метаболома сыворотки крови — перспективный метод диагностики неалкогольной жировой болезни печени у мужчин / М.П. Абациева, И.Г. Бакулин, С.И. Ситкин [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10. – № 4. – С. 5–14. – DOI 10.17816/mechnikov20181045-14.
2. Алдашева, Ж. А. Оценка диагностической ценности определения некоторых цитокинов в сыворотке крови больных со стеатозами печени / Ж. А. Алдашева, Б. А. Салханов, Т. И. Давлятши [и др.] // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей. – 2010. – № 3-4(11-12). – С. 29-31.
3. Бабенко, А. Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом / А. Ю. Бабенко, М. Ю. Лаевская // РМЖ. – 2018. – № 1 (I). – С. 34–40.
4. Бакалец, Н. Ф. Метаболический синдром как фактор риска кожной патологии / Н. Ф. Бакалец, Л. А. Порошина // Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – № 4(58). – С. 9-15.
5. Бакулин, И. Г. Клиническое и медико-социальное значение НАЖБП через призму коморбидности / И. Г. Бакулин, М. П. Абациева, М. И. Скалинская, М. С. Журавлева // Терапия. – 2019. – Т. 5. – № 6(32). – С. 76-86. – DOI 10.18565/therapy.2019.6.76-86.
6. Бальжинимаева, С. Б. Висцеральное ожирение у больных сахарным диабетом 2 типа / С. Б. Бальжинимаева, А. Н. Цыренжапова, Д. Д. Рабданова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2015. – Т. 5. – № 5. – С. 516.
7. Беловол, А. Н. Девиации жирового обмена при угревой болезни / А. Н. Беловол, С. Г. Ткаченко, В. Б. Кондрашова [и др.] // Дерматология та венерология. – 2011. – № 3(53). – С. 7-11.

8. Богомолов, П. О. Генетические аспекты неалкогольной жировой болезни печени / П. О. Богомолов, К. Ю. Кокина, А. Ю. Майоров [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2018. – Т. 17. – № 6. – С. 442-448. – DOI 10.15690/vsp.v17i6.1974.
9. Бородкина, Д. А. Можно ли назвать висцеральное ожирение ключевым фактором парадокса ожирения? / Д. А. Бородкина, О. В. Груздева, Л. В. Квиткова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – Т. 62. – № 6. – С. 33-39. – DOI 10.14341/probl201662633-39.
10. Бортницкий, В. С. Анализ активности печёночных ферментов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / В. С. Бортницкий, Е. С. Агеева, О. В. Штыгашева // Вестник Хакасского государственного университета им. Н.Ф. Катанова. – 2016. – № 18. – С. 95-97.
11. Брель, Н. К. Достоинства и ограничения различных методов диагностики висцерального ожирения / Н. К. Брель, А. Н. Коков, О. В. Груздева // Ожирение и метаболизм. – 2018. – Т. 15. – № 4. – С. 3-8. – DOI 10.14341/omet9510.
12. Буторова, Л. И. От неалкогольной до метаболически ассоциированной жировой болезни печени: эволюция представлений: современные возможности диагностики и оптимизации терапии / Л. И. Буторова, М. Д. Ардатская, А. А. Анучкин [и др.]. – М.: Прима Принт, 2022. – 240 с.
13. Власова, Н. А. Синдромы при заболеваниях гепатобилиарной системы: учебное пособие / Сост.: Н. А. Власова, Ю. Г. Азнабаева, Н. Ш. Загидуллин [и др.]. – Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2016. – 52 с.
14. Вовк, Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проатерогенное заболевание: диагностика и лечение в общей практике / Е. И. Вовк // РМЖ (Русский медицинский журнал). Медицинское обозрение. – 2017. – Т. 1. – № 2. – С. 68-79.

15. Вознесенская, Е. А. Анализ встречаемости клинических синдромов и функциональных проб у больных с хроническими заболеваниями печени / Е. А. Вознесенская // Смоленский медицинский альманах. – 2017. – № 1. – С. 73-77.
16. Высотин, С. А. Современные подходы к лабораторной диагностике стеатоза печени / С. А. Высотин, А. Т. Сайфитова, М. С. Невзорова // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 6. – С. 33.
17. Гасанова, Д. А. Снижение активности трансаминаз суммарным экстрактом фитокомпозиции при токсическом повреждении печени / Д. А. Гасанова, В. Я. Асметов [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – № 8-3(62). – С. 102-120. – DOI 10.23670/IRJ.2017.62.078.
18. Горнякова, Н. Б. Клинический случай поражения кожи в виде эруптивных ксантом у пациентки со смешанной гиперлипидемией / Н. Б. Горнякова, М. Ю. Зубарева, Т. А. Рожкова [и др.] // Атеросклероз и дислипидемии. – 2015. – № 3(20). – С. 71-74.
19. Диденко, В. И. Современные достижения в оценке стеатоза печени / В. И. Диденко // Гастроэнтерология. – 2015. – № 3(57). – С. 94-100.
20. Диомидова, В. Н. Ультразвуковая эластография печени с технологией затухающего сигнала позволяет оценить степень стеатоза и осуществлять динамическое наблюдение эффективности лечения НАЖБП / В. Н. Диомидова, Л. В. Тарасова, Ю. В. Цыганова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 9(181). – С. 45-54. – DOI 10.31146/1682-8658-esg-181-9-45-54.
21. Диомидова, В.Н. Информативность эластографии сдвиговой волной с эластометрией при неалкогольной жировой болезни печени / В. Н. Диомидова, Л. В. Тарасова, Д. И. Трухан [и др.] // Практическая медицина. – 2018. – № 1(112). – С. 81-85.

22. Драпкина, О. М. Неинвазивные методы выявления прогрессирующего фиброза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / О. М. Драпкина, Р. Н. Шепель, Э. П. Яковенко [и др.] // Профилактическая медицина. – 2019. – Т. 22. – № 2. – С. 82-88. – DOI 10.17116/profmed20192202182.

23. Драпкина, О. М. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022 / О. М. Драпкина, А. В. Концевая, А. М. Калинина [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21. – № 4. – С. 5-232. – DOI 10.15829/1728-8800-2022-3235.

24. Елькин, В. Д. Изменения липидного обмена у больных себорейным дерматитом / В. Д. Елькин, М. Ю. Коберник, Т. Г. Седова [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2022. – Т. 39. – № 3. – С. 5-10. – DOI 10.17816/pmj3935-10.

25. Енькова, В. В. Особенности биохимического и гормонального статуса у пациенток с акне / В. В. Енькова, Л. А. Новикова, Е. В. Енькова // Материалы XXIII съезда Физиологического общества им. И. П. Павлова с международным участием, Воронеж, 18–22 сентября 2017 года. – Воронеж: Издательство Истоки, 2017. – С. 2589-2591.

26. Жирков, И. И. Неинвазивные методы диагностики стеатоза при неалкогольной жировой болезни печени / И. И. Жирков, А. В. Гордиенко, И. М. Павлович [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 5(177). – С. 61-66. – DOI 10.31146/1682-8658-esg-177-5-61-66.

27. Жирков, И. И. Стратегия диагностики неалкогольной жировой болезни печени / И. И. Жирков, А. В. Гордиенко, Д. Ю. Сердюков [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – № 3(67). – С. 195-200.

28. Журавлева, Л. В. Лептин, резистин и функция печени у больных неалкогольной жировой болезнью печени и при ее сочетании с сахарным

диабетом 2 типа / Л. В. Журавлева, Е. В. Огнева // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2012. – № 22(141). – С. 81-84.

29. Звенигородская, Л. А. Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени. Сходства и различия. Особенности лечения / Л. А. Звенигородская, М. В. Шинкин // Consilium Medicum. – 2017. – Т. 19. – № 8. – С. 97-102.

30. Земляницына, О. В. Неалкогольная жировая болезнь печени: распространенность, этиология и патогенез, направления диагностики и терапии (обзор литературы и собственные данные) / О. В. Земляницына, И. П. Дунаева, В. И. Савенков [и др.] // Международный эндокринологический журнал. – 2018. – Т. 14. – № 7. – С. 684-693. – DOI 10.22141/2224-0721.14.7.2018.148777.

31. Иванов, О. Л. Изменения кожи при патологии внутренних органов (дермадромы) / О. Л. Иванов, К. М. Ломоносов // Терапевтический архив. – 2003. – Т. 75. – № 1. – С. 77-80.

32. Ивашкин, В. Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, Ю.О. Шульпекова [и др.]. М.: Издательский дом «М-Вести» – 2009. – 32 с.

33. 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 др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26, № 2. – С. 24–42.

34. 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, колопроктологии. – 2015. – № 6. – С. 31–44.

35. Ицкова, Е. А. Основные положения Национальных клинических рекомендаций по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний / Е. А. Ицкова, О. Н. Крючкова, Ю. А. Лутай [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2018. – № 4. – С. 5-11.

36. Канева, А. М. Низкое содержание аполипопротеина Е как фактор риска повышения соотношения аполипопротеин В/А-1 у здоровых мужчин с нормолипидемией / А. М. Канева, Н. Н. Потолицына, А. Ю. Людина [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – Т. 59. – № 12. – С. 32-36.

37. Катанаев, В. Л. Внутриклеточная передача сигнала от Wnt-лигандов и сопряженных с g-белками Frizzled-рецепторов / В. Л. Катанаев // Биохимия. – 2010. – Т. 75. – № 12. – С. 1642-1650.

38. Кащенко, В. А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: возможности терапевтического лечения / В. А. Кащенко, А. И. Мицинская, А. Ю. Соколов [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – № 3(123). – С. 3. – DOI 10.20333/2500136-2020-3.

39. Комиссаренко, И. А. Коморбидный пациент с неалкогольной жировой болезнью печени / И. А. Комиссаренко, С. В. Левченко. М.: Прима Принт. – 2022. – 84 с.

40. Константинов, Д. Ю. Характеристика и типы дислипидемий / Д.Ю. Константинов, В.В. Симерзин, О.В. Фатенков [и др.] // В сборнике: Вопросы управления в развитии системы первичной медико-санитарной помощи: актуальные вопросы гематологии: сборник научных работ научно-практической конференции. – Самара: Самарский государственный медицинский университет, 2017. – С. 202-205.

41. Корноухова, Л. А. Лабораторные предикторы неалкогольного стеатоза печени у пациентов с абдоминальным ожирением / Л. А. Корноухова, Н. Л. Денисов, В. Л. Эмануэль // Вестник Санкт-Петербургского университета.

Медицина. – 2018. – Т. 13. – № 4. – С. 376-388. – DOI 10.21638/11701/spbu11.2018.405.

42. Кособьян, Е. П. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени / Е. П. Кособьян, О. М. Смирнова // Сахарный диабет. – 2010. – № 1. – С. 55-64.

43. Кролевец, Т. С. Исследование полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и различной стадией фиброза / Т. С. Кролевец, М. А. Ливзан, В. А. Ахмедов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – №159(11). – С. 24–32. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-24-32.

44. Куртанов, Х. А. Полиморфизм гена адипонутрина (PNPLA3) у коренных жителей Республики Саха (Якутия), страдающих сахарным диабетом 2-го типа / Х. А. Куртанов, Л. А. Сыдыкова, Н. И. Павлова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46. – № 3. – С. 258-263. – DOI 10.18786/2072-0505-2018-46-3-258-263.

45. Лазебник, Л. Б. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия / Л. Б. Лазебник, Е. В. Голованова, С. В. Туркина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 1(185). – С. 4-52. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52.

46. Лазебник, Л.Б. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» (Версия 2021) / Л.Б. Лазебник, Е.В. Голованова, С.А. Алексеенко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021– №(3). – С. 97-118. DOI 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-97-118

47. Либис, Р. А. Возможность применения индекса висцерального ожирения в диагностике метаболического синдрома и прогнозировании риска его осложнений / Р.А. Либис, Е.Н. Исаева // Российский кардиологический журнал. – 2014. – №9. С. 48-53. – DOI 10.15829/1560-4071-2014-9-48-53.

48. Ливзан, М. А. НАЖБП: коморбидность и ассоциированные заболевания / М. А. Ливзан, О. В. Гаус, Н. А. Николаев, Т. С. Кролевец // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 10(170). – С. 57-65. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-57-65.
49. Луцева, О. А. Активность изоферментов щелочной фосфатазы при различных воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта / О. А. Луцева, А. В. Коханов, А. А. Мусагалиев [и др.] // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2019. – № 1. – С. 26-31.
50. Лыкова, С. Г. Метаболический синдром и псориаз как коморбидные состояния / С. Г. Лыкова, А. В. Спицына, М. А. Моржанаева // Дальневосточный медицинский журнал. – 2017. – № 1. – С. 93-98.
51. Ляпина, М. В. Эндотоксемия при метаболическом синдроме и некоторые механизмы ее развития / М. В. Ляпина, А. П. Лукашевич, Я. М. Вахрушев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 9(181). – С. 11-17. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-181-9-11-17.
52. Маев, И.В. Распространенность, патогенез и принципы лечения неалкогольной жировой болезни печени / И. В. Маев, В. В. Цуканов, Э. В. Лукичева [и др.] // Фарматека. – 2011. – № 12(225). – С. 12-15.
53. Мельникова, Л. И. Выявление стеатоза печени с использованием параметра контролируемого затухания ультразвука при скрининге пациентов в амбулаторной практике / Л. И. Мельникова, Л. Ю. Ильченко, И. Ю. Певцова [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. – 2019. – Т. 21. – № 4. – С. 548-555.
54. Мехтиев, С. Н. Синдром перегрузки железом при хронических заболеваниях печени: фокус на неалкогольную жировую болезнь печени / С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева // Лечащий врач. – 2017. – № 12. – С. 60.
55. Никитин, И. Г. Поражение печени у больной с неспецифическим язвенным колитом (Клинический случай) / И. Г. Никитин, Г. Г. Тотолян, М. П.

Прушковская [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17. – № 5. – С. 74-79.

56. Оганов, Р. Г. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р. Г. Оганов, В. И. Симаненков, И. Г. Бакулин [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 5-66. – DOI 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.

57. Павлов, Ч. С. Неалкогольная жировая болезнь печени: современные концепции этиологии, патогенеза, диагностики и лечения / Ч. С. Павлов, Е. А. Кузнецова, М. Г. Арсланян [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2017. – Т. 12. – № 2. – С. 230-234. – DOI 10.14300/mnnc.2017.12066.

58. Панкратов, В. Г. Ксантоматозы кожи и слизистых оболочек как проявления дислипидемий / В. Г. Панкратов // Медицинские новости. – 2014. – № 6. – С. 15-20.

59. Пат. 2403576 Российская Федерация МПК G01N033/576. Способ диагностики стеатоза печени по биохимическим маркерам/ Пойнар Тьерри; заявитель и патентообладатель Ассистанс публик-опито де Пари.-заяв.02.03.2006; опуб.10.11.2010.

60. Пашенцева, А. Адипонектин: биологические и патофизиологические эффекты / А. Пашенцева, А. Вербовой, Л. Шаронова // Врач. – 2016. – № 8. – С. 12-15.

61. Пицко, Д. В. Роль гиперурикемии в прогрессировании и патогенезе неалкогольной жировой болезни печени / Д. В. Пицко // Гепатология и гастроэнтерология. – 2019. – Т. 3. – № 2. – С. 145-150. – DOI 10.25298/2616-5546-2019-3-2-145-150.

62. Полонская, Я. В. Баланс жирных кислот и их ассоциации с показателями липидного обмена и маркерами воспаления у мужчин с коронарным атеросклерозом / Я. В. Полонская, В. С. Шрамко, С. В. Морозов

[и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2017. – Т. 164. – № 7. – С. 42-45.

63. Приленский, Б. Ю. Непсихотические психические расстройства и клиничко-лабораторная характеристика пациентов с не алкогольной жировой болезнью печени / Б. Ю. Приленский, Т. Н. Василькова, А. Г. Бухна // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2016. – №4(93). – С. 86-92.

64. Разина, А. О. Ожирение: современный взгляд на проблему / А. О. Разина, Е. Е. Ачкасов, С. Д. Руненко // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13. – № 1. – С. 3-8. – DOI 10.14341/omet201613-8.

65. Ройтберг, Г. Е. Возможности применения нового метаболического индекса при оценке инсулинорезистентности в клинической практике / Г. Е. Ройтберг, Ж. В. Дорош, О. О. Шархун [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10. – № 3. – С. 264-274.

66. 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.

67. Салимханов, Р. Х. Роль и значение аспросина в регуляции пищевого поведения и метаболизма / Р. Х. Салимханов, В. Р. Шарифуллин, Ю. Р. Кушнарера [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2020. – Т. 27. – № 1. – С. 96-104. – DOI 10.25207/1608-6228-2020-27-1-96-104.

68. Серебряная, Н. Б. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток / Н. Б. Серебряная, С. Н. Шанин, Е. Е. Фомичева [и др.] // Медицинская иммунология. – 2018. – Т. 20. – № 6. – С. 785-796. – DOI 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796.

69. Славко, Е. А. Клиничко-лабораторная характеристика неалкогольной жировой болезни печени / Е. А. Славко, Б. П. Султанова, А. Е.

Сенкебаева [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2019. – № 4. – С. 37-41.

70. Стаценко, М. Е. Висцеральное ожирение как маркер риска мультиорганного поражения / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, И. А. Тыщенко [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2017. – № 1(61). – С. 10-15.

71. Стаценко, М. Е. Неинвазивная диагностика неалкогольной жировой болезни печени: простые «инструменты» уже в руках практического врача / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, М. А. Косивцова [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2019. – № 2(70). – С. 134-139. – DOI 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-134-139.

72. Стаценко, М. Е. Структурно-функциональные особенности печени у больных с неалкогольной жировой болезнью в зависимости от выраженности ожирения / М. Е. Стаценко, С. В. Туркина, Н. Н. Шилина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 9(157). – С. 38-44. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-157-9-38-44.

73. Степанов, Ю.М. Взаимосвязи между ультразвуковыми, иммунологическими изменениями при прогрессировании стеатоза и фиброза печени у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени различной этиологии / Ю. М. Степанов, В. И. Диденко, И. С. Коненко [и др.] // Патологія. – 2019. – Т. 16. – № 2(46). – С. 222-230. – DOI 10.14739/2310-1237.2019.2.177167.

74. Тарасюк, Б. А. Состояние гепатобилиарной системы у детей с Эпштейна - Барр вирусной инфекцией по данным ультразвуковой диагностики / Б. А. Тарасюк, В. О. Шадрин // Перинатология и педиатрия. – 2014. – № 3(59). – С. 60.

75. Тихоновская, И. В. Абдоминальное ожирение и андрогенетическая алопеция у пациентов-мужчин дерматологического профиля / И. В. Тихоновская // Вестник Витебского государственного

медицинского университета. – 2018. – Т. 17. – № 5. – С. 142-147. – DOI 10.22263/2312-4156.2018.5.142.

76. Трухан, Д. И. Неалкогольная жировая болезнь печени: актуальные аспекты диагностики в реальной клинической практике / Д. И. Трухан // Клинический разбор в общей медицине. – 2021. – №4. – С. 40–50. – DOI 10.47407/kr2021.2.4.00059.

77. Циммерман, Я. С. Кожные симптомы и синдромы при болезнях органов пищеварения / Я. С. Циммерман, И. Я. Циммерман // Клиническая медицина. – 2012. – Т. 90. – № 3. – С. 13-18.

78. Цуканов, В. В. Рекомендации по питанию и образу жизни пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / В. В. Цуканов, А. В. Васютин, Ю. Л. Тонких // Фарматека. – 2018. – № 2(355). – С. 18-21.

79. Цыганкова, О. В. Неалкогольная жировая болезнь печени — болезнь цивилизации или синдром современности? / О. В. Цыганкова, А. Р. Бадин, А. А. Старичков [и др.] // РМЖ. Гастроэнтерология «Медицинское обозрение». – 2018. – №3. – С. 23-28.

80. Чабанова, Н. Б. Влияние индекса массы тела и чрезмерной прибавки веса при беременности на риск рождения крупного плода / Н. Б. Чабанова, Т. Н. Василькова, В. А. Полякова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20. – № 7. – С. 15-18.

81. Чабанова, Н. Б. Гестационная прибавка массы тела в зависимости от исходных антропометрических показателей / Н. Б. Чабанова, Т. Н. Василькова, Т. П. Шевлюкова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2017. – Т. 11. – № 2. – С. 40-44. – DOI 10.17749/2313-7347.2017.11.2.040-044.

82. Черкашина, Е. А. Актуальные вопросы диагностики и лечения неалкогольной жировой болезни печени / Е. А. Черкашина // Медицинский совет. – 2015. – № 34. – С. 67-71.

83. Шиповская, А. А. Воспаление и инсулинорезистентность в прогрессировании ранних форм неалкогольной жировой болезни печени / А.

А. Шиповская, О. П. Дуданова, И. В. Курбатова, Н. А. Ларина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 8(168). – С. 23-28. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-168-8-23-28.

84. Шиповская, А. А. Роль новых референтных значений аланинаминотрансферазы в диагностике разных форм неалкогольной жировой болезни печени у больных метаболическим синдромом / А. А. Шиповская, А. А. Лутохина, Н. А. Ларина [и др.] // Journal of Biomedical Technologies. – 2015. – № 1. – С. 9-15.

85. Щелоченков, С. В. Клинико-лабораторные особенности течения неалкогольной жировой болезни печени у женщин с первичным (послеоперационным) гипотиреозом / С. В. Щелоченков // Верхневолжский медицинский журнал. – 2017. – Т. 16. – № 4. – С. 30-36.

86. Abedini, R. Patients with psoriasis are at a higher risk of developing nonalcoholic fatty liver disease / R. Abedini, M. Salehi, V. Lajevardi [et al.] // Clin Exp Dermatol. – 2015. – №40(7). – P. 722-7. – DOI 10.1111/ced.12672. – DOI 10.1111/ced.12672

87. Abu-Jawdeh, G. Differential expression of frpHE: a novel human stromal protein of the secreted frizzled gene family, during the endometrial cycle and malignancy / G. Abu-Jawdeh, N. Comella, Y. Tomita [et al.] // Lab. Investig. – 1999. – №79 (4). – P. 439–447.

88. Abul-Husn, N. S. A protein-truncating HSD17B13 variant and protection from chronic liver disease / N. S. Abul-Husn, X. Cheng, A. H. Li [et al.] // N Engl J Med. – 2018. – №378(12). – P. 1096–1106. – DOI 10.1056/NEJMoa1712191.

89. Ahn, Y. Index Based on Non-Enhanced CT and Clinical Factors for Prediction of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / Yura Ahn, Sung Cheol Yun, Seung Soo Lee // Korean J Radiol. – 2020. – №21(4). – P. 413-421. – DOI 10.3348/kjr.2019.0703.

90. Alhasson, F. High circulatory leptin mediated NOX-2-peroxynitrite-miR21 axis activate mesangial cells and promotes renal inflammatory pathology in nonalcoholic fatty liver disease / F. Alhasson, R. K. Seth, S. Sarkar [et al.] // *Redox Biol.* – 2018. – №17. – P. 1-15. – DOI 10.1016/j.redox.2018.04.002.

91. Amato, M. C. Visceral adiposity index: are liable indicator of visceral fat function associated with cardio-metabolic risk / M. C. Amato, C. Giordano, M. Galia [et al.] // *DiabetesCare.* — 2010. — Vol. 33(4). — P. 920—922.

92. Babak, O. Anthropometric characteristics and parameters of lipid-carbohydrate metabolism in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hypertension depending on the degree of hepatic steatosis / O. Babak, A. Bashkirova // *Georgian Med News.* – 2018. – №284. – P. 59-65.

93. Badoud, F. Molecular insights into the role of white adipose tissue in metabolically unhealthy normal weight and metabolically healthy obese individuals / F. Badoud, M. Perreault, M. A. Zulyniak [et al.] // *FASEB J.* – 2014. – №29. – P. 748-758.

94. Bai, J. Epigenetic downregulation of SFRP4 contributes to epidermal hyperplasia in psoriasis / J. Bai, Z. Liu, Z. Xu [et al.] // *J. Immunol.* – 2015.– №194 (9). – P. 4185–4198.

95. Ballestri, S. NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk / S. Ballestri, F. Nascimbeni, E. Baldelli [et al.] // *Adv Ther.* – 2017. – Vol. 34(6). – P. 1291–1326. – DOI 10.1007/s12325-017-0556-1.

96. Banerjee, R. Multiparametricmagnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver disease / R. Banerjee, M. Pavlides, E. M. Tunnicliffe [et al.] // *J Hepatol.* – 2014. – №60. – P. 69-77.

97. Barrera, F. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD / F. Barrera, J. George // *Clin. Liver Dis.* – 2014. – Vol. 18. – № 1. –P. 91–112.

98. Bedossa, P. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease/ P. Bedossa // *Hepatology*. – 2014. – №60. – P. 565-575. – DOI 10.1002/hep.27173.

99. Beer, N. L. The P446L variant in GCKR associated with fasting plasma glucose and triglyceride levels exerts its effect through increased glucokinase activity in liver / N. L. Beer, N. D. Tribble, L. J. McCulloch [et al.] // *Hum Mol Genet*. – 2009. – №18(21). – P. 4081–4088. – DOI 10.1093/hmg/ddp357.

100. Bernal-Reyes, R. Consenso mexicano de la enfermedad por hígado graso no alcohólico / R. Bernal-Reyes, G. Castro-Narro, R. Malé-Velázquez [et al.] // *Rev Gastroenterol México*. – 2019. – №84. – P. 69-99.

101. Bernreuther, C. Secreted Frizzled-Related Protein 4 (SFRP4) Is an Independent Prognostic Marker in Prostate Cancers Lacking TMPRSS2: ERG Fusions / C. Bernreuther, F. Daghigh, K. Möller [et al.] // *Pathol Oncol Res*. – 2020. – №26(4). – P. 2709-2722. – DOI 10.1007/s12253-020-00861-9.

102. Bessone, F. Challenge of liver disease in systemic lupus erythematosus: Clues for diagnosis and hints for pathogenesis / F. Bessone, N. Poles, M. G. Roma // *World J Hepatol*. – 2014. – №6(6). – P. 394–409. – DOI 10.4254/wjh.v6.i6.394.

103. Beyer, C. β -catenin is a central mediator of pro-fibrotic Wnt signaling in systemic sclerosis / C. Beyer, A. Schramm, A. Akhmetshina [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. – 2012. – №71(5). – P. 761–767.

104. Bi, W. R. Largescale analysis of factors influencing nonalcoholic fatty liver disease and its relationship with liver enzymes / W. R Bi, C. Q. Yang, Q. Shi [et al.] // *Genet Mol Res*. – 2014. – №13. – P. 5880-5891. – DOI 10.4238/2014.August.7.3.

105. Birnbaum, B. A. Multi-detector row CT attenuation measurements: assessment of intra- and interscanner variability with an anthropomorphic body CT phantom / B. A. Birnbaum, N. Hindman, J. Lee [et al.] // *Radiology*. – 2007. – №242. – P. 109–119.

106. Blázovics, A. Fat rich diet-induced steatosis and changes in the gut–liver axis / A. Blázovics, P. Sipos, I. Kocsis [et al.] // *Orv Hetil.* – 2020. – №161(35). – P. 1456-1465. – DOI 10.1556/650.2020.31786.
107. Boers, I. Favourable effects of consuming a Palaeolithic-type diet on characteristics of the metabolic syndrome: a randomized controlled pilot-study // Boers I, Muskiet FA, Berkelaar E [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2014. – №13. – P.160. – DOI 10.1186/1476-511X-13-160.
108. Bohte, A. E. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis / A. E. Bohte, J. R. van Werven, S. Bipat [et al.] // *Eur Radiol.* – 2011. – №21. – P. 87–97.
109. Bruschi, F. V. The PNPLA3 I148M variant modulates the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells / F. V. Bruschi, T. Claudel, M. Tardelli [et al.] // *Hepatology.* – 2017. – №65(6). – P. 1875–1890. – DOI 10.1002/hep.29041.
110. Bukhari, S. A. Secreted frizzled-related protein 4 and its implication in obesity and type-2 diabetes / S. A. Bukhari, A. Yasmin, M. A. Zahoor [et al.] // *IUBMB Life.* – 2019. – №71(11). – P. 1701-1710. – DOI 10.1002/iub.2123.
111. Busuttil, R. A. SFRP4 drives invasion in gastric cancer and is an early predictor of recurrence / R. A. Busuttil, J. George, C. M. House [et al.] // *Gastric Cancer.* – 2021. – №24(3). – P. 589-601. – DOI 10.1007/s10120-020-01143-8.
112. Cakir, O. O. The Importance of Liver-Fatty Acid Binding Protein in Diagnosis of Liver Damage in Patients with Acute Hepatitis / O. O. Cakir, A. Toker, H. Ataseven [et al.] // *J Clin Diagn Res.* – 2017. – №11(4). –P. OC17–OC21. – DOI 10.7860/JCDR/2017/24958.9621
113. Castera, L. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease / L. Castera, M. Friedrich-Rust, R. Loomba // *Gastroenterology.* – 2019. – №156(5). – P 1264-1281.e4. – DOI 10.1053/j.gastro.2018.12.036.

114. Cervenka, I. Kynurenines: tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health / I. Cervenka, L. Z. Agudelo, J. L. Ruas // *Science*. – 2017. – №357(6349). – eaaf9794.
115. Chalasani, N. P. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury / N. P. Chalasani, P. H. Hayashi, H. L. Bonkovsky [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2014. – №109(7). – P. 950–966.
116. Chan, W. K. Clinical features and treatment of nonalcoholic fatty liver disease across the Asia Pacific region-the GO ASIA initiative / W. K. Chan, S. Treeprasertsuk, K. Imajo [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2018. – №47. – P. 816-825. – DOI 10.1111 / apt.14506.
117. Cheah, M. C. C. Current Modalities of Fibrosis Assessment in Non-alcoholic Fatty Liver Disease / M. C. C. Cheah, A. J. McCullough, G. Boon-Bee Goh // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. – 2017. – №5(3). – P. 261–271. – DOI 10.14218/JCTH.2017.00009
118. Chen, Z. A vicious circle between insulin resistance and inflammation in nonalcoholic fatty liver disease / Z. Chen, R. Yu, Y. Xiong [et al.] // *Lipids Health Dis*. – 2017. – Vol. 16. – №1. P.203. – DOI 10.1186/s12944-017-0572-9.
119. Cho, Y. Transient Elastography-Based Liver Profiles in a Hospital-Based Pediatric Population in Japan / Y. Cho, D. Tokuhara, H. Morikawa [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – №10. – e0137239. – DOI 10.1371/journal.pone.0137239.
120. Choi, H. S. Serum γ -Glutamyl Transferase Is Inversely Associated with Bone Mineral Density Independently of Alcohol Consumption / H. S. Choi, K. J. Kim, Y. Rhee [et al.] // *Endocrinol Metab (Seoul)*. – 2016. – №31(1). – P. 64–71. – DOI 10.3803/EnM.2016.31.1.64.
121. Choi, Y. J. Elevated serum gamma-glutamyltransferase is associated with an increased risk of oesophageal carcinoma in a cohort of 8,388,256 Korean subjects / Y. J. Choi, D. H. Lee, K.-D. Han [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – №12(5). – P. e0177053. – DOI 10.1371/journal.pone.0177053.

122. Coppel, K. J. Obesity and the extent of liver damage among adult New Zealanders: findings from a national survey / K. J. Coppel, J. C. Miller, A. R. Gray [et al.] // *Obes Sci Pract.* – 2015. – №1. – P. 67-77.

123. Cusi, K. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) / K. Cusi, S. Isaacs, D. Barb [et al.] // *Endocr Pract.* – 2022. – №28(5). – P. 528-562. – DOI 10.1016/j.eprac.2022.03.010.

124. Deugnier, Y. A new syndrome of liver iron overload with normal transferrin saturation / Y. Deugnier [et al.] // *Lancet.* – 1997. – V. 349. – P. 95–97.

125. Dietrich, P. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome / P. Dietrich, C. Hellerbrand // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2014. – Vol.28(4). – P. 637–653.

126. Ding, J. H. Role of gut microbiota via the gut-liver-brain axis in digestive diseases / J. H. Ding, Z. Jin, X. X. Yang [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2020. – №26(40). – P. 6141-6162. – DOI <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v26.i40.6141>.

127. Donati, B. MBOAT7 rs641738 variant and hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic individuals / B. Donati, P. Dongiovanni, S. Romeo [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – №7(1). – P. 4492. – DOI 10.1038/s41598-017-04991-0.

128. Dongiovanni, P. Causal relationship of hepatic fat with liver damage and insulin resistance in nonalcoholic fatty liver / P. Dongiovanni, S. Stender, A. Pietrelli [et al.] // *J Intern Med.* – 2018. – №283. – P. 356-370.

129. Dongiovanni, P. PCSK7 gene variation bridges atherogenic dyslipidemia with hepatic inflammation in NAFLD patients / P. Dongiovanni, M. Meroni, G. Baselli [et al.] // *J Lipid Res.* – 2019/ – №60(6). – P. 1144-1153. – DOI 10.1194/jlr.P090449.

130. Dongiovanni, P. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease / P. Dongiovanni, S. Petta, C. Maglio [et al.] // *Hepatology*. – 2015. – №61. – P. 506-514.
131. Drapkina, O. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Russian federation / O. Drapkina, V. Ivashkin. *International Liver Congress 2010. Abstract book*. – 2010. – P. 138.
132. Ejaz, S. M. Obstructive sleep apnea and depression: a review / S. M. Ejaz, I. S. Khawaja, S. Bhatia [et al.] // *Innov. Clin. Neurosci*. – 2011. – №8. – P. 17–25.
133. El-Ashmawy, H. M. Serum fetuin-B level is an independent marker for nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes / H. M. El-Ashmawy, A. M. Ahmed // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2019. – №31(7). – P. 859-864. – DOI 10.1097/MEG.0000000000001354.
134. Elpek, G. Ö. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of liver fibrosis: An update / G. Ö Elpek. // *World J. Gastroenterol*. – 2014. – Vol.20. – №23. – P. 7260-7276. – DOI 10.3748/wjg.v20.i23.7260
135. Enani, S. The Association between Dyslipidemia, Dietary Habits and Other Lifestyle Indicators among Non-Diabetic Attendees of Primary Health Care Centers in Jeddah, Saudi Arabia / S. Enani, S. Bahijri, M. Malibary [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – №12(8). – E2441. – DOI 10.3390/nu12082441.
136. Eslam, M. Interferon-lambda rs12979860 genotype and liver fibrosis in viral and non-viral chronic liver disease / M. Eslam, A. M. Hashem, R. Leung [et al.] // *Nature communications*. – 2015. – №6. – P. 6422.
137. Estep, J. M. Polymorphism for serotonin receptor 5HTR2C is associated with cognitive performance and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / E. J. M, L. D. Avila, A. Weinstein [et al.] // *Hepatology*. – 2019. – №70. – 1324A.

138. Estes, C. Modeling NAFLD Disease Burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the Period 2016-2030 / C. Estes, Q. M. Anstee, M. T. Arias-Loste [et al.] // *Hepatology*. – 2018. – №69(4). – P. 896-904. – DOI 10.1016/j.jhep.2018.05.036.
139. Fan, N. Triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio as a surrogate for nonalcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study / N. Fan, L. Peng, Z. Xia [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2019. – №18(1). – P. 39. – DOI 10.1186/s12944-019-0986-7.
140. Forte, T. M. Apolipoprotein A5: Extracellular and Intracellular Roles in Triglyceride Metabolism / T. M. Forte, R. O. Ryan // *Curr Drug Targets*. – 2015. – №16. – P. 1274-1280
141. Franzini, M. Association between plasma gamma-glutamyltransferase fractions and metabolic syndrome among hypertensive patients / M. Franzini, I. Scataglini, A. Ricchiuti [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – № 7. – P. 12003. – DOI 10.1038/s41598-017-12356-w.
142. Fuyan, S. Fatty liver disease index: a simple screening tool to facilitate diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in the Chinese population / S. Fuyan, L. Jing, C. Wenjun [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2013. – №58(11). – P. 3326-34. – DOI 10.1007/s10620-013-2774-y.
143. Gallegos-Orozco, J. F. Magnetic resonance elastography can discriminate normal vs. abnormal liver biopsy in candidates for liver donation / J. F. Gallegos-Orozco, A. C. Silva, M. J. Batheja [et al.] // *Abdom Imaging*. – 2015. – №40. – P. 795-802.
144. Ganzetti, G. Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis: So far, so near / G. Ganzetti, A. Campanati, A. Offidani // *World J Hepatol.* – 2015. – №27;7(3). – P.315-326. – DOI 10.4254/wjh.v7.i3.315.
145. Garufi, G. Elevated secreted frizzled-related protein 4 in obesity: a potential role in adipose tissue dysfunction / G. Garufi, A. Seyhan, M. Pasarica // *Obesity*. – 2014. – №23 (1) – P. 24–27.

146. Gawrieh, S. Histologic Findings of Advanced Fibrosis and Cirrhosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Who Have Normal Aminotransferase Levels / S. Gawrieh, L. A. Wilson, O. W. Cummings [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2019. – №114(10). – P. 1626-1635. – DOI 10.14309/ajg.0000000000000388.

147. Golden, M. S. H. The sex and race specific relationship between anthropometry and body fat composition determined from computed tomography: evidence from the multi-ethnic study of atherosclerosis / Mongraw-Chaffin M. S. H. Golden, M. A. Allison, J. Ding [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – 10e0139559.

148. Gong, S. Hyperuricemia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / S. Gong, J. Song, L. Wang [et al.] // *Eur J. Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – №28(2). – P. 132-138. – DOI 10.1097/MEG.0000000000000507.

149. Green, C. J. The Influence of Dietary Fat on Liver Fat Accumulation / C.J. Green, L. Hodson // *Nutrients.* – 2014. – Vol. 6. №11. – P. 5018–5033. – DOI 10.3390/nu6115018.

150. Grimaudo, S. Association Between PNPLA3 rs738409 C>G Variant and Liver-Related Outcomes in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease / S. Grimaudo, R. M. Pipitone, G. Pennisi [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – №18 (4). – P. 935-944.e3. – DOI 10.1016/j.cgh.2019.08.011.

151. Guo, H. Paracrine secreted frizzled related protein 4 inhibits melanocytes differentiation in hair follicle / H. Guo, M. Lei, Y. Li [et al.] // *Stem Cells Int.* – 2017. – №1 – P. 12.

152. Haraguchi, R. sFRP4-dependent Wnt signal modulation is critical for bone remodeling during postnatal development and age-related bone loss / R. Haraguchi, R. Kitazawa, K. Mori [et al.] // *Sci. Rep.* – 2016. – №6(1) – P. 25198. – DOI 10.1038 / srep25198.

153. Hashida, R. Association between Activity and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Data-

Mining Analysis / R. Hashida, D. Nakano, S. Yamamura [et al.] // *Life (Basel)*. – 2021. – №11(8). – P. 799. – DOI 10.3390/life11080799.

154. Hofbauer, S. CME: Primary and Secondary Hypercholesterolemia / S. Hofbauer, P. Wiesli // *Praxis (Bern 1994)*. – 2020. – №109(10). – P. 755-762. – DOI 10.1024/1661-8157/a003478.

155. Hörbelt, T. The adipokine sFRP4 induces insulin resistance and lipogenesis in the liver / T. Hörbelt, B. Knebel, P. Fahlbusch [et al.] // *Biochim Biophys Acta Mol. Basis Dis.* – 2019. – №1865(10). – P.2671-2684. – DOI 10.1016/j.bbadis.2019.07.008.

156. Huang, D. SFRP4 was overexpressed in colorectal carcinoma / D. Huang, B. Yu, Y. Deng [et al.] // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2010. – №136(3). – P. 395-401. – DOI 10.1007/s00432-009-0669-2.

157. Huang, F. Serum uric acid levels in non-alcoholic steatosis patients: a meta-analysis / F. Huang, A. Liu, H. Fang [et al.] // *Asia Pac J Clin Nutr.* – 2017. – №26(2). – P. 334-342. – DOI 10.6133/apjcn.092016.04.

158. Huang, R. Association of serum gamma-glutamyl transferase with treatment outcome in chronic hepatitis B patients / R. Huang, C.-C. Yang, Y. Liu [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2015. – №21(34). – P. 9957–9965. – DOI 10.3748/wjg.v21.i34.9957.

159. Huang, Y. A. Feed-forward loop amplifies nutritional regulation of PNPLA3 / Y. Huang, S. He, J.Z. Li [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2010. – №107(17). – P. 7892–7897. – DOI 10.1073/pnas.1003585107.

160. Hui, E. Obesity as the common soil of non-alcoholic fatty liver disease and diabetes: Role of adipokines / E. Hui, A. Xu, H. B. Yang [et al.] // *J. Diabetes Investig.* – 2013. – Vol.4. – №5. – P. 413-425. – DOI 10.1111/jdi.12093.

161. Iacobellis, G. Epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease in obese subjects / G. Iacobellis, G. Barbarini, C. Letizia [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2014. – №22(2). – P. 332-6. – DOI 10.1002/oby.20624.

162. Isokuortti, E. Use of HOMA-IR to diagnose non- alcoholic fatty liver disease: a population-based and inter-laboratory study / E. Isokuortti, Y. Zhou, M. Peltonen [et al.] // *Diabetologia*. – 2017. – №60(10). – P. 1873-1882. – DOI 10.1007/s00125-017-4340-1.

163. Ji, Q. Human epicardial adipose tissue-derived and circulating secreted frizzled-related protein 4 (SFRP4) levels are increased in patients with coronary artery disease / Q. Ji, J. Zhang, Y. Du [et al.] // *Cardiovasc Diabetol*. – 2017. – №16(1). – P. 133. – DOI 10.1186/s12933-017-0612-9.

164. Kalia, H. S. The prevalence and pathobiology of nonalcoholic fatty liver disease in patients of different races or ethnicities / H. S. Kalia, P. J. Gaglio // *Clin Liver Dis*. – 2016. – №20. – P. 215–224.

165. Karachentsev, Yu. Adiponectin gene single-nucleotide polymorphisms in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease / Yu. Karachentsev, M. Gorshunskaya, T. Tyzhnenko [et al.] // *Международный эндокринологический журнал*. – 2017. – №13(4). – P. 229-237.

166. Ke, F. Combination of asprosin and adiponectin as a novel marker for diagnosing non-alcoholic fatty liver disease / F. Ke, G. Xue, X. Jiang [et al.] // *Cytokine*. – 2020. – №134. – P. 155184. – DOI 10.1016/j.cyto.2020.155184.

167. Keskinler, V. M. Visceral Adiposity Index As a Practical Tool in Patients with Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis / V. Keskinler M., H. H. Mutlu, A. Sirin. [et al.] // *Metab Syndr Relat Disord*. – 2021. – №19(1). – P. 26-31. – DOI 10.1089/met.2020.0054.

168. Khov, N. Bedside ultrasound in the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease / N. Khov, A. Sharma, T. R. Riley [et al.] // *World J Gastroenterol (WJG)*. – 2014. – №20. – P. 6821–6825.

169. Kim, B. J. Relationship of epicardial fat thickness and nonalcoholic fatty liver disease to coronary artery calcification: From the CAESAR study / B. J. Kim, E. S. Cheong, J. G. Kang // *J Clin Lipidol*. – 2016. – №10(3). – P. 619-626.e1. – DOI 10.1016/j.jacl.2016.01.008.

170. Kim, H.-J. Factor analysis of the biochemical markers related to liver cirrhosis / H.-J. Kim, H.-K. Lee, J.-H. Cho // *Pak J Med Sci.* – 2015. – № 31(5). – P. 1043–1046. – DOI 10.12669/pjms.315.8025.

171. Kim, J. G. Serum gamma-glutamyl transferase is a predictor of mortality in patients with acute myocardial infarction / J. G. Kim, K. Chang, E. H. Choo [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – №97(29). – P. e11393. – DOI 10.1097/MD.00000000000011393.

172. 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 [et al.] // *Heart.* – 2014. – №100. – P. 938-943.

173. Kinner, S. Quantitative Imaging Biomarkers of NAFLD / S. Kinner, S. B. Reeder, T. Yokoo [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences.* – 2016. – №61(5). – P. 1337–1347. – DOI 10.1007/s10620-016-4037-1.

174. Kitade, H. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance: New Insights and Potential New Treatments / H. Kitade, G. Chen, Y. Ni, T. Ota // *Nutrients.* – 2017. – Vol.9. – №4. – pii: E387. – DOI 10.3390/nu9040387.

175. Kitae, A. The Triglyceride and Glucose Index Is a Predictor of Incident Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study / A. Kitae, Y. Hashimoto, M. Hamaguchi [et al.] // *Can J Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – №7. – P. 5121574. – DOI 10.1155/2019/5121574.

176. Koenig, G. Gamma-Glutamyltransferase: A Predictive Biomarker of Cellular Antioxidant Inadequacy and Disease Risk / G. Koenig, S. Seneff // *Dis Markers.* – 2015. №2015. – P. 818570. – DOI 10.1155/2015/818570.

177. Kozlitina, J. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease / J. Kozlitina, E. Smagris, S. Stender [et al.] // *Nat Genet.* – 2014. – №46. – P. 352-356.

178. Kumar, R. Association of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Asian Indians: A cross-sectional

study / R. Kumar, Y. C. Porwal, N. Dev // *J Family Med Prim Care.* – 2020. – №9(1). – C. 390-394. – DOI 10.4103/jfmpe.jfmpe_887_19.

179. Kumari, M. Adiponutrin functions as a nutritionally regulated lysophosphatidic acid acyltransferase / M. Kumari, G. Schoiswohl, C. Chitraju [et al.] // *Cell Metab.* – 2012. – №15(5). – P. 691–702. – DOI 10.1016/j.cmet.2012.04.008.

180. Lacher, M. Role of DDC-4/sFRP-4, a secreted Frizzled-related protein, at the onset of apoptosis in mammary involution / M. Lacher, A. Siegenthaler, R. Jäger [et al.] // *Cell Death Differ.* – 2003. – №10. – P. 528–538. – DOI 10.1038/sj.cdd.4401197.

181. Lackner, C. Diagnosis and Assessment of NAFLD: Definitions and Histopathological Classification / C. Lackner, D. Tiniakos, A. Burt // *Seminars in Liver Disease.* – 2015. – №35(03). – P. 207–220. – DOI 10.1055/s-0035-1562942.

182. Lazarus, J. V. Defining comprehensive models of care for NAFLD / J. V. Lazarus, Q. M. Anstee, H. Hagström [et al.] // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – №18. – C.717-729

183. 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 [et al.] // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2007. – №27(1). – P. 127-33.

184. Li, H. Demethylation of the SFRP4 Promoter Drives Gastric Cancer Progression via the Wnt Pathway / H. Li, J. Zhao, J. Sun [et al.] // *Mol Cancer Res.* – 2021. – №19(9). – P. 1454-1464. – DOI 10.1158/1541-7786.MCR-20-0933.

185. Li, V. S. W. Wnt Signaling through Inhibition of β -Catenin Degradation in an Intact Axin1 Complex / Vivian S.W. Li, Ser Sue Ng, Paul J. Boersema [et al.] // *Cell.* – 2012. – №149. – P. 1245-1256.

186. Luo, M. High pretreatment serum gamma-glutamyl transpeptidase predicts an inferior outcome in nasopharyngeal carcinoma / M. Luo, W. Sun, C. Wu

[et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – № 8(40). – P. 67651–67662. – DOI 10.18632/oncotarget.18798.

187. Luukkonen, P. K. The MBOAT7 variant rs641738 alters hepatic phosphatidylinositols and increases severity of non-alcoholic fatty liver disease in humans / P. K. Luukkonen, Y. Zhou, T. Hyotylainen [et al.] // *J Hepatol*. – 2016. – №65(6). – P. 1263–1265. – DOI 10.1016/j.jhep.2016.07.045.

188. Mahdessian, H. TM6SF2 is a regulator of liver fat metabolism influencing triglyceride secretion and hepatic lipid droplet content / H. Mahdessian, A. Taxiarchis, S. Popov [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2014. – №111(24). – P. 8913–8918. – DOI 10.1073/pnas.1323785111.

189. Mahdi, T. Secreted frizzled-related protein 4 reduces insulin secretion and is overexpressed in type 2 diabetes / T. Mahdi, S. Hanzelmann, A. Salehi [et al.] // *Cell Metab*. – 2012. – №16. – P. 625-633. – DOI 10.1016/j.cmet.2012.10.009

190. Mai, B. H. The negative and detrimental effects of high fructose on the liver, with special reference to metabolic disorders / B. H. Mai, Yan L. J. // *Diabetes Metab Syndr Obes*. – 2019. – №12. – P. 821-826. – DOI 10.2147/DMSO.S198968.

191. Mancina, R. M. The MBOAT7-TMC4 Variant rs641738 Increases Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Individuals of European Descent / R. M. Mancina, P. Dongiovanni, S. Petta [et al.] // *Gastroenterology*. – 2016. – №150. – P. 1219-1230 e1216.

192. Marot, A. Alcoholic liver disease confers a worse prognosis than HCV infection and nonalcoholic fatty liver disease among patients with cirrhosis: An observational study / A. Marot [et al.] // *PLoS ONE*. – 2017 – Vol.12. – №10. – e0186715. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186715>

193. Matsushima, K. Secreted frizzled related protein 4 reduces fibrosis scar size and ameliorates cardiac function after ischemic injury / K. Matsushima, T. Suyama, C. Takenaka [et al.] // *Tissue Eng*. – 2010. – A 16 (11). – P. 3329–3341.

194. Mikami, K. Leptin/adiponectin ratio correlates with hepatic steatosis but not arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease in Japanese population /

K. Mikami, T. Endo, N. Sawada [et al.] // *Cytokine*. – 2020. – №126. – P. 154927. – DOI 10.1016/j.cyto.2019.154927.

195. Milić, S. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations / S. Milić, D. Lulić, D. Štimac // *World J Gastroenterol*. – 2014. – №20. – P. 9330-9337 – DOI 10.3748/wjg.v20.i28.9330.

196. Mori, K. Diabetic osteopenia by decreased β -catenin signaling is partly induced by epigenetic derepression of sFRP-4 gene / K. Mori, R. Kitazawa, T. Kondo [et al.] // *PLoS One*. – 2014. – №9(7). – e102797.

197. Music, M. Metabolic Syndrome and Serum Liver Enzymes Level at Patients with Type 2 Diabetes Mellitus / M. Music, A. Dervisevic, E. Pepic [et al.] // *Med Arch*. – 2015. – №69(4). – P. 251–255. – DOI 10.5455/medarh.2015.69.251-255.

198. Mykhailovska, N. S. The peculiarities of adiponectin and resistin interrelationships with the components of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease and concomitant nonalcoholic fatty liver disease / N. S. Mykhailovska, L. Ye. Miniailenko // *Запорожский медицинский журнал*. – 2016. – No 5(98). – P. 25-30. – DOI 10.14739/2310-1210.2016.5.82568.

199. Narayanasamy, K. Relationship between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease / K. Narayanasamy, A. D. Sanmarkan, K. Rajendran [et al.] // *Prz Gastroenterol*. – 2016. – №11(4). – P. 263-269. – DOI 10.5114/pg.2015.53376.

200. Ndrepepa, G. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease / G. Ndrepepa, A. Kastrati // *Ann Transl Med*. – 2016. – №4(24). – P. 481. – DOI 10.21037/atm.2016.12.27.

201. Ndrepepa, G. Gamma-glutamyl transferase and prognosis in patients with coronary artery disease / G. Ndrepepa, S. Braun, H. Schunkert [et al.] // *Clin Chim Acta*. – 2016. – №452. – P. 155-60. – DOI 10.1016/j.cca.2015.11.013.

202. Ndrepepa, G. Gamma-glutamyl transferase and the risk of atherosclerosis and coronary heart disease / G. Ndrepepa, R. Colleran, A. Kastrati

[et al.] // Clin Chim Acta. – 2018. – №476. – P.130-138. – DOI 10.1016/j.cca.2017.11.026.

203. Netaji, A. Utility of MR proton density fat fraction and its correlation with ultrasonography and biochemical markers in nonalcoholic fatty liver disease in overweight adolescents / A. Netaji, V. Jain, A. K. Gupta [et al.] // J Pediatr Endocrinol Metab. – 2020. – №33(4). – P. 473-479. – DOI 10.1515/jpem-2019-0463.

204. Newton, K. P. Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network (NASH CRN). Low and High Birth Weights Are Risk Factors for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children / K. P. Newton, H. S. Feldman, Chambers C. D. [et al.] // J Pediatr. – 2017. – №187. – P. 141-146.e1. – DOI 10.1016/j.jpeds.2017.03.007.

205. Nfonsam, L. E. SFRP4 expression correlates with epithelial mesenchymal transition-linked genes and poor overall survival in colon cancer patients / L. E. Nfonsam, J. Jandova, H. C. Jecius [et al.] // World J Gastrointest Oncol. – 2019. – №11(8). – P. 589-598. – DOI 10.4251/wjgo.v11.i8.589.

206. Niehrs, C. Mitotic and mitogenic Wnt signaling / C. Niehrs, S. P. Acebron // The EMBO Journal. – 2012. – №31. – P. 2705-2713.

207. Odens, M. L. Adult sleep apnea syndromes / M. L. Odens, C. H. Fox // Am. Fam. Physician. – 1995. – №52. – P. 859–866, 871-852.

208. Ogden, C. L. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012 / C. L. Ogden, M. D. Carroll, B. K. Kit [et al.] // JAMA. – 2014. – №311. – P. 806–814.

209. Pan, X. Fetuin-A and Fetuin-B in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis and Meta-Regression / X. Pan, A. C. Kaminga, J. Chen [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2020. – №17(8). – P. 2735. – DOI 10.3390/ijerph17082735.

210. Pawar, N. M. Secreted frizzled related protein 4 (sFRP4) update: A brief review / N. M. Pawar, P. Rao // *Cell Signal.* – 2018. – №45. – P. 63-70. – DOI 10.1016/j.cellsig.2018.01.019.

211. Pearson, H. J. The triad of pruritus, xanthomas, and cholestasis: Two cases and a brief review of the literature / H. J. Pearson, J. L. Mosser, S. K. Jacks // *Pediatr Dermatol.* – 2017. – 34(6). – e305-e308. – DOI 10.1111/pde.13306.

212. Pelusi, S. Rare Pathogenic Variants Predispose to Hepatocellular Carcinoma in Nonalcoholic Fatty Liver Disease / S. Pelusi, G. Baselli, A. Pietrelli [et al.] // *Sci Rep.* – 2019. – №9. P. 3682.

213. Petta, S. Epicardial fat, cardiac geometry and cardiac function in patients with non-alcoholic fatty liver disease: association with the severity of liver disease / S. Petta, C. Argano, D. Colomba [et al.] // *J Hepatol.* – 2015. – №62(4). – P. 928-33. – DOI 10.1016/j.jhep.2014.11.030.

214. Petta, S. IFNL4 rs368234815 $\delta G > TT$ Variant is Associated with Histological Liver Damage in Patients with Non-alcoholic Fatty Liver Disease / S. Petta, L. Valenti, A. Tuttolomondo [et al.] // *Hepatology.* – 2017. – №66 (6). – P. 1885-1893. – DOI 10.1002/hep.29395.

215. Phan, K. Relationship between psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease - Updated systematic review and adjusted meta-analysis / K. Phan, J. Onggo, O. Charlton [et al.] // *Australas J Dermatol.* – 2019. – №60(4). – e352-e355. – DOI 10.1111/ajd.13015.

216. Piltonen, T. Mesenchymal stem/progenitors and other endometrial cell types from women with polycystic ovary syndrome [PCOS] display inflammatory and oncogenic potential / T. Piltonen, J. Chen, D. Erikson T. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – №98 (9). – P. 3765–3775.

217. Polyzos, S. A. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / S. A. Polyzos, K. N. Aronis, J. Kountoura [et al.] // *Diabetologia.* – 2016. – №59(1). – P. 30-43. – DOI 10.1007/s00125-015-3769-3.

218. Polyzos, S. A. Irisin in patients with nonalcoholic fatty liver disease / S. A. Polyzos, J. Kountouras, A. D. Anastasilakis [et al.] // *Metabolism*. – 2014. – №63(2). – P. 207-27. – DOI 10.1016/j.metabol.2013.09.013.
219. Preis, S. R. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study / S. R. Preis, J. M. Massaro, S. J. Robins [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2010. – Vol.18. – №11. – 2191-2198. – DOI 10.1038/oby.2010.59.
220. Pulixi, E. A. Risk of obstructive sleep apnea with daytime sleepiness is associated with liver damage in non-morbidly obese patients with nonalcoholic fatty liver disease / E. A. Pulixi, E. Tobaldini, P. M. Battezzati [et al.] // *PLoS ONE*. – 2014. – №9. – e96349.
221. Puri, P. Indian National Association for Study of the Liver (INASL) Guidance for Antiviral Therapy Against HCV Infection in 2015 / P. Puri, A. C. Anand, V. A. Saraswat [et al.] // *J Clin Exp Hepatol*. – 2015. – № 5(3). – P. 221–238. – DOI 10.1016/j.jceh.2015.09.002.
222. Qi, J. C. Relationship between obstructive sleep apnea and nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults / J. C. Qi, J. C. Huang, Q. C. Lin [et al.] // *Sleep Breath*. – 2016. – №20. – P. 529–535.
223. Qing, Y. Global Prevalence, Incidence, and Outcomes of Non-Obese or Lean Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / Y. Qing, Z. Biyao, Y. H. Yeo [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. – 2020. – 12;S2468-1253(20)30077-7. – DOI 10.1016/S2468-1253(20)30077-7.
224. Quiroga-Padilla, P. J. Familial chylomicronemia / P. J. Quiroga-Padilla, P. V. Gaete, C. O Mendivil // *Medicina (B Aires)*. – 2020. – №80(4). – P. 348-358.
225. Raimondo, A. Glucokinase regulatory protein: complexity at the crossroads of triglyceride and glucose metabolism / A. Raimondo, M. G. Rees, A. L. Gloyn // *Curr Opin Lipidol*. – 2015. – №26(2). – P. 88–95. – DOI 10.1097/MOL.0000000000000155.

226. Ren, X. Y. Total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio is a significant predictor of nonalcoholic fatty liver: Jinchang cohort study / X. Y. Ren, D. Shi, J. Ding [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2019. – №18(1). – P. 47. – DOI 10.1186/s12944-019-0984-9.
227. Ress, C. Mechanisms of intrhepatic triglyceride accumulation / C. Ress, S. Kaser // *World J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22. – №4. – P. 1664-1673. – DOI 10.3748/wjg.v22.i4.1664
228. Rinella, M. E. Controversies in the Diagnosis and Management of NAFLD and NASH / M. E. Rinella, R. Loomba, S. H. Caldwell [et al.] // *Gastroenterol Hepatol (N Y).* – 2014. – №10. – P. 219-227.
229. Riva, A. Revaluation of clinical and histological criteria for diagnosis of dysmetabolic iron overload syndrome / A. Riva, P. Trombini, R. Mariani [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 4745–4752.
230. Robles-Diaz, M. The value of serum aspartate aminotransferase and gamma-glutamyl transpeptidase as biomarkers in hepatotoxicity / M. Robles-Diaz, M. Garcia-Cortes, I. Medina-Caliz [et al.] // *Liver Int.* – 2015. – №35. – P. 2474-2482.
231. Romaker, D. Increased expression of secreted frizzled-related protein 4 in polycystic kidneys / D. Romaker, M. Puetz, S. Teschner [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2009. – №20(1). – P. 48-56. – DOI 10.1681/ASN.2008040345.
232. Romeo, S. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease / S. Romeo, J. Kozlitina, C. Xing [et al.] // *Nature Genet.* – 2008. – №40 (12). – P. 1461–1465.
233. Rotundo, L. The Association of leptin with severity of non-alcoholic fatty liver disease: A population-based study / L. Rotundo, A. Persaud, M. Feurdean [et al.] // *Clin Mol Hepatol.* – 2018. – №24(4). – P. 392-401. – DOI 10.3350/cmh.2018.0011.

234. Ruhl, C. E. Fatty liver indices in the multiethnic United States National Health and Nutrition Examination Survey / C. E. Ruhl, J. E. Everhart // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2015. – №41. – P. 65–76.

235. Ruissen, M. M. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Multidisciplinary Approach Towards A Cardiometabolic Liver Disease / M. M. Ruissen, A. L. Mak, Ulrich Beuers [et al.] // *Eur J Endocrinol.* – 2020. – №183(3). – P. R57-R73. – DOI 10.1530 / EJE-20-0065.

236. Sakhuja, P. Pathology of alcoholic liver disease, can it be differentiated from nonalcoholic steatohepatitis? / P. Sakhuja // *World J Gastroenterol.* – 2014. – №20(44). – P. 16474-9. – DOI 10.3748/wjg.v20.i44.16474.

237. Salmanroghani, H. Evaluation of neck circumference as an easy and reliable predictor for non-alcoholic fatty liver disease / H. Salmanroghani, R. Salmanroghani, M. Nourian [et al.] // *Turk J Gastroenterol.* – 2019. – №30(2). – P. 163-70. – DOI 10.5152/tjg.2018.18004.

238. Samala, N. Molecular mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease: Potential role for 12-lipoxygenase / N. Samala, S. A. Tersey, N. Chalasani [et al.] // *J Diabetes Complications.* – 2017. – №31(11). – P. 1630-1637. – DOI 10.1016/j.jdiacomp.2017.07.014.

239. Sanchez-Pareja, A. Phosphatase and tensin homolog is a differential diagnostic marker between nonalcoholic and alcoholic fatty liver disease / A. Sanchez-Pareja, S. Clément, M. Peyrou [et al.] // *World Journal of Gastroenterology.* – 2016. – №22(14). – P. 3735-3745. – DOI 10.3748/wjg.v22.i14.3735.

240. Sandsmark, E. SFRP4 gene expression is increased in aggressive prostate cancer / E. Sandsmark, M. K. Andersen, A. M. Bofin [et al.] // *Sci Rep.* – 2017. – №7(1). – P. 14276. – DOI 10.1038/s41598-017-14622-3.

241. Sattar, N. Non-alcoholic fatty liver disease / N. Sattar, E. Forrest, D. Preiss // *BMJ.* – 2014. – №349. – g4596.

242. 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 [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2015. – №13. – P. 643-654. – DOI 10.1016/j.cgh.2014.04.014.

243. Smith, G. I. Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease / G. I. Smith, M. Shankaran, M. Yoshino [et al.] // *J Clin Invest.* – 2020. – Vol. 2. – № 130(3). – P. 1453-1460. – DOI 10.1172/JCI134165.

244. Sowa, J.-P. Non-Invasive Separation of Alcoholic and Non-Alcoholic Liver Disease with Predictive Modeling / J.-P. Sowa, Ö. Atmaca, A. Kahraman [et al.] // *PLoS ONE.* – №9(7). – P. e101444. – DOI 10.1371/journal.pone.0101444.

245. Stål, P. Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease – diagnostic challenge with prognostic significance / Per Stål // *World J Gastroenterol.* – 2015. – Vol.21. – №39. P.11077-11087. – DOI 10.3748/wjg.v21.i39.11077.

246. Stewart, K. E. Readiness for behaviour change in non-alcoholic fatty liver disease: implications for multidisciplinary care models / K. E. Stewart, D. L. Haller, C. Sargeant et al. [et al.] // *Liver Int.* – 2015. – Vol.35. – №3. P.936–943. DOI10.1111/liv.12483.

247. Stojsavljević, S. Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease / S. Stojsavljević, P. M. Gomerčić, J. L. Virović [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol.20. – №48. – P. 18070-18091. – DOI 10.3748/wjg.v20.i48.18070.

248. Stoopen-Rometti, M. Diagnosis and quantification of fibrosis, steatosis, and hepatic siderosis through multiparametric magnetic resonance imaging / M. Stoopen-Rometti [et al.] // *Revista de Gastroenterología de México.* – 2017. – Vol.82. – №1. – P. 32-45.

249. Su, W. Comparative proteomic study reveals 17 β -HSD13 as a pathogenic protein in nonalcoholic fatty liver disease / W. Su, Y. Wang, X. Jia [et al.] // *Proc Natl. Acad Sci USA.* – 2014. – №111. – 11437-11442. – DOI 10.1073/pnas.1410741111.

250. Suzuki, L. Lipoprotein-X in cholestatic patients causes xanthomas and promotes foam cell formation in human macrophages / L. Suzuki, S. Hirayama, M. Fukui [et al.] // *J Clin Lipidol.* – 2017. – №11(1). – P. 110-118. – DOI 10.1016/j.jacl.2016.10.013.

251. Swain, M. G. Fatigue in chronic liver disease: new insights and therapeutic approaches / M. G. Swain, D. E. J. Jones // *Liver Int.* – 2019. – №39. – P. 6–19.

252. Szendroedi, J. Perilipin 5: from fatty liver to hepatic lipodystrophy? / J. Szendroedi, M. Roden // *Hepatology.* – 2015. – №61. – C. 751-753. – DOI 10.1002/hep.27618.

253. Takahashi, Y. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis / Y. Takahashi, T. Fukusato // *World J Gastroenterol.* – 2014. – №20(42). – P. 15539-48. – DOI 10.3748/wjg.v20.i42.15539.

254. Tang, S. Association of HSD17B13 rs72613567: an allelic variant of TA with liver disease: a review and meta-analysis / S. Tang, J. Zhang, T. T. Mei [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2021. – № 21(1). – P. 490. – DOI 10.1186/s12876-021-02067-y.

255. Tarantino, G. Hype or Reality: Should Patients with Metabolic Syndrome-related NAFLD be on the Hunter-Gatherer (Paleo) Diet to Decrease Morbidity? / G. Tarantino, V. Citro, C. Finelli // *J. Gastrointestin Liver Dis.* – 2015. – №24(3). – C. 359-68. - DOI 10.15403/jgld.2014.1121.243.gta.

256. Teschner, S. Increased expression of secreted frizzled-related protein 4 in polycystic kidneys / D. Romaker, M. Puetz, S. Teschner [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2009. – №20(1). – P. 48-56. – DOI 10.1681/ASN.2008040345.

257. Tinazzi, I. SFRP4 Expression Is Linked to Immune-Driven Fibrotic Conditions, Correlates with Skin and Lung Fibrosis in SSc and a Potential EMT Biomarker / I. Tinazzi, P. Mulipa, C. Colato [et al.] // *J Clin Med.* – 2021. – №10(24). – P. 5820. – DOI 10.3390/jcm10245820.

258. Torruellas, C. Diagnosis of alcoholic liver disease / C. Torruellas, S. W. French, V. Medici // *World J Gastroenterol.* – 2014. – №20(33). – P. 11684–11699. – DOI 10.3748/wjg.v20.i33.11684.

259. Trépo, E. Update on NAFLD genetics: From new variants to the clinic / Trépo E, Valenti L.J // *Hepatology.* – 2020. – №72(6). – C. 1196-1209. – DOI 10.1016/j.jhep.2020.02.020.

260. Tu, W. J. γ -Glutamyl Transferase as a Risk Factor for All-Cause or Cardiovascular Disease Mortality Among 5912 Ischemic Stroke / W. J. Tu, Q. Liu, J. L. Cao [et al.] // *Stroke.* – 2017. – №48(10). – P. 2888-2891. – DOI 10.1161/STROKEAHA.117.017776.

261. Valva, P. Chronic hepatitis C virus infection: Serum biomarkers in predicting liver damage / P. Valva, D. A. Ríos, E. De Matteo [et al.] // *World J Gastroenterol.* – 2016. – №22(4). – P. 1367–1381. – DOI 10.3748/wjg.v22.i4.1367.

262. Van Amerongen, R. Towards an integrated view of Wnt signaling in development / R. van Amerongen, R. Nusse // *Development.* – 2009. – №136. – P. 3205-3214.

263. Van Beek, J. H. D. A. The association of alcohol intake with γ -glutamyl transferase (GGT) levels: evidence for correlated genetic effects / J. H. D. A. van Beek, M. H. M. de Moor, L. M. Geels [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2014. – №134. – P. 99-105. – DOI 10.1016/j.drugalcdep.2013.09.016.

264. Wang, C. Perilipin 5 improves hepatic lipotoxicity by inhibiting lipolysis / C. Wang, Y. Zhao, X. Gao [et al.] // *Hepatology.* – 2015. – №61. – P. 870-882. – DOI 10.1002/hep.27409.

265. Wang, J. Diagnostic value of alcoholic liver disease (ALD)/nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) index combined with γ -glutamyl transferase in differentiating ALD and NAFLD / J. Wang, P. Li, Z. Jiang [et al.] // *Korean J Intern Med.* – 2016. – №31(3). – P. 479-487. – DOI <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.253>.

266. Wang, L. Risk factor compositions of nonalcoholic fatty liver disease change with body mass index in males and females / L. Wang, J. Guo, J. Lu // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7. – № 24. – P. 35632-35642.

267. Wei, J. L. Prevalence and severity of nonalcoholic fatty liver disease in non-obese patients: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy / J. L. Wei, J. C. Leung, T. C. Loong [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2015. – №110. – P. 1306-1314. – DOI 10.1038 / *ajg.2015.235.g*.

268. Wijarnpreecha, K. Hyperuricaemia and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis / K. Wijarnpreecha, P. Panjawatanan, N. Lekuthai [et al.] // *Liver Int*. – 2017. – №37(6). – P. 906-918. – DOI 10.1111/*liv.13329*.

269. Wiscombe, S. Obstructive sleep apnoea is common in adults with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease / S. Wiscombe, J. Newton, C. Day [et al.] // *Sleep Med*. – 2015. – №16. – P. 1026.

270. Wong, R. J. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States / R. J. Wong, M. Aguilar, R. Cheung [et al.] // *Gastroenterology*. – 2015. – №148. – P. 547–555.

271. Wu, Y. Assessment of sFRP4 as a bio-marker for predicting aggressiveness and recurrence of growth hormone-secreting pituitary adenomas / Y. Wu, C. Liu, S. Yu [et al.] // *Oncol Rep*. – 2016. – №35(5). – P. 2991-9. – DOI 10.3892/*or.2016.4650*.

272. Xu, C. Hyperuricemia and nonalcoholic fatty liver disease: from bedside to bench and back / C. Xu // *Hepatol Int*. – 2016. – №10. – P. 286-93.

273. Yamamura, S. Patient-reported outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A narrative review of Chronic Liver Disease Questionnaire-non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis / S. Yamamura, D. Nakano, R. Hashida [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2021. – №36(3). – P. 629-636. – DOI 10.1111/*jgh.15172*.

274. You, G. Association between serum ferritin and non-alcoholic fatty liver disease among middle-aged and elderly Chinese with normal weight / G. You, J. Ding, J. Shen // *Asia Pac J Clin Nutr.* – 2019. – №28(4). P. 747-753. – DOI 10.6133/apjcn.201912_28(4).0011.

275. Younossi, Z. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention / Z. Younossi, Q. M. Anstee, M. Marietti [et al.] // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2018. – №15. – P. 11–20. – DOI 10.1038/nrgastro.2017.109.

276. Younossi, Z. M. A global survey of physicians knowledge about nonalcoholic fatty liver disease / Z.M. Younossi, J.P. Ong, H. Takahashi [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – №20(6). – e1456-e1468. – DOI 10.1016/j.cgh.2021.06.048.

277. Younossi, Z. M. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009 / Z. M. Younossi, M. Otgonsuren, L. Henry [et al.] // *Hepatology.* – 2015. – №62. – P. 1723-1730.

278. 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. Abdelatif [et al.] // *Hepatology.* – 2016. – №64. – P. 73-84. – DOI 10.1002 / hep.28431.

279. Younossi, Z. M. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease — A Global Public Health Perspective / Z. M. Younossi // *Journal of Hepatology. Journal of Hepatology.* – 2019. – vol. 70. – P. 531–544. – DOI 10.1016/j.jhep.2018.10.033.

280. Zhang, S. The triglyceride and glucose index (TyG) is an effective biomarker to identify nonalcoholic fatty liver disease / S. Zhang, T. Du, J. Zhang [et al.] // *Lipids in Health and Disease.* – 2017. – №16. – P.15. – DOI 10.1186/s12944-017-0409-6.

281. Zhang, Y. N. Liver fat imaging-a clinical overview of ultrasound, CT, and MR imaging/ Y. N. Zhang, K. J. Fowler, G. Hamilton [et al.] // Br J Radiol. – 2018. – №91(1089). – P. 20170959. – DOI 10.1259/bjr.20170959.

282. Zhang, Z. Association of Wnt2 and sFRP4 expression in the third trimester placenta in women with severe preeclampsia / Z. Zhang, L. Zhang, L. Zhang [et al.] // Reprod. Sci. – 2013. – №20 (8). – P. 981–989.

283. Zheng, R. A longitudinal epidemiological study on the triglyceride and glucose index and the incident nonalcoholic fatty liver disease / R. Zheng, Z. Du, M. Wang [et al.] // Lipids Health Dis. – 2018. – №17(1). – P. 262. – DOI 10.1186/s12944-018-0913-3.

284. Zhou, Y. High serum uric acid and risk of nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis / Y. Zhou, F. Wei, Y. Fan // Clin Biochem. – 2016. – 49(7-8). – 636-42. – DOI 10.1016/j.clinbiochem.2015.12.010.