

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования**

**«Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова»**

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ТИХОМИРОВА

АННА СЕРГЕЕВНА

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ
У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ**

14.01.04- Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук, профессор

Никитин Игорь Геннадиевич

Москва 2020 г.

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Обзор литературы	11
1.1. Общие сведения о неалкогольной жировой болезни печени	11
1.2. Эпидемиология неалкогольной жировой болезни печени.....	14
1.2.1.Распространенность неалкогольной жировой болезни в регионах мира ...	14
1.2.3. Сопутствующие заболевания.....	16
1.3. Развитие цирроза печени на фоне неалкогольной жировой болезни печени	19
1.5. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени	25
1.5.1. Пункционная биопсия печени.....	25
1.5.2. Неинвазивные методы диагностики.....	26
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	35
2.1. Материалы и методы.....	35
2.2. Статистическая обработка данных	43
Глава 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение.....	45
3.1. Характеристика клинических, лабораторных и инструментальных данных исследований пациентов, включенных в исследование.....	45
3.2. Полиморфизм гена PNPLA3 rs738409 и НАЖБП: распространенность и связь с прогрессированием фиброза	71

3.3. Полиморфизм гена FGF 21 rs838133 и НАЖБП: распространенность и связь с прогрессированием фиброза	80
Заключение.....	89
Выводы	95
Практические рекомендации.....	97
Список сокращений и условных обозначений	98
Список литературы.....	102
Список таблиц.....	132
Список иллюстраций.....	133
Приложения.....	134

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в последние годы стала значимой проблемой современной гастроэнтерологии и гепатологии, в первую очередь из-за ее высокой частоты встречаемости. В 2016 году было опубликованы результаты мета-анализа, согласно которым распространенность НАЖБП в мире составляет в среднем 25% [92]. В Российской Федерации этот показатель выше и составляет 37%, важно также отметить, что в 2007 году распространённость НАЖБП была на 10% меньше [9, 22]. Кроме того, как сообщается, наблюдается увеличение доли неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в структуре заболевания [22]. Учитывая эти данные, в будущем следует ожидать и увеличение числа пациентов с циррозом печени (ЦП), поскольку, как показывает большинство исследований, наличие воспалительных изменений в данном органе является важным фактором прогрессирования НАЖБП и развития фиброза печени [79, 134]. Так, в 2015 году был проведен мета-анализ с включением 11 исследований (общее число участников 411) с подтвержденной с помощью биопсии печени НАЖБП (150 пациентов со стеатозом печени и 261 пациент с НАСГ). У 33,6% пациентов наблюдалось прогрессирование фиброза печени. У больных со стеатозом прогрессирование на 1 стадию происходило в среднем за 14,3 года, а у тех, кто имел НАСГ в два раза быстрее – за 7,1 года [79]. Кроме того, в 2017 году было закончено исследование с участием 129 пациентов, у которых была верифицирована НАЖБП с помощью биопсии печени. Общий период наблюдения составил 25 лет. Согласно данным исследования у 26% пациентов развился выраженный фиброз печени. Как было отмечено, у пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания, выявлялись более высокие уровни ферритина, трансаминаз, а также чаще встречалась баллонная дистрофия гепатоцитов по данным биопсии печени [134].

Наиболее часто НАЖБП ассоциирована с метаболическим синдромом (МС). Более того, существует мнение, что заболевание чаще прогрессирует у лиц с выраженным признаками МС [75, 204]. Так, в исследовании с участием 106 пациентов с НАЖБП фиброз печени развился у 37% участников. СД 2 типа и индекс массы тела (ИМТ) были связаны с прогрессированием заболевания [204]. В другом исследовании, проведенном Mc. Pherson S. et al. в 2015 году с участием 108 пациентов с НАЖБП (81 пациент с НАСГ и 27 пациентов со стеатозом), которым провели серийные биопсии печени с интервалом около 6 лет, было показано, что в 42% случаев фиброз печени прогрессировал с течением времени. Развитие данных изменений было ассоциировано с СД 2 типа [75]. Однако в мета-анализе с включением 10 исследований и общим числом участников 221 пациент было показано, что только возраст и наличие признаков воспаления по данным биопсии печени являются независимыми предикторами прогрессирования фиброза у больных этой категории [36].

В последнее десятилетие обсуждается роль генетических факторов в развитии и прогрессировании НАЖБП. Наиболее изученным в данном контексте является полиморфизм гена пататин-подобного фосфолипазного домена 3 (PNPLA3) rs738409. Как показало множество зарубежных исследований, наличие мутации (носительство аллеля G) в геноме у пациентов с НАЖБП способствует более агрессивному течению заболевания, в особенности у гомозигот по G аллелю [107, 194]. В России существует ограниченное количество данных о роли генетических факторов в развитии и прогрессировании НАЖБП [6,12]. Так, только в 2018 году была изучена связь между полиморфизмом гена PNPLA3 rs738409 и НАЖБП [12]. Кролевец Т. С. и соавт. провели исследование с участием 35 пациентов с НАЖБП и различным уровнем фиброза (1, 2, 3 стадии). В данной работе было продемонстрировано, что только у пациентов с генотипом CG был выявлен фиброз 3 стадии, а среди пациентов со 2 стадией фиброза гетерозиготы встречались в 70% случаев. Следует отметить, что в этом исследовании не участвовали пациенты с ЦП, а также гомозигот по G аллелю

в данной выборке не было. В другой работе, проведенной в Санкт-Петербурге, авторы продемонстрировали, что у носителей мутантного аллеля гена PNPLA3 наблюдается более выраженный стеатоз. Однако связи между полиморфизмом гена PNPLA3 rs738409 и фиброзом печени выявлено не было [6].

Таким образом, прогрессирование НАЖБП наблюдается как у пациентов со стеатозом, так и у пациентов с НАСГ. Пациенты с НАСГ имеют более высокий темп прогрессирования заболевания. Как правило, более тяжелое течение НАЖБП ассоциировано с МС и наличием мутации в гене PNPLA3. Кроме того, как ожидается, в неотдаленном будущем распространённость заболевания будет только расти, в том числе и из-за увеличения числа пациентов с МС, а это значит, что и число больных с таким опасным осложнением, как ЦП, будет увеличиваться. Данный факт, в свою очередь, делает важным проведение исследований, направленных на выявление возможных маркеров более агрессивного течения НАЖБП, с целью выделения групп повышенного риска прогрессирования заболевания для более пристального наблюдения за данной категорией больных.

Цель исследования

Выявление клинических, лабораторных и генетических маркеров, оценка их влияния на прогноз развития ЦП у пациентов с НАЖБП и риск формирования НАЖБП в московской популяции.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать НАЖБП с позиции общей длительности заболевания, пола, возраста и коморбидного фона пациентов.
2. Изучить особенности течения вариантов НАЖБП на доцирротической и цирротической стадиях.
3. Изучить возможные клинические и лабораторные маркеры прогрессирования НАЖБП и тяжести ее течения, оценить их прогностическую значимость.

4. Изучить частоту встречаемости вариативных аллелей гена PNPLA3 у пациентов с НАЖБП на доцирротической и цирротической стадиях, а также в группе здоровых добровольцев на примере московской популяции и оценить влияние вариативных аллелей гена PNPLA3 на прогрессирование НАЖБП и тяжесть ее течения.
5. Изучить частоту встречаемости полиморфизма гена фактора роста фибробластов (FGF) 21 rs383133 у пациентов с НАЖБП на доцирротической и цирротической стадиях, а также в группе здоровых добровольцев на примере московской популяции.

Научная новизна

В текущем исследовании были изучены клинические особенности пациентов с ЦП в исходе НАЖБП, проведен сравнительный анализ сопутствующей патологии у пациентов с НАЖБП на нецирротической и цирротической стадиях. Продемонстрировано влияние длительности заболевания на развитие фиброза печени у пациентов с НАЖБП и ее циррозогенный потенциал. Впервые на московской популяции была оценена частота выявления полиморфизмов гена PNPLA3 rs738409 и гена FGF21 rs383133 у пациентов с НАЖБП на нецирротической и цирротической стадии, а также их влияние на развитие ЦП у пациентов данной категории.

Практическая значимость

Для предварительной оценки степени фиброза печени у пациентов с НАЖБП предпочтительно использовать NAFLD fibrosis score (NFS). В случае положительного и неопределенного результата NAFLD fibrosis score показано проведение ультразвуковой эластометрии печени и морфологического исследования биоптата печени при необходимости. Полиморфизм гена FGF21 rs838133 целесообразно выявлять для прогнозирования риска развития НАЖБП в популяции. С целью оценки риска развития ЦП у пациентов с НАЖБП необходимо определять у них наличие полиморфизма гена PNPLA3 rs738409,

особенно в случае наличия выраженного МС и высокой лабораторной активности заболевания.

Внедрение в практику

Результаты научного исследования Тихомировой А.С. внедрены в практическую работу поликлинического отделения ФГАУ «Национального медицинского исследовательского центра «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, в практическую работу терапевтического отделения №1 ГБУЗ Городской клинической больницы им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы, в практическую работу терапевтического отделения №1 ФГБУ Центральной клинической больницы Российской академии наук.

Методология и методы исследования

Методология исследования включала неинвазивные способы оценки фиброза печени, проведение генетических методов исследования, из историй болезни были взяты результаты лабораторных методов диагностики (клинический анализ крови, биохимическое исследование крови, коагулограмма, серологическое исследование маркеров вирусных гепатитов В и С), а также инструментального обследования (гистологическое исследование печени при наличии, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, эзофагастродуоденоскопия). Исследование было выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (формирование выборки осуществлялось на основании критериев включения и исключения, полученная информация подвергалась статистической обработке). Работа выполнена в дизайне комбинированного ретроспективно-проспективного исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Пациентов, страдающих выраженным ожирением, необходимо относить к группе лиц повышенного риска развития ЦП в исходе НАЖБП.
2. NAFLD fibrosis score (NFS) обладает умеренной точностью и может быть использована для неинвазивной диагностики выраженного фиброза печени

у пациентов с НАЖБП, в то время как использование индекса отношения аспартатаимнотрансферазы к количеству тромбоцитов (APRI) и индекса фиброза-4 (FIB4) не рекомендовано.

3. Полиморфизм гена PNPLA3 rs738409 является независимым фактором повышенного риска развития ЦП у пациентов с НАЖБП.
4. Полиморфизм гена FGF21 rs838133 ассоциирован с более высокой частотой развития НАЖБП в популяции в связи, с чем его определение может быть дополнительным критерием прогнозирования риска развития НАЖБП.

Степень достоверности

Достоверность текущего исследования обусловлена репрезентативностью выборки, тщательного отбора пациентов в соответствии с критериями включения и исключения, применением статистических методов анализа с использованием программного обеспечения STATISTICA 10 (StatSoft.Inc., 2010) для обработки полученных данных.

По материалам диссертации опубликовано 6 научных работ в центральной печати и сборниках научных конференций, из них 3 – в рецензируемых журналах, входящих в перечень научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикаций результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Результаты диссертационного исследования были представлены на Международной научно-практической конференции «Наука сегодня: глобальные вызовы и механизмы развития» (Вологда, 2019); на III Терапевтическом форуме "Мультидисциплинарный больной", III Всероссийской конференции молодых терапевтов (Москва, 2019), на Международном симпозиуме «Diabetes mellitus from science to clinical practice» (Москва, 2019), на XXIV Объединенной Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2018), на XXIV Международном конгрессе "Гепатология сегодня" (Москва, 2019).

Апробация диссертации прошла на совместном заседании кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России и сотрудников ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ.

Личный вклад автора в получении результатов

Автор разработал дизайн исследования, участвовал в сборе и анализе клинических, лабораторных, инструментальных, генетических данных с формированием на каждого пациента индивидуальной регистрационной карты для систематизации информации, провел статистический анализ и обобщение полученных результатов.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 139 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственного исследования и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка использованной литературы, включающего 27 отечественных и 204 зарубежных источников, а также 2 приложений. Диссертационная работа иллюстрирована 14 таблицами, 9 рисунками, 4 клиническими примерами.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Общие сведения о неалкогольной жировой болезни печени

Неалкогольная жировая болезнь печени является хроническим распространенным заболеванием печени. Данная патология включает в себя стеатоз печени, НАСГ с/без фиброза, а также ЦП. Важным критерием для установления диагноза является возникновение данных состояний в отсутствие употребления алкоголя в дозах свыше 20 г в сутки и/или 140 г в неделю для женщин и свыше 40 г в сутки и/или 210 г в неделю для мужчин, а также воздействия других гепатотоксичных веществ [14, 18].

Первые сведения о НАЖБП появились в 1884 году. Немецкий патолог F. von Frerich, изучая состояние органов у пациентов с СД 2 типа, впервые оценил и описал морфологические изменения в печени при данной патологии [82]. Первые данные о связи поражения печени с ожирением были получены в 1952 году. Zelman S. впервые охарактеризовал морфологическую картину печени при ожирении [230]. Westwater J., Fainer D. также была обнаружена связь между патологическими изменениями печени и ожирением [223]. В дальнейшем, H. Thaler было предложено различать простую жировую болезнь (стеатоз) и жировую болезнь печени с мезенхимальной реакцией [4]. В 1960–1970 гг. С.Д. Подымова описала ряд случаев изменений в печени, соответствующих стеатозу с признаками воспаления у лиц, не злоупотребляющих алкоголем [21]. В 1980 году Ludwig J. предложил использовать термин «неалкогольный стеатогепатит» [126]. Термин «неалкогольная жировая болезнь печени» был введен только в 2000 году [4].

До недавнего времени патогенез НАЖБП объясняли теорией «двух толчков», предложенной Day C.P. и James O.F. в 1998 году [59]. «Первым толчком», как полагалось, является стеатоз печени, способствующий повреждающему действию факторов «второго толчка», таких как окислительный

стресс, действие провоспалительных цитокинов и эндотоксинов кишечника. Однако позже было установлено, что в патогенезе НАЖБП участвуют и генетические факторы, в частности полиморфизм гена PNPLA3 rs738409 [194]. Эти данные способствовали развитию теории «множественных толчков», предложенной в 2010 году Tilg H. и Moschen A.R. [47].

Согласно этой теории, диетологические и экологические факторы, наряду с ожирением, приводят к повышению уровня свободных жирных кислот (СЖК) и холестерина, развитию инсулинерезистентности, пролиферации и дисфункции адипоцитов, изменениям микрофлоры кишечника. Инсулинерезистентность усиливает дисфункцию адипоцитов, индуцирует липолиз и высвобождение адипокинов и провоспалительных цитокинов, в частности фактора некроза опухоли (ФНО)- α и интерлейкина-6 (ИЛ)-6, которые также способствуют поддержанию состояния инсулинерезистентности. В данных условиях в печени усиливается липогенез *de novo*. Повышение потока СЖК в печени, как вследствие приведенных выше процессов, так и в связи с изменением состава и активности микрофлоры кишечника, приводит к повышению синтеза и накоплению триглицеридов (ТГ) и жирных кислот, свободного холестерина и других метаболитов липидов, обладающих липотоксичностью и вызывающих дисфункцию митохондрий, окислительный стресс, продукцию активных форм кислорода и развитие стресса эндоплазматического ретикулума (ЭР) с активацией развернутого белкового ответа. В совокупности эти процессы приводят к развитию воспаления в печени [47, 90].

Дополнительный вклад в патогенез НАЖБП вносит и дисбиоз кишечника. Например, нарушение микрофлоры кишечника вызывает повышение проницаемости тонкой кишки, что в последующем приводит к увеличению всасывания различных веществ, в частности липополисахаридов (ЛПС) и провоспалительных цитокинов. Были описаны несколько механизмов, посредством которых кишечная микробиота может непосредственно способствовать накоплению жира в печени, развитию и поддержанию воспаления и фиброза органа. Во-первых, бактериальные продукты могут опосредованно

активировать toll-подобные рецепторы (TLR), в частности TLR4 клеток Купфера. Во-вторых, некоторые представители кишечной микрофлоры синтезируют эндогенный этанол. В-третьих, кишечная микрофлора может преобразовывать холин в метиаламины, а также снижать содержание фосфотидилхолина. И наконец, бактерии оказывают влияние на метаболизм желчных кислот, которые действуют как сигнальные молекулы, связываясь с клеточными рецепторами, такими фарнезоидные x-рецепторы (FXR) и рецепторы желчных кислот 5 (TGR), влияют на печеночный липогенез de novo и экспорт липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) [222].

Генетические факторы или эпигенетические модификации оказывают влияние на содержание жира в гепатоцитах, ферментативные процессы и развитие воспалительной реакции в печени, таким образом, способствуя прогрессированию воспаления и фиброза печени или персистенции заболевания в стабильной стадии [47].

Считалось, что стеатоз всегда предшествует воспалению, в настоящее время признано, что НАЖБ может быть исходным поражением печени. В зависимости от времени и сочетания генетических, внешних факторов и внутриклеточных событий возникает стеатоз или стеатогепатит [42].

Наши знания о патогенезе НАЖБ значительно увеличились благодаря исследованиям, проведенным на животных и *in vitro* на образцах печени от пациентов с НАЖБ. Однако основным препятствием для изучения патогенеза данного заболевания является отсутствие животных, на которых возможно было бы идеально воспроизвести НАЖБ, развивающейся и протекающей также как у человека, как по фенотипу, так и по механизму. Наиболее часто используемыми животными являются грызуны, значимо различающиеся генетически от людей в связи, с чем они не могут точно представлять НАЖБ человека. Возможным решением данной проблемы является использование приматов с данной целью [227].

Клинически НАЖБ, как правило, имеет мягкое бессимптомное течение. Примерно у 20% пациентов с НАЖБ выявляется повышение

аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) [34]. Также у пациентов с НАЖБП могут повышаться уровни щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТП). Абдоминальное ожирение значимо коррелирует с повышением ферментов независимо от ИМТ [45, 70]. Так же, у лиц, страдающих ожирением, выявляется гипoadипонектинемия [75]. Shimada M. предложил оценивать уровень адипонектина вместе с индексом инсулинорезистентности (НОМА-IR), уровнем домена 7S коллагена IV типа в сыворотке. Как сообщает автор, такая комбинация позволяет выявить НАСГ в 90% случаев на ранней стадии [216].

1.2. Эпидемиология неалкогольной жировой болезни печени

1.2.1. Распространенность неалкогольной жировой болезни в регионах мира

НАЖБП является довольно распространенным хроническим заболеванием печени у взрослых [184]. В 2018 году были опубликованы результаты мета-анализа, охватившего данные 85 исследований с общим числом участников более 8 миллионов. Согласно представленным данным, 25% взрослого населения в мире имеют НАЖБП. Самые высокие показатели распространенности были зарегистрированы в Южной Америке (31%) и на Ближнем Востоке (32%), а самые низкие - в Африке (14%). Как сообщают авторы, интересной находкой стало увеличение распространенности НАЖБП в азиатской популяции (27%) по сравнению с данными прошлых лет (5-18%) [141].

Распространенность НАЖБП также отличается среди разных этнических групп. Сообщалось, что НАЖБП наиболее распространена среди латиноамериканцев, за которыми следуют европейцы и афроамериканцы, несмотря на более высокую частоту встречаемости ожирения и гипертонии у афроамериканцев [92]. Более подробно частота выявления НАЖБП в разных странах мира представлена в приложении А.

Говоря о распространенности НАЖБП в России, следует отметить, что согласно полученным эпидемиологическим данным в 2007 и в 2014 годах, в стране наблюдается повышение частоты встречаемости патологии с 27% до 37,3%. Кроме того, увеличилась доля НАСГ в структуре заболевания с 16,8% до 24,4% [9, 22].

Имеется большое количество исследований, проведенных с целью оценки распространенности НАЖБП, но следует отметить, что в определенных регионах мира имеется недостаток информации. В частности, эпидемиологическая оценка НАЖБП в Африке ограничена высокой распространенностью в регионе ВИЧ-инфекции и сопутствующей ей антиретровирусной терапии. Также существует нехватка данных об эпидемиологии НАЖБП и НАСГ в Австралии [187]. Кроме того, в эпидемиологических исследованиях используются различные методы для установления диагноза НАЖБП: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография/спектроскопия, биопсия печени, а также данные биохимического исследования крови (повышение уровня функциональных показателей печени). Это в свою очередь может привести к неадекватной оценке распространенности НАЖБП в исследуемой популяции [91]. Как отмечают авторы ранее упомянутого мета-анализа, в Северной Америке распространенность НАЖБП, диагностированной с помощью УЗИ, составила 24%, в то время как при использовании повышенных уровней показателей, отражающих функциональное состояние печени, в качестве критерия НАЖБП была выявлена только у 13% участников [92]. Биопсия печени считается эталоном для выявления НАЖБП. Однако из-за инвазивности процедуры, высокой стоимости и дискомфорта пациента использование биопсии печени в эпидемиологических исследованиях ограничено.

1.2.2. Влияние возраста и пола на распространённость неалкогольной жировой болезни печени

Распространенность НАЖБП, в том числе фиброза печени, повышается с возрастом [22, 46, 111, 143]. В ряде исследований было продемонстрировано, что у людей старше 60 лет заболевание встречается более чем у 40% населения[22, 46]. Вероятно, влияние возраста на прогрессирование НАЖБП может быть связано с более длительной продолжительностью патологических процессов, приводящих к развитию заболевания и усугублению его течения по мере увеличения возраста пациентов.

Существуют разные данные о связи пола с развитием и прогрессированием НАЖБП. В исследовании, проведенном Stepanova M. et al. с целью определения причин летальных исходов у лиц с НАЖБП, было показано, что НАСГ чаще встречался у женщин [167]. Однако, согласно другим данным, мужской пол является фактором риска развития НАЖБП [72, 198, 220]. В 2015 году Lonardo et al. провели эпидемиологический обзор. Ими было установлено, что НАЖБП чаще встречается у лиц мужского пола и возрастает в данной группе от молодого к среднему возрасту, а после 50-60 лет имеет тенденцию к снижению, образуя “перевернутую U-образную кривую”. И наоборот, у женщин репродуктивного возраста наблюдается относительно низкая распространённость НАЖБП, однако после 50 лет частота встречаемости заболевания растет, достигая максимума в 60-69 лет и снижается после 70 лет. Тем самым, после 50 лет распространность НАЖБП схожа у обоих полов или, возможно, даже меньше у мужчин [72, 133].

1.2.3. Сопутствующие заболевания

Наиболее сильную ассоциацию НАЖБП имеет с компонентами МС. НАЖБП у лиц с нарушением толерантности к глюкозе и СД 2 типа встречается в 30 - 70% случаев. Кроме того, у пациентов с СД 2 типа наблюдается более выраженный стеатоз, а также более высокий риск (в 2-4 раза) развития НАСГ и

осложнений, связанных с жировой дистрофией печени [80, 196]. Ожирение также способствует развитию НАЖБП. В последние годы наблюдается рост эпидемии ожирения и закономерное увеличение распространённости МС и НАЖБП [117, 198]. Однако, имеются сведения, что НАЖБП может выявляться и у людей, не страдающих избыточной массой тела [227]. Развитие НАЖБП у таких пациентов связывают с особенностями питания (высокое содержание жиров и фруктозы в пище), а также с генетическими факторами [74, 227].

Сердечнососудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти пациентов с НАЖБП. Классические факторы риска ССЗ, такие как артериальная гипертензия, дислипидемия, инсулинерезистентность и абдоминальное ожирение являются основными компонентами МС и факторами риска развития НАЖБП. Результаты мета-анализа, охватившего 34 исследования, проведенные в период с 1965 по 2015 годы, показали, что НАЖБП способствует развитию ССЗ [38]. Как было продемонстрировано в ряде работ, пациенты данной категории имеют повышенный риск развития ишемической болезни сердца, мерцательной аритмии, желудочковых такхиаритмий [130, 138, 144]. Связь НАЖБП с МС позволяет объяснить более высокую вероятность развития ССЗ у пациентов, однако имеются сведения, что НАЖБП может выступать и в качестве независимого фактора риска развития ССЗ [38].

Хроническая болезнь почек (ХБП) определяется как снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 m^2 при отсутствии других признаков поражения почек. Как показывают исследования, сочетание НАЖБП и ХБП встречается у 20-50% пациентов, в то время как в отсутствии НАЖБП ХБП выявляется только у 5-25%. Эта корреляция в большинстве исследований не зависела от распространенных факторов риска ХБП, таких как артериальная гипертензия и СД 2 типа [118]. Кроме того, в 2017 году были опубликованы результаты исследования с участием 41430 пациентов, проведенного с целью оценки связи между ХБП и НАЖБП [60]. Авторы данной работы отметили, что у лиц с НАЖБП и прогрессирующим фиброзом печени имеется более высокая

вероятность развития ХБП. Эти данные подтверждаются и в других работах [129, 149]

Поликистозный овариальный синдром (СПКЯ) - эндокринное расстройство у женщин репродуктивного возраста. Заболевание обычно ассоциируется с ожирением и инсулинерезистентностью [23]. В исследовании, в котором оценивались данные, полученные от 600 женщин с СПКЯ и ИМТ сопоставимым со здоровыми добровольцами, авторы пришли к выводу, что у пациенток с СПКЯ показатель распространенности НАЖБП был выше [145]. Это вероятно обусловлено гиперандrogenемией, усугубляющей инсулинерезистентность. Многочисленные другие исследования ассоциации СПКЯ и НАЖБП также показали схожие результаты [71, 93, 97, 110].

Синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна (СОАГС) характеризуется полной или частичной обструкцией дыхательных путей, вызванной глоточным коллапсом во время сна. В последние несколько лет стали появляться данные об ассоциации СОАГС с СД 2 типа, МС и ССЗ [152]. В общей популяции обструктивное апноэ во сне имеет распространенность около 4%. У людей с ожирением достигает 35-45% [186]. В исследовании, выполненном Tanné et al., пациенты с тяжелым СОАГС имели более выраженную инсулинерезистентность, а также более высокий уровень стеатоза, некроза и фиброза печени (по данным гистологического исследования) по сравнению с пациентами без СОАГС и аналогичным ИМТ [50]. Кроме того, результаты других исследований подтверждают, что хроническая прерывистая гипоксия может способствовать повреждению печени, воспалению и фиброгенезу [35, 54, 140, 152]. Наиболее вероятно, это связано с увеличением провоспалительных цитокинов, развитием эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса на фоне изменения газообмена. Тем самым СОАГС может быть одним из состояний, способствующих эволюции НАЖБП до НАСГ [152]. Более того, в исследованиях на животных было продемонстрировано, что СОАГС способствует развитию воспаления и формированию НАСГ [186].

1.3. Развитие цирроза печени на фоне неалкогольной жировой болезни печени

По определению Всемирной организации здравоохранения ЦП представляет собой диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов регенерации, и является конечной стадией хронических заболеваний печени [11]. Несмотря на то, что первые сведения о печени «пьяниц» появились ещё в 16 веке, термин «цирроз печени» был введен R.Th.H. Laënnec лишь в 1819 году [24]. Раньше считалось, что НАЖБП имеет достаточно благоприятное течение и не приводит к тяжелым осложнениям. Однако в последнее время появляется все больше информации о возникновении фиброза и ЦП у пациентов с НАЖБП. В 2017 году было завершено исследование продолжительностью около 25 лет, включившее 129 пациентов с НАЖБП. В ходе наблюдения у 26% пациентов развился выраженный фиброз, а у 9,3% ЦП, в том числе у лиц с изолированным стеатозом [134]. В целом у пациентов с НАСГ наблюдается более быстрый темп развития фиброза, чем у пациентов со стеатозом [31, 79]. Несмотря на то, что НАЖБП может приводить к серьезным последствиям, не у всех пациентов развивается фиброз печени. Большинство авторов сообщает, что, как правило, более агрессивное течение заболевания наблюдается у лиц с ожирением и СД 2 типа [36, 67]. Тем не менее, в мета-анализе Singh. et al. с включением 10 исследований с общей численностью 221 участник, авторы пришли к выводу, что только возраст и наличие признаков воспаления по результатам биопсии печени являются независимыми факторами риска прогрессирования НАЖБП с развитием фиброза [79]. Кроме того, имеются сведения, что у пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела частота выявления НАСГ и фиброза схожа с распространённостью данных состояний у пациентов с избытком массы тела [115, 227].

В развитии ЦП принимают различные клетки печени. Однако ключевым процессом в патогенезе данного патологического состояния является активация

звездчатых клеток, характеризующаяся переходом от неактивного состояния клеток к активированному под воздействием воспалительных цитокинов, в частности фактора роста тромбоцитов (PDGF), трансформирующего фактора роста (ТФР)- β , ФНО- α и ИЛ-1. Ряд авторов изучали влияние липидов на состояние звездчатых клеток [96, 120, 121]. Так, в 2009 году Wobser H. et al. продемонстрировали *in vitro*, что накопление липидов в гепатоцитах способствует высвобождению веществ, участвующих в активации и пролиферации звездчатых клеток печени, и экспрессии профиброгенных факторов [121]. В 2011 году Wanninger J. et al. показали на культуре гепатоцитов, что накопление метаболитов липидов в печени индуцирует сигнализацию ТФР- β и снижает активность адипонектина [120]. В 2012 г. Guy C. D et al. обнаружили, что баллонирующие гепатоциты через сигнальный путь Hedgehog способствуют активации звездчатых клеток и приводят к прогрессированию НАСГ у экспериментальных животных [96].

Определенную роль в патогенезе ЦП играют и синусоидальные клетки [15]. Дефенестрация и капилляризация синусоидального эндотелия печени способствуют развитию перисинусоидального фиброза за счет нарушения метabolизма ретинола. Кроме того, было показано, что синусоидальные эндотелиальные клетки выделяют различные цитокины, участвующие в активации звездчатых клеток и развитии фиброза, в частности ИЛ 33 [112, 127].

Клетки Купфера или звездчатые макрофаги являются специализированными макрофагами. Клетки Купфера могут быть активированы многими вредными факторами, в том числе и потреблением продуктов с высоким содержанием жиров. Считается, что воспаление, опосредованное клетками Купфера способствует повреждению печени и развитию фиброза [83]. В процессе повреждения печени из-за активации TLR4 макрофаги выделяют различные цитокины, в том числе ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6. В дальнейшем происходит активация Т-клеток, что приводит к разрушению гепатоцитов и активации звездчатых клеток печени [40]. Кроме того, у пациентов с НАЖБП вследствие

нарушения микрофлоры кишечника увеличивается уровень ЛПС, который является мощным фактором активации клеток Купфера. Имеются данные, что активированные бактериальными β -глюканами клетки Купфера способствуют повышению давления в системе портальной вены из-за синтеза тромбоксана-2. Наконец, клетки Купфера у животных, получавших продукты с повышенным количеством жиров и этанола, как было показано, синтезируют ТФР- $\beta 1$ [231]. Известно, что СЖК, холестерин и другие метаболиты липидов обладают, как было уже сказано, липотоксичностью. Это связано с образованием токсических производных жиров, таких как церамиды, диацилглицирины, лизофосфатидилхолин и окисленные метаболиты холестерина, вызывающие повреждение и баллонную дистрофию гепатоцитов и, соответственно, способствующие развитию НАСГ [47]. Поврежденные гепатоциты выделяют реактивные формы кислорода и фиброгенные медиаторы, индуцирующие активацию звездчатых клеток, и стимулируют фиброгенные действия миофибробластов [100].

Суммируя эти данные можно сказать, что у пациентов с НАЖБП наблюдается развитие и прогрессирование фиброза не только при НАСГ, но и у лиц с минимальными воспалительными изменениями. Наиболее часто прогрессирующее течение НАЖБП наблюдается у лиц с метаболическими нарушениями. Однако не во всех исследованиях эту связь удалось доказать. Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований с целью уточнения и выявления факторов риска развития фиброза печени у данной категории больных.

1.4. Генетические факторы неалкогольной жировой болезни печени

За последние 10-15 лет было получено большое количество доказательств роли генетики в развитии и прогрессировании НАЖБП. Более чем 100 локусов было изучено с целью выявления возможных генетических факторов развития и

прогрессирования НАЖБП. Существуют несколько локусов, участвующих в генетической восприимчивости к НАЖБП, включая ядерные рецепторы, факторы транскрипции, которые регулируют биосинтез липидов и углеводов, а также воспалительные реакции и фиброгенез [193]. Наиболее значимым полиморфизмом, участвующим в развитии и прогрессировании НАЖБП считается PNPLA3 rs738409 (PNPLA3 I148M). Romeo S. et al. первыми сообщили, что данная мутация тесно связана с более высоким содержанием жира в печени [86]. Однонуклеотидный полиморфизм гена PNPLA3 rs738409 обусловлен трансверсией гуанина на цитозин и проявляется в замене изолейцина на метионин в структуре адипонутрина. В дальнейшем было выяснено, что описанные изменения оказывают влияние на степень повреждения печени и связаны с более агрессивным течением заболевания, способствуя развитию НАСГ, фиброза, а также ЦП [30, 105, 163, 194, 209, 212]. Как показали зарубежные исследования, полиморфизм PNPLA3 rs738409 следует рассматривать как наиболее сильную детерминанту индивидуальных и этнических различий в содержании липидов в печени. Механизмы, посредством которых вариант PNPLA3 вносит вклад в развитие и тяжесть НАЖБП, были тщательно изучены, и последние данные свидетельствуют о том, что замена I148M индуцирует потерю гидrolазной активности PNPLA3 в отношении ТГ и ретиниловых эфиров с последующим их накоплением в липидных каплях гепатоцитов и звездчатых клетках печени [162, 178]. Кроме того, несколько исследовательских групп пытались выявить связь между PNPLA3 rs738409 и МС. Однако, как показало большинство исследований, значимых корреляций между PNPLA3 rs738409 и проявлениями МС обнаружено не было [68, 86, 88, 190, 211].

Вторым полиморфизмом по значимости влияния на развитие НАЖБП является TM6SF2 (transmembrane 6 superfamily member 2) rs58542926. TM6SF2, также известный как KIAA 1926, представляет собой белок, состоящий из 377 аминокислот, с молекулярной массой 42,6 кДа. Обнаружено, что TM6SF2 находится в комплексе с ЭР и комплексом Гольджи и выполняет функцию

мобилизации нейтральных липидов для сборки ЛПОНП, а при его отсутствии жиры накапливаются в липидных каплях [108]. Благодаря широкогеномным исследованиям был идентифицирован генетический полиморфизм TM6SF2 rs58542926 в качестве фактора, связанного со сниженной способностью печени секретировать ЛПОНП, приводящей к накоплению липидов в печени, и как следствие, к стеатозу и некровоспалительной реакции печени. Этот вариант гена TM6SF2 характеризуется заменой глутамата на лизин в 167 положении вследствие транзиции аденина на гуанин в нуклеотидной позиции 499 (c.499A>G; p.Glu167Lys) [76]. Как сообщается, носители варианта TM6SF2 rs58542926 более восприимчивы к НАЖБП, но имеют меньший риск ССЗ [213]. Что касается ассоциации между полиморфизмом гена TM6SF2 rs58542926 и фиброзом печени, результаты были намного более неоднозначными в сравнении с данными о полиморфизме гена PNPLA3 rs738409. В исследовании с участием 349 пациентов с подтвержденной с помощью биопсии печени НАЖБП вариант TM6SF2 rs58542926 был связан с более высоким риском фиброза печени [213]. Кроме того, Dongiovanni et al. обнаружили связь мутации с прогрессированием фиброзом [214]. Однако в других исследованиях эти данные не подтвердились, возможно, из-за низкой частоты встречаемости TM6SF2 rs58542926 в исследуемых популяциях [87, 224]. Из-за недостаточного количества исследований нет убедительных данных относительно связи между полиморфизмом TM6SF2 rs58542926 и ГЦК. Тем не менее, Liu et al. провели исследование с участием 1074 пациентов с НАЖБП по данным биопсии печени и выявили, что этот полиморфизм гена связан с более высоким риском ГЦК. Однако ассоциация была потеряна в результате многомерного анализа, включающего известные факторы риска, такие как возраст, пол, ИМТ, СД 2 типа и наличие ЦП [213].

Другим менее изученным локусом, который связан с НАЖБП, является локус гена регуляции глюкокиназы (GCKR). Как показал мета-анализ 5 исследований, полиморфизм GCKR rs780094 повышает риск развития НАЖБП примерно в 1,2 раза [229]. Более того, группа ученых из Италии провела

исследование, в результате которого была выявлена также связь мутации с тяжестью фиброза печени и более высоким уровнем ТГ [94]. Вероятно, полиморфизм rs780094 может оказывать влияние на полиморфизм rs1260326, который кодирует распространенный миссенс-вариант GCKR. Эта мутация гена приводит к активации поглощения глюкозы в печени, увеличению выработки малонил-КоА и, наконец, способствует липогенезу [208].

Еще одни полиморфизмом, который, как было показано, предрасполагает к развитию и прогрессированию НАЖБП у лиц европейского происхождения, является вариант MBOAT7 (membrane bound O-acyltransferase domain containing 7) rs641738, [205, 206]. MBOAT7, также известный как лизофосфатидилинозитол ацилтрансфераза 1 (LPIAT1), катализирует ремоделирование ацильной цепи фосфатидилинозитолов. Полиморфизм гена MBOAT7 rs641738 связан с более низкой экспрессией кодируемого белка в печени и модификации в плазме различных видов фосфатидилинозитола, приводя к повышенному содержанию жира в печени, более тяжелому поражению органа и повышенному риску развития фиброза [205].

Таким образом, как показали зарубежные исследования, генетические факторы играют значимую роль в развитии и прогрессировании НАЖБП. Однако данная проблема мало изучена в Российской Федерации. В России в 2018 году было проведено исследование с участием 35 пациентов с НАЖБП и различным уровнем фиброза (1, 2, 3 стадии). Как было показано, только у пациентов с генотипом CG был выявлен фиброз 3 стадии, а также среди пациентов со 2 стадией гетерозиготы встречались в 70%. Тем не менее, в данном исследовании не участвовали пациенты с ЦП, а также гомозигот по G аллелю в данной выборке не было [12]. Поэтому существует необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении с целью лучшего понимания патогенеза НАЖБП, а также выявления групп повышенного риска развития терминальных стадий заболевания.

1.5. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени

Как известно, НАЖБП – это диагноз исключения. Поэтому, чтобы поставить диагноз необходимо исключить другие заболевания печени, в частности, алкогольную болезнь печени, а также причины, вызывающие вторичный стеатоз (прием гепатотоксичных лекарственных средств и контакт с другими веществами, повреждающими печень). В диагностике НАЖБП используют различные неинвазивные инструментальные методы исследования, а также пункционную биопсию печени.

1.5.1. Пункционная биопсия печени

Несмотря на то, что существуют неинвазивные методы исследования для оценки наличия и степени выраженности стеатоза, биопсия печени до сих пор остается золотым стандартом диагностики НАЖБП, поскольку только с помощью гистологического исследования можно оценить структурные изменения печени, соответствующие той или иной стадии заболевания. Тем не менее, данный метод исследования имеет ряд противопоказаний, а также серьезных осложнений, что ограничивает использование метода в рутинной практике у всех пациентов с НАЖБП [20]. Кроме того, в некоторых исследованиях было показано, что результаты исследования сильно зависят от выбранного для этих целей участка органа. В ряде случаев может наблюдаться разная гистологическая картина: отсутствие фиброза в одном образце при наличии в другом, отличие на одну или более стадий заболевания между образцами биопсии печени у одного и того же пациента. [103, 185]. Еще одним фактором, влияющим на точность оценки гистологической картины, является уровень подготовки врача, проводящего описание препарата. Все это может привести к неправильной интерпретации результатов биопсии печени, и, соответственно, к неправильной тактике ведения пациента.

1.5.2. Неинвазивные методы диагностики

Для диагностики НАЖБП используются, как говорилось ранее, не только биопсия, но и неинвазивные методы диагностики, такие как сывороточные биомаркеры стеатоза и фиброза печени, инструментальные методы исследования.

Для оценки стеатоза было разработано множество расчетных шкал. [41, 77, 98, 157, 158, 166, 200, 203]. Однако в клинической практике рекомендуется использовать коммерческую шкалу SteatoTestTM, а также некоммерческие «жировой индекс печени» (FLI - fatty liver index) и шкалу содержания жира при НАЖБП (NAFLD liver fat score - NAFLD-LFS) [74]. Шкала SteatoTestTM была разработана на когорте, состоящей из 884 человек с заболеваниями печени различной этиологии, установленных с помощью биопсии [200]. По данным проведенных исследований значение AUROC для выявления стеатоза печени составляет 0,80, а уровень чувствительности и специфичности 90% и 88% соответственно [158, 200]. FLI был разработан на когорте из 496 пациентов, поделенных на две группы с/без заболевания печени. В ходе исследования авторами было установлено, что значение $FLI > 30$ позволяет исключить стеатоз печени с чувствительностью 87%, в то время как значение $FLI \geq 60$ подтверждает наличие жировой дистрофии со специфичностью 86% [203]. NAFLD-LFS была разработана финской группой исследователей на когорте из 470 пациентов с подтвержденной НАЖБП с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии (ПМРС). NAFLD-LFS имеет значение AUROC 0,87. При значении шкалы - 640 чувствительность и специфичность метода составляет 86% и 71% соответственно. Кроме того, низкая точка отсечения (-1,413) позволяет прогнозировать наличие стеатоза печени с точностью 95%, а высокая (1,257) исключает стеатоз печени с точностью до 95 % [166].

Кроме описанных шкал также используются расчётные системы HSI (hepatic steatosis index- индекс стеатоза печени) и LAP (lipid accumulation product-«продукт накопления липидов»). HSI был разработан исследователями из Кореи

на когорте из 10724 человек. При значениях $< 30,0$ или $> 36,0$ HSI исключает наличие НАЖБП с чувствительностью 93,1% и подтверждает НАЖБП со специфичностью 92,4% соответственно [98]. LAP был исследован на когорте из 588 участников. Согласно результатам проведенного исследования значение AUROC составило 0,79 для выявления умеренного стеатоза печени ($> 30\%$) [41]. Кроме того, при проведении стороннего исследования, включившего 336 участников, авторы работы определили, что LAP обладает умеренной точностью при стеатозе $> 5\%$ и имеет показатель AUROC от 0,78, чувствительность 99% при значении индекса < 20 для исключения стеатоза и специфичность 94% при значении индекса ≥ 80 для подтверждения стеатоза [77]. В 2014 году Fedchuk L. et al. было проведено исследование с целью сравнения диагностической эффективности различных сывороточных биомаркеров для определения стеатоза печени. Значение AUROC для диагностики стеатоза $> 5\%$ для HSI составило 0,83, для FLI 0,80 и для NAFLD-LFS 0,81 [157]. Однако эти шкалы обладают низким потенциалом для количественной оценки стеатоза: несмотря на то, что FLI и NAFLD-LFS позволяют различить умеренный (33-66%) и легкий (5-33%) стеатоз, ни один из этих методов не способен разграничить умеренный и тяжелый стеатоз (66-100%).

Следует отметить, что в 2006 году появились первые сведения об эффективности оценки НАСГ с помощью шкалы NashTestTM. В исследовании от разработчика NashTestTM для выявления «НАСГ» (по Kleiner), «вероятного НАСГ» (по Kleiner), «нет НАСГ» (по Kleiner), значение AUROC составило 0,79, 0,69, 0,8 соответственно. Чувствительность и специфичность при диагностике НАСГ составили 33% и 94% соответственно [119].

Существует множество шкал на основе лабораторных показателей и клинических признаков для оценки фиброза печени [14, 43, 55, 156, 159, 168]. наиболее изученными панелями для оценки фиброза являются NFS, FIB-4, расширенная шкала фиброза печени (Enhanced Liver Fibrosis- ELF) и FibroTest® [74]. NFS была разработана на когорте из 733 пациентов с НАЖБП,

установленной с помощью биопсии печени. Как показали результаты исследования, с помощью этой модели можно было бы избежать биопсию печени у 549 пациентов (75%) из 733 пациентов, а также с высокой точностью можно исключить продвинутый фиброз (отрицательное прогностическое значение 93% и 88% в группах оценки и валидации соответственно). Кроме того, используя высокий показатель отсечки (0,676), с высокой точностью можно диагностировать наличие продвинутого фиброза (положительное прогностическое значение 90% и 82% в группах оценки и валидации соответственно) [207]. Схожие результаты были получены и в других работах[132, 199].

Индекс FIB-4 был разработан для верификации фиброза печени у пациентов с коинфекцией вирусного гепатитом С и ВИЧ, но впоследствии его диагностическая ценность была отмечена и у лиц с НАЖБП [55]. При значении индекса $FIB-4 \geq 2,67$ положительная прогностическая ценность равна 80%, а при значении $\leq 1,30$ отрицательная прогностическая ценность составляет 90% для исключения фиброза печени. Эти данные подтверждаются и в исследовании, проведенном в Японии [218]. ELF представляет собой комплекс прямых маркеров фиброза, таких как тканевой ингибитор металлопротеиназ 1, гиалуроновую кислоту и N-терминальный пептид проколлагена III. ELF имеет значение AUROC 0,90 для диагностирования тяжелого фиброза [159]. В международном многоцентровом когортном исследовании с участием более 1000 пациентов с различными заболеваниями печени, в том числе с НАЖБП, авторы установили, что метод обладает чувствительностью 90% и отрицательным прогностическим значением на уровне 92%, в частности у лиц с НАЖБП [189]. FibroTest™ был разработан в 2001 году Poynard T. и et al. для выявления фиброза у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С [43]. Позднее алгоритм был исследован на пациентах с хроническим гепатитом В, алкогольной болезнью печени, показав высокие результаты для оценки фиброза у данных лиц [65, 147, 153, 165]. Ratziu et al. исследовали диагностическую значимость теста в прогнозировании фиброза (F2-4) у пациентов с НАЖБП. Согласно полученным данным, для определения

фиброза F2-F4 значение AUROC составило $0,86 \pm 0,04$, а для обнаружения фиброза F3-F4 $0,92 \pm 0,04$ [148].

Еще одной неинвазивной панелью оценки фиброза печени является APRI. Как показали результаты исследования, в котором оценивалась диагностическая точность метода, значение AUROC составило 0,83, а чувствительность и специфичность APRI при прогнозировании прогрессирующего фиброза у пациентов с НАЖБП была 78,13% и 81,82%, соответственно [156].

Суммируя данные, ELF и FibroTest являются более точными расчётными шкалами для оценки фиброза. Однако они включают прямые маркеры синтеза и деградации коллагена, исследование которых редко выполняется в рутинной практике. Напротив, для расчета NFS, APRI и FIB-4 используются стандартные лабораторные показатели, такие как АСТ, АЛТ, глюкоза, ИМТ, тромбоциты и альбумин. Тем не менее, значения этих показателей имеют тенденцию к увеличению у пожилых людей, и также до конца неясно, коррелируют ли изменения АСТ, АЛТ и ИМТ с выраженной степенью фиброза. Кроме того, для более широкого применения, предельные значения отдельных биомаркеров и панелей возможно потребуют оптимизации в зависимости от страны, расы, пола, возраста и других факторов [58].

Кроме описанных выше шкал, в 2013 году был разработан новый алгоритм оценки фиброза печени, неинвазивный индекс Кельна-Эссена (NIKEI). В ходе исследования разработчики дополнительно сравнили точность метода в комбинации с FIB-4 [135]. Индекс имел значение AUROC несколько выше (0,968), чем FIB-4 (0,929). Авторы сообщают, что с помощью NIKEI отсутствие продвинутого фиброза может быть подтверждено с отличной точностью (99 - 100%). Используя данный метод с индексом FIB-4 82 - 84% биопсий можно было бы избежать.

Для диагностики НАЖБП используются различные неинвазивные визуализирующие методы, а именно ультразвуковое исследование (УЗИ) печени, компьютерная томография (КТ), МРТ [49].

УЗИ печени в настоящее время является наиболее широко используемым методом диагностики для выявления стеатоза печени. Мета-анализ по результатам 49 исследований с общим числом участников 4120, показал, что УЗИ представляет собой достаточно точный и надежный метод визуализации для диагностики умеренного стеатоза печени при сравнении с гистологическими данными. Суммарная чувствительность метода составила 84,8%, суммарная специфичность 93,6% при диагностике стеатоза $\geq 20 - 30\%$, с итоговым значением AUROC 0,93. [62] Однако УЗИ имеет ряд недостатков, в частности зависимость от квалификации врача, проводящего исследование, снижение чувствительности у пациентов с ожирением и/или с начальными стадиями стеатоза ($<30\%$). В 2009 году Webb M. et al. разработали сонографический гепаторенальный индекс (hepatorenal index - HRI) для количественного определения стеатоза. Как сообщают авторы разработки, метод позволяет выявить наличие стеатоза ($>5\%$ гепатоцитов), установленным биопсией печени с очень высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (91%) [66]. Схожие результаты были получены и в ряде других исследований. [101, 192].

Другим методом диагностики, основанном на ультразвуке, является транзиетная эластография (ТЭ). С помощью ТЭ измеряется жесткость печени, на основании полученных результатов косвенно определяется стадия фиброза печени по шкале METAVIR [202]. Как сообщают, ТЭ имеет чувствительность 88%, с отрицательной прогностической ценностью 90% при выявлении выраженного фиброза [61]. Несмотря на комфортность использования метода у ТЭ есть определённые недостатки. При наличии асцита, выраженного абдоминального ожирения, а также острого воспаления в печени высока вероятность получения неадекватных результатов исследования. Кроме фиброза, с помощью ТЭ можно определить наличие стеатоза печени. Контролируемый

параметр затухания (САР) представляет собой относительно новый параметр, определяемый с помощью эластометрии печени. САР основан на изменении распространения ультразвуковой волны при прохождении жировой ткани в печени и представляет собой меру затухания ультразвука [164]. В исследовании от разработчика на когорте из 115 пациентов с заболеваниями печени различной этиологии авторы, используя биопсию печени как эталонный метод постановки диагноза, определили, что САР позволяет точно обнаружить стеатоз печени на уровне 11%, 33% и 66% со значением AUROC 0,91, 0,95 и 0,89, соответственно [52]. Бакулин И.Г. и соавт. в 2016 году провели исследование, включившее 45 пациентов, с целью оценки диагностической точности САР. Авторы сообщили о чувствительности метода в общей когорте исследования 86%, специфичности — 69,5%, AUROC 0,77 [19]. Недавний мета-анализ, включивший 9 исследований (421 пациентов с НАЖБП из 1771 включенных) показал значение AUROC 0,85, 0,88 и 0,87 для выявления стеатоза на уровне 11%, 33% и 66%, соответственно [56]. Однако этот метод не позволяет различать степени выраженности стеатоза. Так же существуют ограничения для проведения диагностики данным методом. Имеются данные об увеличении частоты ошибок как при МС, так и при сопутствующем фиброзе печени [161]. Сообщается, что у лиц с ожирением для повышения диагностической точности метода может быть использован XL датчик, разработанный специально для людей с избыточным весом. [123]. Тем не менее, было проведено исследование, в котором сравнивалась точность метода с использованием M датчика и XL датчика. Согласно результатам, статически значимой разницы отмечено не было [51]. Кроме того, были проведены исследования, сравнивающие САР и УЗИ. В одной из работ САР определил стеатоз печени у лиц, имеющих отрицательный результат УЗИ. [226]. Однако в другом исследовании точность методик была схожей [106].

С помощью КТ также можно диагностировать стеатоз печени. Одним из КТ-признаков НАЖБП является снижение рентгенплотности печени относительно рентгенплотности селезенки на 10 единиц Хаунсфилда (HU), таким

образом, печень выглядит темнее, чем селезенка при данной патологии. Другим критерием является ослабление рентгенплотности печени ниже 40 НУ. Однако существуют две основные проблемы при использовании КТ: данный метод не является чувствительным для выявления жирового стеатоза, занимающего менее 30% паренхимы печени, а также наличие лучевой нагрузки, которой подвергаются больные в момент проведения исследования, что ограничивают его использование в качестве варианта диагностики НАЖБП [31].

Наконец, имеются данные, что в диагностике НАЖБП можно использовать МРТ, позволяющую оценить стеатоз печени легкой степени [28, 150, 179]. Одним из наиболее точных методов диагностики является ПМРС. Данный метод позволяет выявить стеатоз печени на основании определения спектральных пиков. При ПМРС спектр печени представлен в основном пиками, полученными от воды и жира, при этом вода появляется в виде единого пика при 4,7 м.д. (миллионных долей), а жир - в виде нескольких пиков из-за наличия различных химических связей между протонами и соседними атомами, например, метиленового (CH_2) пика в 1,3 м.д. и других небольших пиков в различных местах. Интенсивность сигналов пиков жира и воды можно непосредственно измерить с помощью спектральной трассировки каждого пика. ПРМС – перспективный метод для пациентов с целью оценки проведенной терапии, поскольку данные, полученные с помощью ПРМС, коррелируют с результатами биопсии печени. Однако ПМРС главным образом используется в клинических испытаниях из-за высокой стоимости проведения исследования[176]. Кроме того, с целью диагностики стеатоза методами, основанными на магнитном резонансе, используется определение протонной плотности жировой фракции (PDFF). PDFF определяется как плотность протонов водорода из жира от общей плотности протонов водорода из всех подвижных протонов [33]. Преимуществами этой методики перед стандартной МРТ являются простота и возможность количественной оценки жирового гепатоза печени. Несколько исследований показали высокую диагностическую точность МРТ-PDFF [33, 57, 99, 177, 215,

219]. В одном из них точность МРТ-PDFF составила 100% для обнаружения даже стеатоза легкой степени [215]. Кроме того, этот метод показал более высокую точность для диагностики стеатоза печени >33% по сравнению с САР [33]. Хотя МРТ-PDFF является точным методом обнаружения и количественной оценки стеатоза печени, данный метод имеет ограничения из-за дороговизны и малодоступности для многих пациентов. Еще одним интересным методом диагностики с использованием магнитного резонанса является магнитная резонансная эластография (МРЭ) печени [219]. МРЭ позволяет оценивать механические свойства тканей. Низкочастотные механические сдвиговые волны генерируются с помощью специальной акустической системы возбуждения и распространяются в теле. Модифицированная фазово-контрастная импульсная последовательность движения, синхронизированная с механическими волнами, используется для отображения смещений на микронном уровне, связанных с градиентами циклического кодирования с распространением волн. Процесс визуализации дает изображения распространяющихся волн в печени. Волновые изображения затем обрабатываются специализированным программным обеспечением (алгоритм инверсии) для генерации количественных изображений поперечного сечения жесткости ткани [63]. МРЭ обладает чувствительностью 86% и специфичностью 91% для диагностики фиброза печени с использованием порогового значения жесткости для нормальной структуры органа 3,63 кПа [128]. В отличие от ТЭ этот метод может быть использован у лиц с выраженным ожирением и асцитом. Тем не менее, как при других методах МРТ МРЭ противопоказана пациентам с металлическими имплантатами и клаустрофобией, также как при ТЭ у пациентов с высокой активностью заболевания могут быть получены неадекватные результаты [219].

Основываясь на обсуждении выше, УЗИ может быть первым методом скрининга для диагностики НАЖБП с целью выявления стеатоза и исключения других патологий печени. Простые расчетные индексы фиброза печени и ультразвуковая эластография могут быть использованы у пациентов с

подтвержденным стеатозом для выявления фиброза печени. Тем не менее, эти неинвазивные методы показывают умеренную положительную ценность, и только биопсия может окончательно выявить стадию НАЖБП [48, 125].

НАЖБП представляет собой распространенное, многофакторное хроническое заболевание печени. Патогенез НАЖБП сложен и до конца не изучен, включает множество звеньев. НАЖБП часто ассоциирована с МС. До сих пор остается спорным, является ли НАЖБП частью МС или самостоятельным заболеванием. Несмотря на то, что в целом заболевание имеет медленно проградиентное течение, в некоторых случаях НАЖБП может прогрессировать до НАСГ, ЦП и ГЦК. Поэтому своевременная диагностика, выявление ранних клинических, лабораторных, инструментальных предикторов прогрессирования заболевания позволят как можно раньше, оценить степень тяжести заболевания, его стадию и начать соответствующее лечение, предотвратив или, как минимум, отсрочив развитие осложнений заболевания и возможную гибель пациента.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Материалы и методы

Данное исследование представляет собой ретроспективный анализ течения заболевания, результатов диагностики пациентов с ЦП в исходе НАЖБП, а также проспективный анализ данных, полученных с помощью генетического обследования и ультразвуковой эластометрии печени. Для решения поставленных задач на первом этапе был проведен анализ историй болезни ГБУЗ Городской клинической больницы имени В.М. Буянова ДЗМ, ФГБУ Центральной клинической больницы Российской академии наук (баз кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России) и ГБУЗ Московского клинического научного центра имени А.С. Логинова ДЗМ за 2007-2019 годы с целью отбора пациентов. Всего в исследование были включены 101 пациент. Все участники были разделены на 3 группы: группа I (основная группа) - пациенты с ЦП в исходе НАЖБП, группа II (группа сравнения) - пациенты с НАЖБП на нецирротической стадии, группа III - здоровые добровольцы. В I, основную группу изучения, было включено 30 пациентов, в группу II было включено 46 пациентов, в группу III - 25 человек.

Критерии включения пациентов в группы I и II:

- 1.Мужчины и женщины старше 18 лет.
- 2.ИМТ больше $25 \text{ кг}/\text{м}^2$.
- 3.Подписанное информированное согласие на участие в исследовании пациента с юридически подтвержденной дееспособностью.

4.Клинические, лабораторные, иммунологические и инструментальные критерии НАЖБП на стадии сформированного ЦП (I группа) и на нецирротической стадии (II группа).

Критерии исключения пациентов в группы I и II: Все выявляемые клинические, лабораторные, иммунологические и инструментальные признаки поражения печени иной, нежели НАЖБП, этиологии (автоиммунные, вирусные, лекарственное, алкогольное, наследственные заболевания печени, а также СД 1 типа).

III группа была представлена здоровыми добровольцами: мужчины и женщины старше 18 лет, подписавшие информированное согласие, с ИМТ менее 25 кг/м². Дополнительным критерием исключения для III группы участников было наличие НАЖБП, СД 2 типа, МС. Следует отметить, что данная группа была представлена членами спортивных команд по волейболу и гандболу, что дополнительно являлось критерием отсутствия каких-либо значимых причин, потенциально влияющих на развитие патологии печени (анализ амбулаторных карт участников группы на предшествующих этапах диспансерного наблюдения).

Для исключения вирусного генеза заболевания печени были оценены результаты определения поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), суммарных антител к вирусу гепатита С (antiHCV) по данным предоставленной медицинской документации.

Для исключения алкогольного анамнеза у пациентов были использованы вопросы CAGE, AUDIT, а также алкогольный/неалкогольный индекс ANI ($58,5 + 0,637 \times MCV + 3,91 \times ACT/ALT - 0,406 \times IMT + 6,35$ (для мужчин)), разработанный в клинике Мейо в 2006 году [217]. Как сообщается, чувствительность метода составляет 87,21%, а специфичность 92,45% [64]. Пограничное значение для включения в исследование вопросника CAGE составило 1 балл, для вопросника AUDIT менее 4 баллов для женщин и мужчин старше 65 лет и менее 8 баллов для мужчин моложе 65 лет. При значении

алкогольного/неалкогольного индекса ANI более 0 пациенты также исключались из исследования в связи с высокой вероятностью алкогольного генеза поражения печени.

Кроме того, с целью выявления приема лекарственных веществ, обладающих гепатоксичным действием, был проведен анализ медицинской документации, а также опрос пациента с использованием вопросника (Приложение Б). Пациенты, которым была проведена химиотерапия по поводу онкологического заболевания, антиретровирусная, противотуберкулезная терапия, а также длительно принимавшие антибиотики тетрациклического ряда, амиодарон, антогонисты кальция, оральные контрацептивы, противомалярийные препараты, трициклические антидепрессанты, бензодиазепины, противосудорожные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, анаболические стероиды в дальнейшем в исследование не включались.

Для исключения аутоиммунных заболеваний печени всем пациентам было проведено определение маркеров аутоиммунных заболеваний печени: антинуклеарных антител (ANA), антимитохондриальных антител (AMA), антител к цитозолю нейтрофилов (ANCA), антител к гладкомышечным клеткам (SMA). Показатели определялись методом непрямой реакции иммунофлюоресценции с использованием тест систем ««EUROIMMUN» (Германия). Методика проводилась согласно инструкции производителя. Для оценки результатов был использован микроскоп «EUROStar» фирмы «EUROIMMUN» (Германия). Отрицательным результатом считался титр антител < 1:40. Для исключения болезней накопления (болезни Вильсона-Коновалова, гемохроматоза) дополнительно оценивались уровни церулоплазмина, железа и ферритина методом иммunoферментного анализа на анализаторе Abbott architect c8000 с использованием соответствующих наборов реагентов.

Кроме того, для пациентов групп I и II из первичной медицинской документации (истории болезни, выписки из историй болезни и амбулаторные карты) была эксплицирована следующая информация:

- результаты клинического исследования крови (количество тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов, средний объем эритроцита, гемоглобин);
- результаты биохимического исследования крови (уровни АСТ, АЛТ, γ -ГТП, ЩФ, общего холестерина, ТГ, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), альбумина, общего и прямого билирубина, глюкозы, креатинина, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-EPI, натрия);
- результаты коагулограммы (международное нормализованное отношение (МНО), протромбин по Квику);
- данные УЗИ органов брюшной полости (размеры, структура, эхогенность, контур печени, размеры, структура, эхогенность селезенки и диаметр сосудов portalной системы);
- результаты эзофагогастроуденоскопии (наличие или отсутствие признаков варикозно-расширенных вен (ВРВ) пищевода и желудка);
- результаты гистологического исследования биоптата печени (при наличии).

Диагноз «цирроз печени» устанавливался на основании данных физикального осмотра (асцит, гепатомегалия, спленомегалия, наличие телеангиоэктазий на верхней половине туловища, желтуха, кожный зуд, «печеночные» ладони, признаки печеночной энцефалопатии); лабораторного обследования (гипопротеинемия, гипоальбуминемия, уровень МНО и протромбина по Квику); результатов УЗИ органов брюшной полости (гиперэхогенность паренхимы печени, диффузно неоднородная эхоструктура печени, неровный контур, характер сосудистого рисунка печени, диаметры portalной и селезеночной вен, наличие спленомегалии); ЭГДС (признаки ВРВ пищевода и желудка, при наличии оценивалась степень по классификации N.Sohendra, K.Binmoeller (1997г.)).

Диагноз «неалкогольная жировая болезнь печени» на стадии стеатоза и неалкогольного стеатогепатита был выставлен у пациентов, имеющих по данным УЗИ органов брюшной полости гиперэхогенность паренхимы печени, диффузно неоднородную эхоструктуру печени, ровный контур, нормальный сосудистый рисунок печени, нормальный диаметр портальной вены, при отсутствии критериев исключения, то есть других причин заболевания печени.

Для подтверждения и исключения ЦП всем пациентам группы I и группы II была проведена сдвиговая эластометрия печени с использованием ультразвуковой системы Aixplorer MultiWave (SuperSonic Imagine, Франция). Aixplorer - это ультразвуковая система нового поколения, единственная доступная система с технологией многоволнового сканирования MultiWave. Суть технологии заключается в следующем: первая ультразвуковая волна обеспечивает высокого качества изображения в В-режиме, вторая волна, ShearWave, определяет локальную жесткость ткани и позволяет измерять ее в килопаскалях (кПа). Всем пациентам исследование проводилось натощак, после отдыха в течение 10 минут, в положении лежа с поднятой правой рукой. В В-режиме определялась область интереса, соответствующая следующим критериям: размещение минимум на 1-2 см и максимум на 6 см от капсулы Глиссона, в наиболее однородно окрашенной области, избегая зон с крупными сосудами и желчными протоками. Измерение жесткости печени проводилось во время задержки дыхания в течение 3-5 секунд до получения стабильного изображения сдвиговолновой эластографии. Заключение о состоянии печени давалось на основании средней упругости органа, то есть расчета среднего арифметического результатов 12 измерений или, в случае неудовлетворительных условий визуализации, результатов наиболее достоверных измерений. При значении упругости печени менее 5,8 кПа признавалось отсутствие фиброза (F0 по шкале METAVIR). Значение от 5,9 до 7,2 кПа соответствовало стадии фиброза F1 по шкале METAVIR, от 7,3 до 9,5 кПа – F2, от 9,6 до 12,5 кПа – F3. Цирроз печени был установлен при значении упругости печени более 12,6 кПа (F4 по шкале METAVIR). Эластометрия печени

проводилась в отделении ультразвуковой диагностики ФГБУ ЦКБ РАН (заведующая отделением - Е.А. Марущак). Исследование не проводилось 2 пациентам группы I в связи с наличием асцита и 2 пациентам группы I из-за выраженного ожирения.

Всем пациентам групп I и II на основании лабораторных показателей были рассчитаны следующие индексы неинвазивной оценки фиброза:

1. APRI=ACT(ЕД/л)×100/верхняя граница нормы ACT (40 ЕД/л)×тромбоциты 10^9 /л.

Для расчёта использовался онлайн калькулятор:
<https://www.hepatitisc.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/evaluation-staging/calculating-apri>. При значении индекса ниже, чем 0,5 наличие значительного фиброза печени исключалось, тогда как при значении, превышающем 0,7 признавалось наличие значимого фиброза печени.

2. FIB-4=возраст (лет)×ACT (ЕД/л)/тромбоциты 10^9 /л) $\times\sqrt{АЛТ}$.

Для расчета использовался онлайн калькулятор:
<https://www.mdcalc.com/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis>. При значении индекса меньше 1,35 признавалось отсутствие значимого фиброза печени. Значение больше 2,67 соответствовало выраженному фиброзу печени.

3. NFS=1,675+0,037×возраст(годы)+0,094×ИМТ(кг/м²)+1,13×нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет (да=1, нет=0)+0,99×ACT/АЛТ-0,013×тромбоциты(10^9 /л)-0,66×альбумин (мг/л).

Для расчета использовался онлайн калькулятор:
<http://www.nafldscore.com/index.php>. При значении индекса < -1,455 признавалось отсутствие значительного фиброза печени. Значение в диапазоне от ≤ -1,455 до ≤ 0,675 означало неопределенный результат. Значение индекса более 0,675 соответствовало наличию значительного фиброза печени.

Для изучения генетических факторов всем пациентам, включенным в исследование, была проведена ПЦР с целью определения PNPLA3 rs738409, а также полиморфизма FGF21 rs383133. Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови проводилось коммерческим набором АмплиПрайм ДНК-сorb-Б (ИнтерЛабСервис, Россия). Анализ мутации p.I148M гена PNPLA3 (rs738409) произведен с помощью ПЦР, ПДРФ-анализа (метод полиморфизма длин рестрикционных фрагментов) ПЦР-продуктов с использованием амплификатора "Терцик" (ДНК-Технология, Россия) и эндонуклеаз рестрикции BstF5 I (СибЭнзим, Россия). Анализ мутации FGF21 rs383133 был выполнен методом ПЦР в режиме реального времени с использованием детектирующего амплификатора ДТ прайм (ДНК-Технология, Россия) и набора мастер-микс QuantiTect SYBR Green PCR Kit (Qiagen, Германия). Для обработки результатов применялась программа 7500 Software (Applied Biosystems, США). Все лабораторные методы диагностики проводились в клинико-диагностической лаборатории ФГАУ НМИЦ ЛРЦ Минздрава России (заведующая лабораторией – Н.Ф. Федосова).

У всех пациентов групп I и II был измерен рост и вес, а также рассчитан ИМТ по формуле: ИМТ=Вес (кг)/ Рост (м)².

Для определения тяжести состояния пациентов с ЦП (группа I) были использованы шкалы Child-Turcotte-Pugh и MELD (Model for End Stage Liver Disease). Согласно классификации по Child-Turcotte-Pugh, выделяются три класса ЦП: A, B, C. Для расчета использовались следующие лабораторные показатели и клинические признаки: билирубин, альбумин, МНО, выраженность асцита, печеночной энцефалопатии. В зависимости от уровня каждого параметра начислялись от 1 до 3 баллов. При сумме баллов 5—6 выставлялся класс A, при сумме 7—9 — класс B, а при сумме в 10—15 баллов класс C.

Шкала MELD определялась по формуле: $MELD = 9,57 \times \ln(\text{уровень креатинина, мг/дл}) + 3,78 \times \ln(\text{уровень общего билирубина, мг/дл}) + 11,2 \times \text{МНО} + 6,43$. Для расчета использовался онлайн калькулятор: <https://medicalc.ru/meld>.

Стадия печеночной энцефалопатии определялась по шкале West Haven на основании клинической картины и стандартизованных психомоторных тестов (тест связи чисел, тест линии). Согласно данной классификации выделяют 5 стадий печеночной энцефалопатии. Латентной печеночной энцефалопатии соответствовало наличие изменений, выявленных с помощью психометрических тестов, при неизмененных интеллектуальном и неврологическом статусах. Для I стадии отмечено наличие сонливости, нарушение ритма сна и бодрствования, снижение внимания, памяти, концентрации, мелкоразмашистый трепет, изменение почерка. При II стадии у пациентов наблюдались летаргия или апатия, дезориентация, неадекватное поведение, астери克斯ис, атаксия. На III стадии дополнительно выявлялись сомноленция, агрессия, повышение рефлексов, глубокая амнезия, спастичность. Самой крайней степени печеночной энцефалопатии соответствовала кома. Пациентов с печеночной комой на момент включения в нашем исследовании представлено не было.

Одним из важных признаков ЦП является ВРВ пищевода и желудка. Выраженность симптомов оценивалась по классификации, разработанной в 1997 году N.Soehendra, K.Binmoeller. Согласно этой классификации ВРВ пищевода подразделяются на 3 степени. Для первой степени отмечено: диаметр вен до 5 мм, вены вытянутые, располагаются только в нижней трети пищевода. Для второй степени — диаметр вен от 5 до 10 мм, вены извитые, распространяются на среднюю треть пищевода, а для третьей степени — диаметр более 10 мм, вены напряженные, тонкостенные, располагаются вплотную друг к другу, на поверхности вен «красные маркеры» (телеангиэкзазии, пятна "красной вишни", гематоцистные пятна). ВРВ желудка также разделяются, согласно этой классификации, на 3 степени. Для первой степени характерны следующие признаки: диаметр вен до 5 мм, вены плохо различимы над слизистой желудка. При второй степени наблюдаются: диаметр вен от 5 до 10 мм, единичное количество венозных расширений полипоидного вида. Для третьей степени

характерно: диаметр вен более 10 мм, они имеют вид обширных конгломератов, узлов полипоидного вида с истончением слизистой.

Результаты гистологического исследования печени были известны у 7 пациентов группы I: по данным предоставленной медицинской документации у 2 пациентов была проведена биопсия печени, 5 пациентов умерли в ходе исследования от основного заболевания, получены результаты аутопсий печени.

2.2. Статистическая обработка данных

Материалы исследования были проанализированы с использованием программы STATISTICA 10 (StatSoft.Inc., 2010). В связи с тем, что совокупности количественных показателей отличались от нормального, данные описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q1-Q3$). Для сравнения количественных данных двух независимых совокупностей использовался U-критерий Манна-Уитни. Рассчитанные значения U-критерия Манна-Уитни сравнивались с критическими при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий. При количестве совокупностей более двух использовался критерий Краскела — Уоллиса. Сравнение качественных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Вначале рассчитывалось ожидаемое количество наблюдений в каждой из ячеек таблицы сопряженности при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи. Для этого перемножались суммы рядов и столбцов (маргинальных итогов) с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений. Затем рассчитывалось значение критерия χ^2 . В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении в любой из ячеек менее 10, использовался критерий χ^2 с поправкой Йейтса, позволяющей уменьшить вероятность ошибки первого типа, то есть обнаружения различий там, где их нет. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек

четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. С целью проецирования полученных значений относительного риска (ОР) на генеральную совокупность нами рассчитывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). Исходя из полученных данных, значимость взаимосвязи исхода и фактора считалась доказанной в случае нахождения ДИ за пределами границы отсутствия эффекта, принимаемой за 1. Статистически значимыми результаты признавались при $p<0,05$.

Глава 3. Результаты собственных исследований и их обсуждение

3.1. Характеристика клинических, лабораторных и инструментальных данных исследований пациентов, включенных в исследование

В группу I (основная группа) было включено 8 мужчин и 22 женщины. Все пациенты соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения. Расовые различия между пациентами отсутствовали, все пациенты принадлежали к европеоидной расе. Медиана возраста больных составила 64,0 (55-68) года. У 26 пациентов наличие ЦП было подтверждено с помощью эластометрии печени. Медиана эластичности печени составила 18,95 (15,1- 25,1) кПа. В таблице 1 показано распределение участников по возрастным группам на момент выявления у них ЦП.

Таблица 1 – Возраст пациентов на момент установления диагноза ЦП

Возраст	Женщины		Мужчины		Всего	
	n	%	n	%	n	%
41-50	3	10	3	10	6	20
51-60	4	13	1	3,5	5	16,5
61-70	12	40	3	10	15	50
71-80	3	10	1	3,5	4	13,5
Всего	22	73	8	27	30	100

Как следует из данных, представленных в таблице 1, наиболее часто ЦП выявлялся в возрастной группе 61-70 лет. Эти данные согласуются с результатами эпидемиологического исследования, проведенного В.Т. Ивашкиным в 2014 году, включившем более 50000 пациентов различных регионов Российской Федерации [22]. Однако у ряда пациентов диагноз был поставлен при развернутой клинической картине с развитием характерных осложнений (наличие асцита, кровотечение из ВРВ пищевода, развитие желтухи), что дает основание полагать о более раннем начале заболевания у данных пациентов. В наиболее раннем возрасте в данной группе ЦП был диагностирован у женщины в 45 лет и мужчины в 47 лет. Примечательно, что у обоих пациентов наблюдался самый высокий ИМТ среди участников исследования: у женщины $55 \text{ кг}/\text{м}^2$, у мужчины $58 \text{ кг}/\text{м}^2$.

Медиана документально подтвержденной длительности ЦП у пациентов группы I по данным анализа первичной медицинской документации и физикального осмотра на момент включения пациента в исследование составила 2 (1-11) года. Следует отметить, что у 4 пациентов с ЦП класса C по Child-Turcotte-Pugh и у 1 пациента с ЦП класса B по Child-Turcotte-Pugh диагноз был выставлен впервые на момент включения пациентов в исследование. Более того, у одной из больных данной группы с ЦП диагноз был выставлен 10 лет назад и на момент осмотра в рамках проведения исследования тяжесть состояния была оценена на уровне класса A по Child-Turcotte-Pugh. Достоверно установить длительность НАЖБП у всех пациентов в группе I не удалось. Тем не менее, у 4 пациентов по данным предоставленной медицинской документации имелись сведения о наличии признаков хронического гепатита неустановленной этиологии ранее; у 2 пациентов впервые было выявлено заболевание печени за 7 лет до постановки диагноза ЦП; у 1 пациента за 3 года до выявления ЦП и у одного пациента за 5 лет.

В таблице 2 представлено распределение пациентов I группы, в зависимости от степени тяжести течения заболевания на момент включения их в исследование по классификации Child- Turcotte- Pugh.

Таблица 2 – Класс ЦП пациентов группы I по классификации Child-Turcotte-Pugh.

Класс	Женщины		Мужчины		Всего	
	n	%	n	%	n	%
A	11	36	4	14	15	50
B	7	23	3	10	10	33
C	4	14	1	3	5	17

Согласно полученным данным, представленным в таблице 2, в I группе ЦП класса А по шкале Child-Turcotte-Pugh. наблюдался у 15 пациентов (женщин - 11 человек; мужчин - 4 человека), что составило 50% от общего числа пациентов группы; класса В у 10 пациентов (женщин – 7 человек; мужчин – 3 человека), что составило 33% от пациентов группы; класса С у 5 человек (женщин – 4 человека, мужчин – 1 человек), что составило 17% от общего числа пациентов группы. Следует отметить, что по данным представленным в таблице 2 общее число женщин, имевших ЦП, было выше, чем мужчин с ЦП. Данный факт, на наш взгляд, представляет определенный интерес, поскольку при ЦП иной этиологии мужской пол является независимым фактором развития и прогрессирования ЦП [8, 25, 27]. Данное обстоятельство может быть объяснено следующим: МС, как нарушение липидного, углеводного, белкового гомеостаза, чаще встречается у женщин [10]. В то же время мужской пол является независимым фактором риска развития сердечнососудистых катастроф, что в последующем приводит их к более высокой смертности в трудоспособном возрасте. Иными словами, значительная часть мужчин попросту не доживают до развития ЦП связанного с НАЖБП, погибая от острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и связанными с этими состояниями осложнениями (декомпенсированная сердечная недостаточность).

Характеризуя распределение функционального класса ЦП по Child-Turcotte-Pugh, следует отметить, что в группе превалировали относительно «компенсированные» стадии ЦП, а именно класса А и В. Данное обстоятельство

на наш взгляд может быть объяснено некоторыми особенностями фиброгенеза у пациентов с ЦП в исходе НАЖБП – формирование фиброза в основном через дистрофический и васкулярный компоненты, а не через некроз, как это обычно происходит у пациентов с ЦП другой этиологии [5, 15].

У всех пациентов группы I были измерены рост и вес, а также рассчитан ИМТ. Медиана веса составила 99,5 (79-130) кг. Медиана ИМТ составила 34 (30-41) кг/м². Таким образом, у 24% пациентов I группы встречалась избыточная масса тела. Ожирение первой степени было выявлено у 8 пациентов (26%), ожирение второй степени встречалось у 3 пациентов (10%). Наиболее часто у пациентов группы I встречалось ожирение 3 степени – 12 пациентов (40%). Распространённость других клинических признаков и симптомов представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Клинические проявления и клинико-лабораторные синдромы пациентов с ЦП

Клинические проявления и клинико-лабораторные синдромы	n	%
1	2	3
Портальная гипертензия	28	93
Печеночно-клеточная недостаточность	23	76
Отечно-асцитический синдром	15	50
Астеновегетативный синдром	21	70
Синдром холестаза	7	23
Печеночная энцефалопатия	22	73
Дискомфорт в области правого подреберья	8	26
Гепатомегалия	18	60
Диспепсический синдром	7	23

Продолжение таблицы 3

1	2	3
Синдром гиперспленизма	13	43
Желтуха	7	23
Цитолитический синдром	12	40
Гепаторенальный синдром	3	10

По данным физикального осмотра и лабораторного обследования наиболее распространенным синдромом была портальная гипертензия (93% от общего числа участников группы), характеризующаяся спленомегалией, у 18 пациентов были выявлены ВРВ пищевода. Синдром печеночно-клеточной недостаточности наблюдался у 23 пациентов (76% от общего числа участников группы). У всех пациентов наблюдалась в той или иной степени выраженности коагулопатия, у 16 пациентов была выявлена гипопротеинемия, у 12 пациентов были выявлены клинические проявления гиперэстрогенемии (преимущественно в виде телеангиоэктазий), и у 6 пациентов наблюдались признаки геморрагического синдрома, такие как повышенная кровоточивость десен и кожные геморragии. Несмотря на довольно высокую распространенность гепатоцеллюлярной недостаточности и портальной гипертензии асцит был выявлен при осмотре только у половины пациентов, что объясняется в целом умеренной выраженностью данных синдромов. По данным психометрических тестов (тест связи чисел и тест линии) и результатам осмотра у 22 пациентов была выявлена персистирующая печеночная энцефалопатия (73% от общего числа участников группы), преимущественно 1 стадии. Астеновегетативный синдром наблюдался у 21 пациента (70% от общего числа участников группы) и выражался общей слабостью, снижением трудоспособности, перепадами настроения и повышенной раздражительностью. Гепатомегалия, установленная с помощью УЗИ печени, встречалась у 18 пациентов (60% от общего числа участников группы). Медиана косого вертикального размера (КВР) правой доли печени составила 169,5 (150-

200) мм. Однако только у 8 человек наблюдался дискомфорт в области правого подреберья. Также у пациентов данной группы наблюдались признаки холестатического синдрома: у 7 человек была выявлена паренхиматозная желтуха и у 3 пациентов отмечался кожный зуд. Кроме того, у 22 участников группы выявлялось повышение γ -ГТП. Следует отметить, что γ -ГТП является высокочувствительным маркером гепатобилиарного поражения печени, однако его повышение может наблюдаться и при других заболеваниях, в частности хроническом панкреатите, наблюдающегося у пациентов в данной группе в 43% случаев [13]. У 12 пациентов наблюдался цитолитический синдром (40% от общего числа участников группы), только у 3 пациентов наблюдалось повышение трансамина выше двух норм. Синдром гиперспленизма был выявлен у 13 участников (43 % от общего числа группы), и преимущественно характеризовался изолированной тромбоцитопенией. Сравнительно реже встречались диспепсические явления (23 % от общего числа участников группы), в основном пациентов беспокоили тошнота и изжога. Таким образом, у пациентов I группы наблюдалось все многообразие симптоматики, характерное для развернутой картины ЦП.

Кроме того, был проведен анализ сопутствующей патологии пациентов группы I. В таблице 4 представлены наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания обсуждаемой группы пациентов.

Таблица 4 – Сопутствующая патология, выявленная у пациентов с ЦП

Заболевание	n	%
1	2	3
Артериальная гипертензия	24	80
Сахарный диабет 2 типа	21	70
Желчекаменная болезнь	16	53
Хронический панкреатит	13	43

Продолжение таблицы 4

1	2	3
Дислипидемия	7	23
Хроническая болезнь почек	10	33
Железодефицитная анемия	12	40
Ишемическая болезнь сердца, в т.ч. инфаркт миокарда (документально подтвержденный выписками из медицинской документации)	9	30
Хроническая ишемия головного мозга	9	30
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	4	13
Функциональная диспепсия	6	20
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	4	13
Варикозная болезнь нижних конечностей	5	16
Хроническая обструктивная болезнь легких	3	10
Хронический аутоиммунный тиреоидит	1	3
Многоузловой эутиреоидный зоб	1	3

Как видно из данных, представленных в таблице 4, наиболее часто у пациентов группы I встречаются заболевания, связанные с МС: артериальная гипертензия и СД 2 типа (80% и 70% от общего числа участников группы соответственно). Второе место по распространенности у пациентов занимали заболевания гепатобилиарной системы, такие как хронический калькулезный холецистит и хронический панкреатит (53% и 43% от общего числа участников группы соответственно). У двух этих групп заболеваний и НАЖБП имеются общие звенья патогенеза. Наибольшее значение имеет инсулинорезистентность, которая приводит к повышению синтеза липидов и их накоплению в печени [47]. Кроме того, при инсулинерезистентности происходит ухудшение опорожнения

желчного пузыря за счет подавляющего действия инсулина на моторику органа, а также активации симпатической нервной системы вследствие гипергликемии [85]. Несмотря на высокую частоту встречаемости артериальной гипертензии и СД 2 типа дислипидемия была выявлена только у 23% пациентов данной группы, что вероятно обусловлено снижением синтетической функции печени на стадии развернутой клинической картины ЦП. Следует отметить, что по данным литературы темпы прогрессирования фиброза увеличиваются при «присоединении» СД 2 типа и артериальной гипертензии [80, 196]. Кроме того есть сведения, что СД 2 типа и артериальная гипертензия являются независимыми факторами развития ЦП у пациентов с НАЖБП [95].

По данным гистологического исследования печени, полученных в результате 2 биопсий печени и 5 аутопсий, у 4 пациентов наблюдался смешанный характер узлов-регенераторов, у 3 пациентов микронодулярный ЦП. Лимфогистиоцитарная воспалительная инфильтрация была выявлена у 2 пациентов, лимфоплазмоцитарная инфильтрация у 2 пациентов, лимфоцитарная у 3 пациентов. У всех умерших в ходе исследования пациентов по результатам гистологического исследования были обнаружены явления внеклеточного и внутриклеточного холестаза. Данные литературы и наши собственные наблюдения позволяют рассматривать сопутствующий холестаз, как глубокое нарушение печеночно-клеточной функции, утяжеляющий прогноз и клиническое течение ЦП у больных с НАЖБП [26, 113]. Именно в этой группе пациентов выявлялись ярко все синдромы, характерные для ЦП – сочетание печеночно-клеточной недостаточности и портальной гипертензии (коагулопатия, энцефалопатия, асцит).

Помимо перечисленных морфологических особенностей у пациентов наблюдались различные дистрофические изменения в печени: зернистая дистрофия гепатоцитов у 2 пациентов, белковая дистрофия печени у 2 пациентов, баллонная дистрофия у 1 пациента, мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов у 1 пациента, крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов у 1 пациента, мелко- и крупнокапельная жировая дистрофия печени у 1 пациента и

гидропическая дистрофия гепатоцитов наблюдалась у 1 пациента. Кроме того, у 1 пациента были обнаружены тельца Маллори-Денка. Таким образом, согласно полученным результатам гистологического исследования печени, у пациентов наблюдался смешанный и микронодулярный ЦП, что вполне согласуется с литературными данными [3]. Однако характер воспалительной реакции и дистрофических изменений не позволил выявить значимых особенностей ЦП, поскольку полученные результаты достаточно разнообразны. Тем не менее, к морфологическим особенностям ЦП у пациентов I группы можно отнести сравнительно невысокий гистологический индекс воспаления на фоне превалирования различных видов дистрофии, преимущественно жировой. Таким образом, полученные результаты макро- и микроскопического исследования у пациентов ЦП в исходе НАЖБП не позволяют нам строго определить морфологическую «специфичность» ЦП – макронодулярный, микронодулярный, смешанный. Все это может свидетельствовать о наличии неких универсальных механизмах циррозогенеза вне зависимости от фактора (факторов), вызывающих развитие ЦП. В таблице 5 представлены морфологические особенности ЦП в исходе НАЖБП.

Таблица 5 – Морфологические особенности ЦП

Морфологический параметр	Число пациентов
1	2
ИГА (0-6 баллов) <ul style="list-style-type: none"> • некрозы (1балл) • клеточная инфильтрация (1 балл) • активация звездчатых клеток (4 балла) 	4
ИГА (6-12 баллов) <ul style="list-style-type: none"> • некрозы (3 балла) • клеточная инфильтрация (3 балла) • активация звездчатых клеток (6 баллов) 	2

Продолжение таблицы 5

1	2
ИГА (12-18 баллов)	2
• некрозы (3 балла)	
• клеточная инфильтрация (5 баллов)	
• активация звездчатых клеток (10 баллов)	
Дистрофия	7
• белковая	2
• зернистая	2
• баллонная	1
• гидропическая	1
• жировая	3

Как видно из данных представленных в таблице 5, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что основным компонентом гистологической активности у пациентов группы I была выраженная активация звездчатых клеток, в то время как некротическая и инфильтративная составляющие были представлены менее выражено.

В группу II были включены 46 пациентов (34 женщины и 12 мужчин). Медиана возраста участников составляет 58,5 (51-65) лет. Все пациенты соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения. Также как и пациенты группы I участники принадлежали к европеоидной расе. Как было отмечено выше, эластометрия печени была проведена всем пациентам группы II. Медиана эластичности печени составила 7,8 (5,8-9,1) кПа. Согласно полученным данным, у 10 участников группы фиброз печени отсутствовал (22% от общего числа участников группы), у 8 участников был выявлен фиброз печени на стадии F1 (17% от общего числа участников группы), у 17 участников был выявлен фиброз печени на стадии F2 (37% от общего числа участников группы), у 11 участников F3 (24% от общего числа участников группы). В таблице 6

представлены средние сроки с момента установления диагноза НАЖБП и степень фиброза печени у пациентов группы II.

Таблица 6 – Средние сроки с момента установления диагноза НАЖБП и степень фиброза печени у пациентов группы II

Степень фиброза	Средние сроки установленного диагноза НАЖБП по данным медицинской документации (лет)
F0 (n=10)	3,2 (2,36-4,04)
F1 (n=8)	3,1 (2,35-3,85)
F2 (n=17)	6,8 (5,6-7,9) *
F3 (n=10)	8,9 (7,6-10,2) *

* p<0,05 при сравнении подгрупп пациентов F2 и F3 с подгруппами F0 и F1 соответственно.

Как следует из данных, представленных в таблице 6, значительную роль в развитии ЦП (темпов прогрессирования фиброза) играет временной фактор – длительность заболевания НАЖБП была достоверно выше у пациентов с F2 и F3 степенями фиброза по сравнению с пациентами с F0 и F1 степенями фиброза.

На рисунке 1 представлена сравнительная характеристика клинической картины пациентов группы I и группы II.



Рисунок 1 – Сравнительная характеристика пациентов групп I и II

Как видно из данных, представленных на рисунке 1, у пациентов с НАЖБП на нецирротической стадии (группа II) наблюдалась более скучная симптоматика в отличие от пациентов с ЦП (группа I). Ведущим симптомом у пациентов данной группы была гепатомегалия по данным УЗИ печени (67% от общего числа группы), преимущественно протекающая бессимптомно. Медиана КВР правой доли печени составила 170 (158,5 – 187) мм. У 14 пациентов наблюдался астеновегетативный синдром, который характеризовался наличием общей слабости и снижением работоспособности (30% от общего числа группы). У 13 пациентов отмечались диспепсические явления (28% от общего числа группы), в частности эпизодическое возникновение изжоги, тяжести в эпигастральной области, послабление стула. Кроме того, по данным лабораторного обследования у 15 пациентов данной группы также как и пациентов с ЦП наблюдалось

изолированное повышение γ -ГТП (32% от общего числа группы). У 12 пациентов встречался цитолитический синдром минимальной степени активности по уровню трансаминаз (26% от общего числа группы). Суммируя изложенное, следует отметить, что выявленные нами различия в клинической картине заболевания у пациентов групп I и II, по сути, определяются стадией заболевания – наличием клинико-инструментальных признаков ЦП у пациентов группы I. Обращает на себя внимание, что у пациентов группы с ЦП в отличие от пациентов с НАЖБП на нецирротической стадии были выявлены клинические и лабораторные признаки синдрома холестаза, а также значительно более высокая частота выявления повышенного уровня γ -ГТП (в группе I – 73% пациентов, в группе II – 32% пациентов). Мы не анализировали в дальнейшем темпы прогрессирования фиброза у пациентов группы II и повышенного уровня γ -ГТП, но есть все основания полагать (и это согласуется с немногочисленными данными зарубежной литературы), что наличие как синдрома холестаза, так и изолированного повышения γ -ГТП на нецирротической стадии НАЖБП является независимыми факторами прогрессирования заболевания до ЦП [26, 113, 188].

Оценивая распространённость ожирения среди пациентов групп II, следует отметить, что в данной группе пациентов наиболее часто встречалась избыточная масса тела (44%), в то время как среди пациентов группы I ожирение 3 степени (40%). Полученные результаты согласуются и с литературными данными [204]. Медиана веса пациентов группы II составила 92 (75-113) кг, а ИМТ 31,7 (28-39) кг/м². Наиболее часто встречалось ожирение 2 степени (23%), ожирение 3 степени было выявлено у 17% участников, а ожирение 1 степени у 16%.

С целью оценки ожирения, как возможного фактора прогрессирования НАЖБП и развития ЦП, был проведен статистический анализ с использованием таблиц сопряжённости. При сравнении пациентов групп I и II отдельно по каждой степени ожирения статистически значимой связи получено не было. При анализе связи между ожирением первой степени и наличием ЦП были получены следующие статистические данные: ОР=1,610; 95% ДИ: 0,916-2,831; $\chi^2=1,427570$; $p=0,23216$. При анализе связи между ожирением второй степени и наличием ЦП

было получено: ОР-0,452; 95% ДИ: 0,158-1,292; $p=0,13923$. При оценке связи между ожирением третьей степени и наличием ЦП результаты были такими: ОР-1,867; 95% ДИ: 1,107- 3,147; $\chi^2=3,692$; $p= 0,055$.

Однако при последующем анализе всех пациентов (участники с избыточной массой тела, ожирением 1, 2, 3 степени) было выявлено, что существует статистически достоверная ассоциация между ожирением и наличием ЦП (рисунок 2).

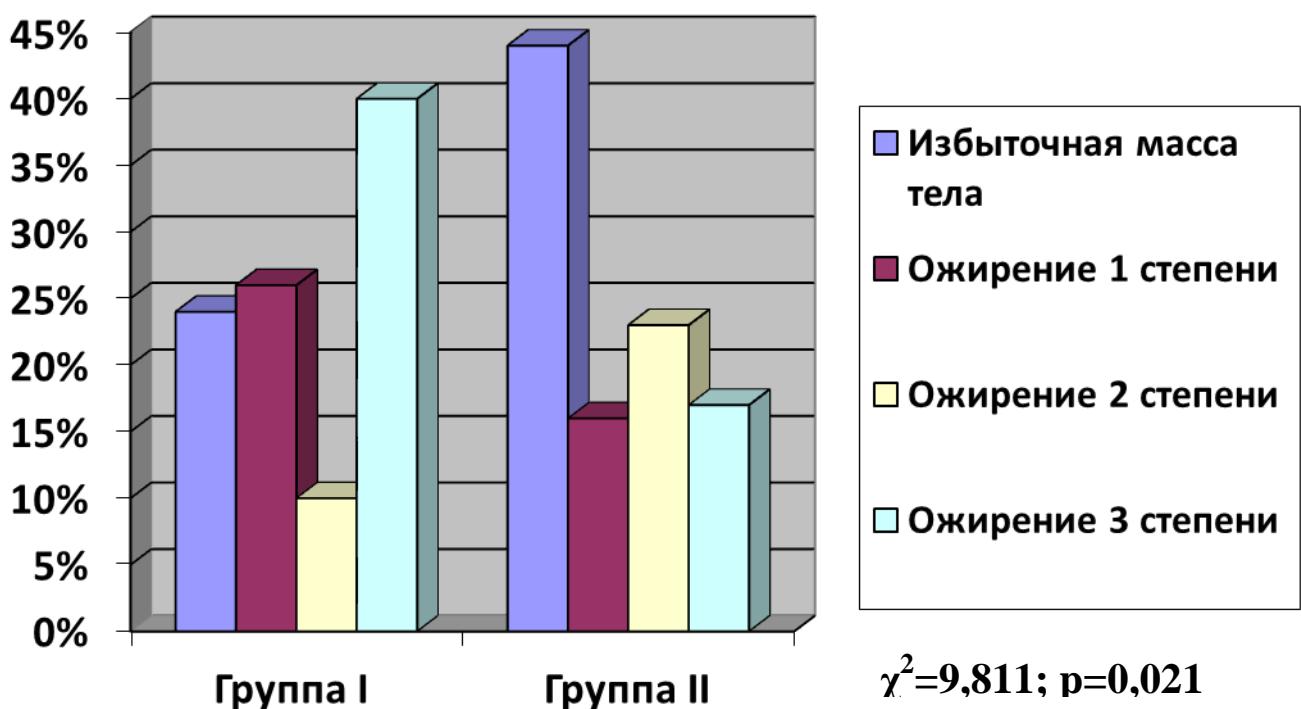


Рисунок 2 – Ассоциация ожирения и ЦП

Более того, при условном разделении пациентов с НАЖБП (группы I и II) на 5 групп в зависимости от стадии фиброза с использованием сводной таблицы сопряженности, включающей пациентов со всеми степенями ожирения, была получена статистически достоверная связь между ожирением и стадиями фиброза ($\chi^2= 23,32064$; $p= 0,025$). В таблице 7 представлено количество пациентов с НАЖБП с различным уровнем выраженности избытка массы тела в зависимости от стадии фиброза печени.

Таблица 7 – Выраженность ожирения в зависимости от стадии фиброза

Стадия фиброза Степень ожирения	F0 (n)	F1 (n)	F2 (n)	F3 (n)	F4 (n)	p
Избыток массы тела (ИМТ 25-30 кг/м ²)	7	5	6	2	6	0,028*
Степень 1	2	0	3	2	7	0,573
Степень 2	1	3	5	2	2	0,210
Степень 3	0	0	3	5	11	0,013*

* различия статистически значимые ($p<0,05$)

Как следует из данных, представленных в таблице 7, статистически значимые различия также были выявлены между наличием избыточной массы тела и степенями ожирения и выраженностью фиброза. Таким образом, высокая степень ожирения (ИМТ более 40 кг/м²) является независимым фактором риска прогрессирования НАЖБП и развития ЦП ($p=0,013$), что подтверждается данными нескольких исследований [36, 67]. Вероятно, ожирение играет решающую роль в переходе стеатоза печени в НАСГ. Гепатоциты у пациентов с ожирением накапливают избыточное количество липидов, полученных в результате липолиза жировой ткани, липогенеза *de novo*, а также из пищи. Последующие липотоксичность и глюкотоксичность в печени характеризуется накоплением токсических метаболитов, что приводит к активации клеточной дисфункции, липоапоптозу и воспалению. Кроме того, повреждению печени способствует нарушение высвобождения адипокинов с преобладанием стеатогенных, фиброгенных и провоспалительных сигналов, связанных с цитокинами, продуцируемыми иммунными клетками, проникающими в жировую ткань [160].

Для выявления возможных различий между пациентами с ЦП (группа I) и пациентами с НАЖБП на нецирротической стадии (группа II) был проведен

сравнительный анализ основных лабораторных показателей пациентов с использованием критерия Манна-Уитни. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительная характеристика пациентов групп I и II по основным лабораторным показателям

Показатель	ЦП (n=30) Me (IQR)	НАЖБП (n=46) Me (IQR)	p
Возраст (лет)	64 (55- 68)	58,5 (51- 65)	0,052
Общий белок (г/л)	65,6 (57- 76)	73 г/л (70- 76)	0,034*
Альбумин (г/л)	35,3 (25- 40)	45,5 г/л (42- 49)	< 0,01*
СКФ по CKD-EPI (мл/мин/1,73м ²)	65,5 (49-75)	67 (60-79)	0,357
Билирубин общий (мкмоль/л)	23,2 (18,1- 44)	11 (9- 14,8)	< 0,01*
Билирубин прямой (мкмоль/л)	8,8 (5- 16)	3 (2- 3,9)	< 0,01*
АЛТ (ЕД/л)	24,3 (20- 33,8)	23 (19- 33)	0,593
АСТ (ЕД/л)	35 (23 -45,3)	22 (19 -29)	< 0,01*
γ-ГТП (ЕД/л)	45 (29,7- 145)	28 (22- 44)	< 0,01*
ЩФ (ЕД/л)	185,6 (134- 273)	155 (127- 203)	0,076
Глюкоза (ммоль/л)	6,8 (5,2- 7,3)	7,7 (6,3- 9,3)	< 0,01*
Холестерин (мкмоль/л)	4,8 (4- 6,3)	5 (4,4- 5,9)	0,536
ТГ (мкмоль/л)	1,3 (0,67- 1,76)	1,56 (1,23- 2,54)	< 0,01*
ЛПВП (ммоль/л)	1,05 (1-1,2)	1,3 (1,01- 1,6)	0,01
Протромбин по Квику (%)	67 (50- 79)	107 (97- 120,1)	< 0,01*
МНО	1,32 (1,19- 1,43)	0,98 (0,93- 1,010)	< 0,01*

* различия статистически значимые (p<0,05)

Как видно из данных, представленных в таблице 8, статистически значимые различия были выявлены между пациентами групп I и II в значениях лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени. У пациентов с ЦП (группа I) в отличие от пациентов с НАЖБП на нецирротической стадии (группа II) наблюдалась гипоальбуминемия и коагулопатия из-за снижения синтетической функции печени. Также у пациентов группы I наблюдалось статистически значимое повышение общего и прямого билирубина, а также γ -ГТП, что вероятно связано с наличием внутридолькового гепатоцеллюлярного холестаза (рисунки 3,4). Кроме того, у пациентов с ЦП выявлялось более высокое значение АСТ (рисунок 5). Несмотря на то, что для НАЖБП более характерно повышение АЛТ, в ряде источников сообщается, что у пациентов с НАЖБП при прогрессировании заболевания и фиброгенезе уровень АСТ может преобладать над уровнем АЛТ [14, 75]. Также обращает на себя внимание, что у пациентов данной категории наблюдается более низкий уровень ТГ, несмотря на то, что в группе пациентов с НАЖБП на нецирротической стадии большинство больных принимали препараты класса статинов: 22 пациента принимали Розувастатин, 8 пациентов Аторвастатин, 1 пациент Симвастатин. Также у пациентов группы I наблюдалась достоверно более низкие значения ЛПВП, в то время как уровень холестерина у пациентов группы I и II статистически не различался. Как известно, у пациентов с ЦП ухудшается синтетическая функция печени, в том числе и липогенез, что и объясняет полученные результаты. Более того, существует мнение, что снижение ТГ у пациентов с ЦП может отражать раннее проявление синтетической недостаточности печени. Так, Siddiqui M.S. et al. провели исследование, в котором было показано, что у пациентов с ЦП наблюдалось уменьшение уровня ТГ при нормальных значениях альбумина и билирубина [190]. С другой стороны, результаты исследования, проведенного Chrostek L. et al. продемонстрировали, что ЛПВП являются более чувствительным маркером тяжести поражения печени при НАЖБП в отличие от ТГ[201]

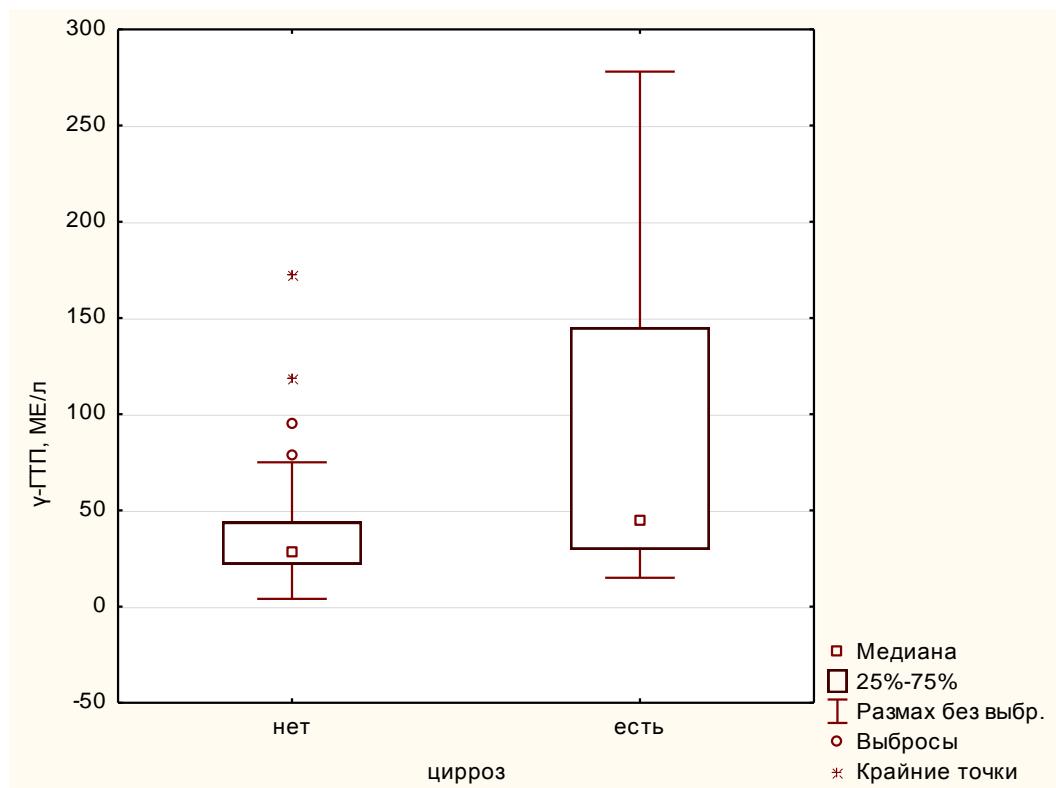


Рисунок 3 – Уровень γ-ГТП у пациентов групп I и II

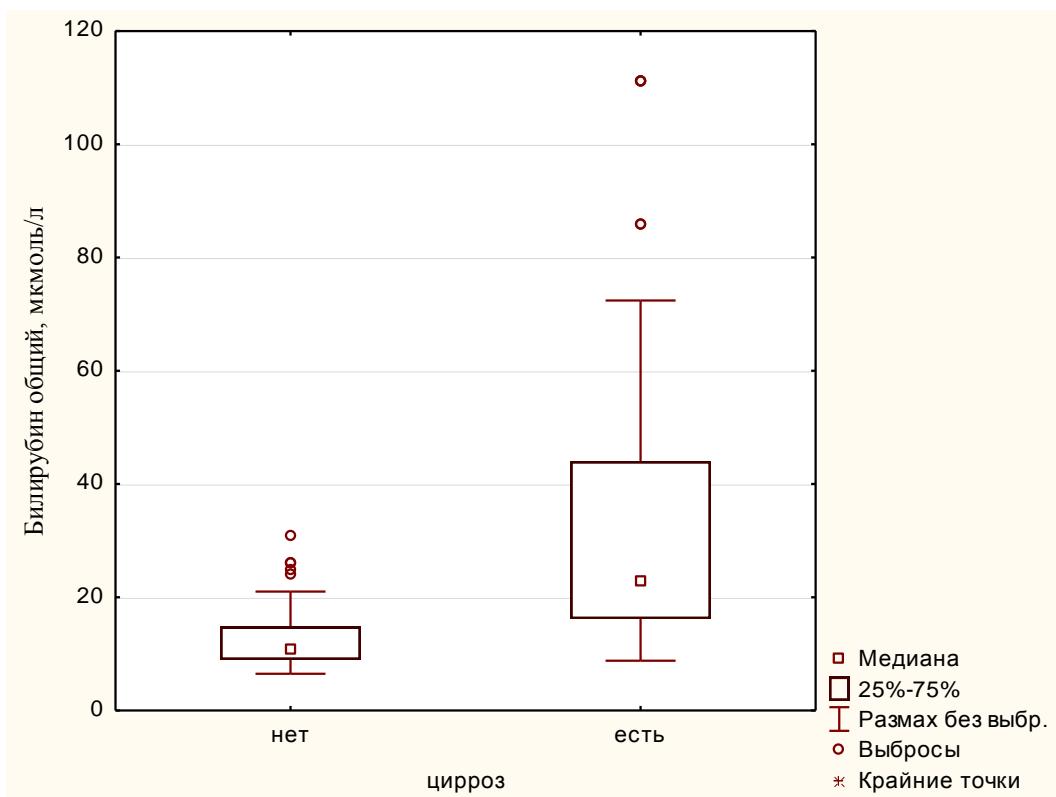


Рисунок 4 – Уровень общего билирубина у пациентов групп I и II

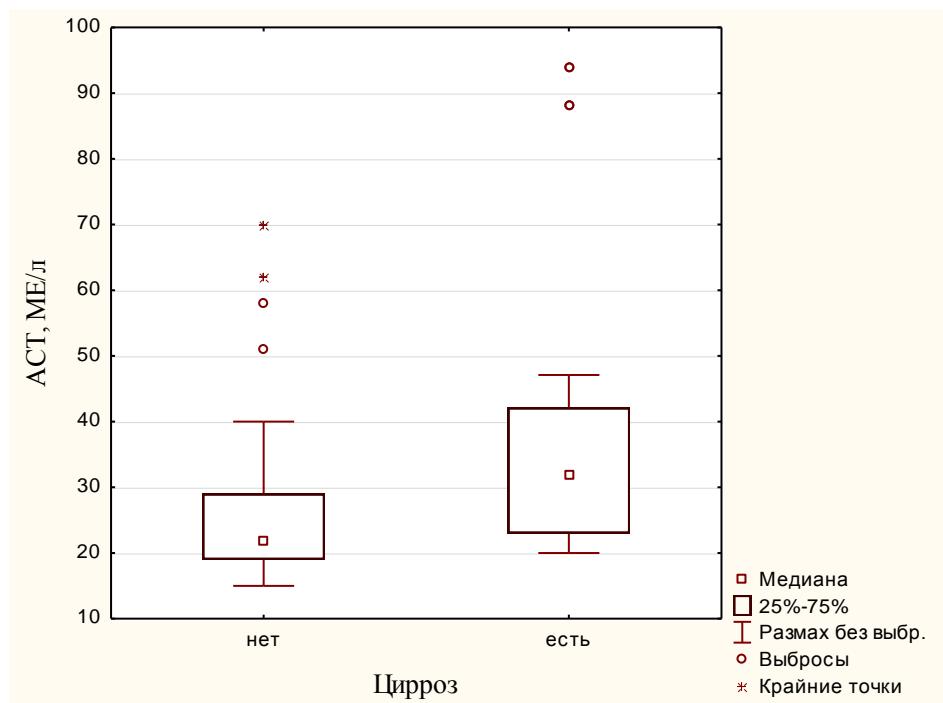


Рисунок 5 – Уровень АСТ у пациентов групп I и II

Кроме того, был проведен сравнительный анализ сопутствующей патологии у пациентов с ЦП (группа I) и пациентов с НАЖБП на нецирротической стадии (группа II). С этой целью были использованы таблицы сопряженности, с последующим вычислением соответствующих критериев корреляции. В таблице 9 показаны результаты статистического анализа сопутствующей патологии у пациентов группы I и у пациентов группы II.

Таблица 9 – Сравнительная характеристика сопутствующей патологии у пациентов группы I и группы II

Заболевание	ЦП (n=30)	НАЖБП (n=46)	p
1	2	3	4
Артериальная гипертензия	24 чел./80%	38 чел./82%	0,775
Сахарный диабет 2 типа	21 чел./70%	35 чел./76%	0,747
Желчекаменная болезнь	16 чел./53%	14 чел./30%	0,0459*

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4
Хронический панкреатит	12 чел./40%	25 чел./54%	0,221
Дислипидемия	7 чел./23%	36 чел./58%	0,00033*
Хроническая болезнь почек	10 чел./33%	10 чел./21%	0,261
Железодефицитная анемия	12 чел./40%	1 чел./2%	0,0001*
Ишемическая болезнь сердца, в т.ч. инфаркт миокарда	9 чел./30%	10 чел./21%	0,827
Хроническая ишемия головного мозга	9 чел./30%	12 чел./26%	0,912
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	4 чел./13%	7 чел./15%	1,00
Функциональная диспепсия	6 чел./ 20%	5 чел./10%	0,439
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	4 чел./13%	8 чел./17%	0,754
Варикозная болезнь нижних конечностей	5 чел./16%	8 чел./17%	0,818
Хроническая обструктивная болезнь легких	4 чел./13%	1 чел./2%	0,075
Хронический аутоиммунный тиреоидит	1 чел./3%	9 чел./19%	0,078
Многоузловой эутиреоидный зоб	1 чел./3%	6 чел./13%	0,233

* различия статистически значимые ($p<0,05$)

Как видно из данных, представленных в таблице 9, при анализе сопутствующей патологии у пациентов данной группы наблюдались схожие черты. Так, наиболее часто у них встречаются артериальная гипертензия и СД 2 типа. Кроме того, у пациентов наблюдались также заболевания гепатобилиарной системы, такие как хронический панкреатит и желчекаменная болезнь (ЖКБ). Более того, ЖКБ встречается реже в группе пациентов с НАЖБП на нецирротической стадии (группа II), чем у пациентов с ЦП (группа I). Эта разница была статистически достоверной. Действительно, в ряде исследований было

продемонстрировано, что у пациентов с более выраженным фиброзом чаще наблюдается ЖКБ [17, 85]. Это вероятно обусловлено как гипотонией желчного пузыря, возникающей на фоне инсулинерезистентности, так и изменением состава желчи, в частности, вследствие гиперспленизма, приводящего к повышению секреции непрямого билирубина и образованию пигментных камней в желчном пузыре.

Кроме того, статистически значимое различие было выявлено в распространённости дислипидемии у пациентов группы I и пациентов группы II. Данный факт объясняется тем, что у пациентов с ЦП ухудшается синтетическая функция печени, в частности синтез липидов, что согласуется с результатами сравнительного анализа показателей липидного спектра (таблица 9).

Также, как показал сравнительный анализ, у пациентов с ЦП (группа I) в сравнении с пациентами с НАЖБП на нецирротической стадии (группа II) отмечалась более высокая распространённость железодефицитной анемии, что, вероятно, обусловлено наличием геморрагических осложнений у лиц с ЦП в прошлом, в частности у 3 пациентов в анамнезе наблюдались эпизоды кровотечений из ВРВ пищевода.

Следует отметить, несмотря на то, что СД 2 типа и артериальная гипертензия в обеих группах имеют схожую частоту встречаемости, ХБП у пациентов с ЦП встречается чаще, чем у пациентов с НАЖБП на нецирротической стадии, что, вероятно, обусловлено активацией ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и аденоzinмонофосфат-активированной протеинкиназы (АМФК), а также ухудшению антиоксидантной защиты. Все это приводит к нарушению липогенеза, воспалительному ответу, и, как следствие, повреждению почек [129]. Тем не менее, данное различие было статистически незначимым. Помимо вышеперечисленных заболеваний, у пациентов групп I и II были выявлены заболевания щитовидной железы, такие как хронический аутоиммунный тиреоидит в виде гипотиреоза и многоузловой эутиреоидный зоб. Важно отметить, что частота встречаемости гипотиреоза в общей популяции ниже и составляет 3,7%, что согласуется с литературными данными [1]. На

сегодняшний день биологические механизмы, ответственные за развитие НАЖБП у лиц с гипотиреозом, до конца не изучены. Предполагается, что снижение уровня гормонов щитовидной железы может еще больше усугубить дислипидемию и привести к прогрессированию стеатоза печени. Кроме того, тиреотропный гормон оказывает прямое стеатогенное действие на гепатоциты за счет активации стеролсвязывающего регуляторного элемента фактора транскрипции 1 (SREBP-1c) в печени и последующего снижения АМФК, тем самым увеличивая экспрессию генов, и в конечном итоге способствуя усилению стеатогенеза [124]. Но самым интересным, на наш взгляд, была практически одинаковая встречаемость СД 2 типа и артериальной гипертензии в группах пациентов I и II. С одной стороны существует множество работ различных по дизайну и методологии, которые демонстрируют, что СД 2 типа и артериальная гипертензия являются факторами прогрессирования НАЖБП [67, 75, 80, 95, 196]. С другой стороны существуют данные мета-анализа, которые свидетельствуют о том, что ключевыми и значимыми событиями в развитии ЦП у пациентов с НАЖБП являются наличие воспаления в печени и длительность самого заболевания [79]. Данное положение фактически подтверждают и наши результаты. Можно предположить, что на темпы прогрессирования и тяжесть течения заболевания влияет не только сам факт наличия СД 2 типа и артериальной гипертензии, но и степень компенсации углеводного обмена, и контроль артериального давления в пределах целевых значений. Однако данные параметры не оценивались нами при проведении настоящего исследования.

Дополнительно для каждого пациента групп I и II были вычислены неинвазивные индексы оценки фиброза: APRI, NFS, FIB4. В таблице 10 представлены результаты сравнительного анализа полученных данных у пациентов групп I и II.

Таблица 10 – Сравнительный анализ полученных результатов расчёта индексов APRI, NFS, FIB4 пациентов групп I и II.

Показатель	ЦП (n=30) Me (IQR)	НАЖБП без ЦП (n=46) Me (IQR)	p
APRI	0,724 (0,42-1,83)	0,306 (0,229-0,372)	< 0,01
NFS	2,98 (1,25-3,99)	0,186 (- 1,39-0,82)	< 0,01
FIB4	2,77 (2,21-5,82)	1,35 (0,73-1,43)	< 0,01

* различия статистически значимые ($p<0,05$)

Как видно из данных, представленных в таблице 10, при сравнении полученных результатов тестов у пациентов с НАЖБП на нецирротической стадии (группа II) и ЦП (группа I) наблюдались статистически значимые различия. Для более детального изучения эффективности данных методов для выявления значимого фиброза печени (F3-F4) пациенты групп I и II были разделены на 2 подгруппы. Одна подгруппа была представлена больными, у которых фиброз печени отсутствовал по данным эластометрии или был выявлен фиброз 1 и 2 степени (F0-F2). В другую подгруппу вошли пациенты с фиброзом 3 степени и ЦП (F3-F4).

В подгруппе с более выраженным фиброзом (F3-F4) у 18 пациентов (49%) результат расчета индекса APRI был положительный ($APRI>0,7$), у 4 пациентов (11%) результат был неопределенным ($0,7>APRI>0,5$), у 15 пациентов (40%) был получен отрицательный результат ($APRI<0,5$). У 32 пациентов подгруппы с менее выраженным фиброзом (91%) поздние стадии заболевания (F3 – F4) с помощью APRI были исключены, у 3 пациентов (9%) был получен неопределенный результат.

Индекс FIB4 был положительным ($FIB4>2,67$) у 13 пациентов (35%) подгруппы со значимым фиброзом печени (F3-F4), неопределенным ($1,45>FIB4>2,67$) у 13 пациентов (51%) и отрицательным ($FIB4<1,45$) у 3

пациентов данной подгруппы (14%). В подгруппе пациентов без фиброза и фиброзом 1 и 2 степенями отрицательный результат был получен у 19 человек (54%), а неопределенный у 11 человек (46%). Положительный результат индекса FIB4 у данной категории больных не встречался.

У 27 пациентов (73%) со значимым фиброзом печени (F3-F4) результат расчета индекса NFS был положительным ($NFS > 0,675$), у 9 пациентов (24%) результат был неопределенным ($-1,455 < NFS < 0,675$), а отрицательный результат был получен у 1 участника данной подгруппы (3%). В подгруппе с менее выраженными изменениями в печени (F0-F2) у 12 пациентов (32%) результат был отрицательным, у 18 пациентов (51%) неопределенным и у 6 пациентов (17%) положительным.

Наши результаты несколько отличаются от данных представленных в мировой литературе [55, 207]. Так, для NFS значение AUROC, отрицательная и положительная прогностическая ценность при обнаружении выраженного фиброза в исходе НАСГ находятся на уровне 0,84, 93 % и 90 % соответственно [207]. В то время как в нашем исследовании положительная прогностическая ценность индекса составляет 73%, а отрицательная прогностическая ценность 32%. Для FIB4, как сообщается в ряде исследований, отрицательная и положительная прогностическая ценность были на уровне 90% и 80% соответственно [55]. Однако в нашем исследовании данный метод позволил выявить наличие значимого фиброза только у 35% участников с поздними стадиями заболевания (F3-F4) и исключить его у 54% пациентов, у которых были менее выраженные изменения печени (F0-F2). Касательно APRI, положительная прогностическая ценность по данным литературы составляет 31–62%, что сравнимо с результатом полученным нами (49%), а отрицательная прогностическая ценность в других работах была на уровне 84–95%. В нашем исследовании этот показатель составил 90% [37].

Исходя из полученных нами данных, несмотря на сравнительно большое количество пациентов с неопределенным результатом в подгруппе пациентов с менее значимым фиброзом печени и низкий уровень отрицательной

прогностической ценности, NFS является наиболее предпочтительным методом для неинвазивной оценки наличия значимого фиброза печени в связи с более высоким уровнем положительной прогностической ценности.

Для иллюстрации изложенного выше анализа данных обследований пациентов I и II групп, а также интерпретации выявленных при этом закономерностей приводим следующие клинические примеры.

Клинический пример №1

Пациент Д., 45 лет, история болезни № МК20413/17.

Проходил стационарное лечение в ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ с 06.09.2017 г по 15.09.2017 г. Поступил с жалобами на одышку, отеки нижних конечностей, изредка изжогу, слабость. Согласно медицинской документации из анамнеза известно:

- Длительно страдает ожирением (точно сказать не может, однако отмечает период более 15 лет). В мае 2016 года возник эпизод желудочно-кишечного кровотечения из ВРВ пищевода. В это же время, в мае 2016 года, в МКНЦ выставлен диагноз «Цирроз печени в исходе НАЖБП», проведено эндоскопическое лигирование вен пищевода. Вышеописанные жалобы до текущей госпитализации беспокоили в течение месяца. В ходе проведенного обследования выставлен диагноз «Цирроз печени в исходе НАЖБП класс В по Child-Turcotte-Pugh (8 баллов). MELD 11 баллов. Портальная гипертензия: ВРВ пищевода 3 ст. по N. Soehendra, K. Binmoeller. Кровотечение из ВРВ пищевода (2016). Эндолигирование вен пищевода (2016). Расширение воротной и селезеночной вен, спленомегалия. Синдром гиперспленизма: тромбоцитопения умеренной степени. Железодефицитная анемия легкой степени. Экзогенно-конституциональное ожирение 3 ст. Гипертоническая болезнь 2 ст. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Лимфостаз правой нижней конечности». В отделение была проведена коррекция дефицита железа, гепатопротекторная и гастропротекторная терапия. Выписан с улучшением. Рекомендован прием

раствора Лактулозы по 10 мл 3 раза в день, Урсодезоксихолевой кислоты по 500 мг 3 раза в день, Метформина 500 мг на ночь.

На момент визита включения в исследование настоящей работы предъявляет жалобы на общую слабость, периодически бессоницу. По данным физикального осмотра отмечается увеличение объема живота за счет чрезмерно развитой подкожно-жировой клетчатки, наличие телеангиоэктазий, печень и селезенка не пальпируется. Рост 178 см, вес 130 кг, ИМТ 41 кг/м², признаки печеночной энцефалопатии I стадии. Тест связи чисел выполнен за 68 сек. Злоупотребление алкоголем отрицает. Результаты вопросника AUDIT 2 балла, CAGE 0 баллов, индекс ANI -4,73.

Предоставлены результаты лабораторного и инструментального обследования (выписка из ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ от 15.09.2017):

- 1) биохимическое исследование крови: АСТ – 88,1 ЕД/л, АЛТ – 63 ЕД/л, γ-ГТП – 145 ЕД/л, ЩФ – 130,4 ЕД/л, общий холестерин – 4,97 ммоль/л, альбумин – 31,3 г/л, общий билирубин – 9,5 мкмоль/л, прямой билирубин – 2,1 мкмоль/л, глюкоза – 5,21 ммоль/л, креатинин – 103 мкмоль/л, расчет СКФ по CKD-EPI – 75 мл/мин/1,73м², натрий – 139 ммоль/л, железо – 6,2 мкмоль/л;
- 2) серологическое исследование: HBsAg – отрицательно, antiHCV – отрицательно;
- 3) клиническое исследование крови: тромбоциты – $87 \times 10^3/\text{мкл}$, лейкоциты – $3,25 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,05 \times 10^6/\text{мкл}$, средний объем эритроцита – 84,1 фл., гемоглобин – 103 г/л;
- 4) коагулограмма – протромбин по Квику – 63,3%, МНО – 1,38;
- 5) УЗИ органов брюшной полости: Размеры печени увеличены, (левая доля толщина – 82 мм, правая доля КВР – 201 мм), контуры неровные, звукопроводимость снижена, эхогенность повышенна, структура неоднородная диффузно, воротная вена расширена до 16 мм, сосудистый рисунок обеднен. Размеры селезенки увеличены до 147×72 мм, контуры четкие, ровные, структура однородная, эхогенность не изменена, селезеночная вена расширена 15 мм;
- 6) ЭГДС: ВРВ пищевода 3 степени (в средней и нижней трети определяются ВРВ синюшного цвета, местами более 1,0 см с красными пятнами).

Дополнительно нами было проведено дообследование: 1) результаты лабораторного исследования крови: AMA - <1:40, ANA - <1:40, ANCA - <1:40, SMA - <1:40, церулоплазмин – 45 мг/дл, ферритин - 37 мкг/л, железо – 12 мкмоль/л; 2) фибросканирование печени – 22,3 кПа (F4 по METAVIR); 3) ПЦР-диагностика: PNPLA3 генотип GG, полиморфизм гена FGF21 rs838133 не выявлен. По результатам лабораторного обследования были вычислены индексы фиброза печени: NFS= 3,181, APRI=2,978, FIB4= 5,74.

Данный клинический пример демонстрирует развитие ЦП у пациента с длительно существующим ожирением, где в качестве основного фактора развития ЦП фигурирует НАЖБП. При этом пациенту дополнительно было проведено генетическое исследование полиморфизма гена PNPLA3, которое выявило циррозогенный аллель G.

Клинический пример №2

Пациент Н., 42 лет, история болезни № 44843.

Проходил стационарное лечение в эндокринологическом отделении ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ с 19.10.2018 г. по 26.10.2018 г. с диагнозом «Сахарный диабет тип 2, инсулинопотребный. Целевой уровень гликированного гемоглобина <7,0%». На момент госпитализации предъявлял жалобы на общую слабость, периодическое ощущение дискомфорта в области правого подреберья. Со слов пациента и по данным предоставленной медицинской документации:

- Впервые было выявлено повышение трансаминаз в 2005 году. Вирусный генез гепатита был исключен, алкоголем не злоупотребляет, контакт с другими гепатотоксичными веществами отрицает. Был поставлен диагноз неалкогольного стеатогепатита. Получал гепатопротекторную терапию в виде Урсодезоксихолевой кислоты. В этот же период был диагностирован СД 2 типа. Неоднократно проходил стационарное лечение в плановом порядке в эндокринологическом отделении ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова с целью проведения коррекции гипогликемической терапии и обследования. В 2015 году назначена инсулинотерапия. В настоящее время получает: Дапаглифлозин 10 мг утром,

комбинацию Метформина 1000 мг и Ситаглиптина 50 мг утром и вечером, Инсулин гларгин 32 ЕД вечером, Розувастатин 10 мг.

Сопутствующая патология: Дислипидемия. Атеросклероз артерий обеих нижних конечностей без гемодинамически значимых препятствий кровотоку. Симптоматическая артериальная гипертензия. Дисциркуляторная энцефалопатия смешанного генеза. Недостаточность кардии. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Дуоденогастральный рефлюкс. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Хронический простатит в ремиссии. Нормагонадотропный гипогонадизм.

На момент визита включения в исследование настоящей работы по данным физикального осмотра отмечается нормостеническое телосложение, печень и селезенка не пальпируются. Рост 175 см, вес 83 кг, ИМТ 27 кг/м². Результаты вопросника AUDIT 3 балла, CAGE 0 баллов, индекс ANI -2,21.

Предоставлены результаты лабораторного и инструментального обследования (выписка из ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ от 26.10.2018):

- 1) биохимическое исследование крови: АСТ – 27 ЕД/л, АЛТ – 46 ЕД/л, γ-ГТП – 35 ЕД/л, ЩФ – 233 ЕД/л, общий холестерин – 5,3 ммоль/л, альбумин – 41 г/л, общий билирубин – 10 мкмоль/л, прямой билирубин – 3,99 мкмоль/л, глюкоза – 10,4 ммоль/л, креатинин – 76 мкмоль/л, расчет СКФ по CKD-EPI – 104 мл/мин/1,73м², натрий – 151 ммоль/л;
- 2) серологическое исследование: HBsAg – отрицательно, antiHCV – отрицательно;
- 3) клиническое исследование крови: тромбоциты – $181 \times 10^3/\text{мкл}$, лейкоциты – $7,6 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $5,04 \times 10^6/\text{мкл}$, средний объем эритроцита – 88 фл, гемоглобин – 146 г/л;
- 4) коагулограмма – протромбин по Квику – 130%, МНО – 0,85;
- 5) УЗИ органов брюшной полости: Размеры печени увеличены, (левая доля толщина – 103 мм, правая доля КВР – 204 мм), контуры ровные, звукопроводимость снижена, эхогенность повышенна, структура неоднородная диффузно, воротная вена не расширена, сосудистый рисунок нормальный. Размеры селезенки увеличены до 126×71 мм, контуры четкие, ровные, структура однородная, эхогенность не изменена, селезеночная вена не расширена.

Дополнительно нами было проведено дообследование: 1) результаты лабораторного исследования крови: AMA - <1:40, ANA - <1:40, ANCA - <1:40, SMA - <1:40, церулоплазмин – 51 мг/дл, ферритин - 41 мкг/л, железо – 17 мкмоль/л; 2) фибросканирование печени – 7,8 кПа (F2 по METAVIR); 3) ПЦР-диагностика: PNPLA3 генотип GG, полиморфизм гена FGF21 rs838133 не выявлен. По результатам лабораторного обследования были вычислены индексы фиброза печени: NFS= -1,591, APRI= 0,330, FIB4= 0,439.

Таким образом, оба клинических примера весьма схожи по полу-возрастным характеристикам пациентов, длительности заболевания, а также выявленному циррозогенному аллелю G гена PNPLA3, но кардинальным отличием этих примеров друг от друга является наличие ЦП в одном случае (клинический пример №1) и его отсутствие в другом (клинический пример №2). А основным отличительным моментом характеристики пациентов, представленных в клинических примерах, является ожирение – в первом случае его наличие, а во втором его отсутствие. Данные примеры, на наш взгляд, ярко подтверждают концепцию значительной роли ожирения в циррозогенезе НАЖБП, поскольку в этих клинических примерах представлены данные лиц мужского пола одной возрастной категории, у обоих пациентов исключен вирусный генез заболевания, аутоиммунные патологии печени, злоупотребление алкоголем, болезни накопления. По итогам проведенного генетического обследования у мужчин были получены идентичные результаты. Обращает на себя внимание, что у пациента с ЦП ИМТ соответствует ожирению 3 степени в отличие от пациента с НАСГ, у которого уровень ИМТ соответствует избыточной массе тела.

3.2. Полиморфизм гена PNPLA3 rs738409 и НАЖБП: распространенность и связь с прогрессированием фиброза

С целью изучения влияния генетических факторов на течение НАЖБП нами был проведен анализ распределения генотипов PNPLA3 у пациентов разных групп (рисунок 6).

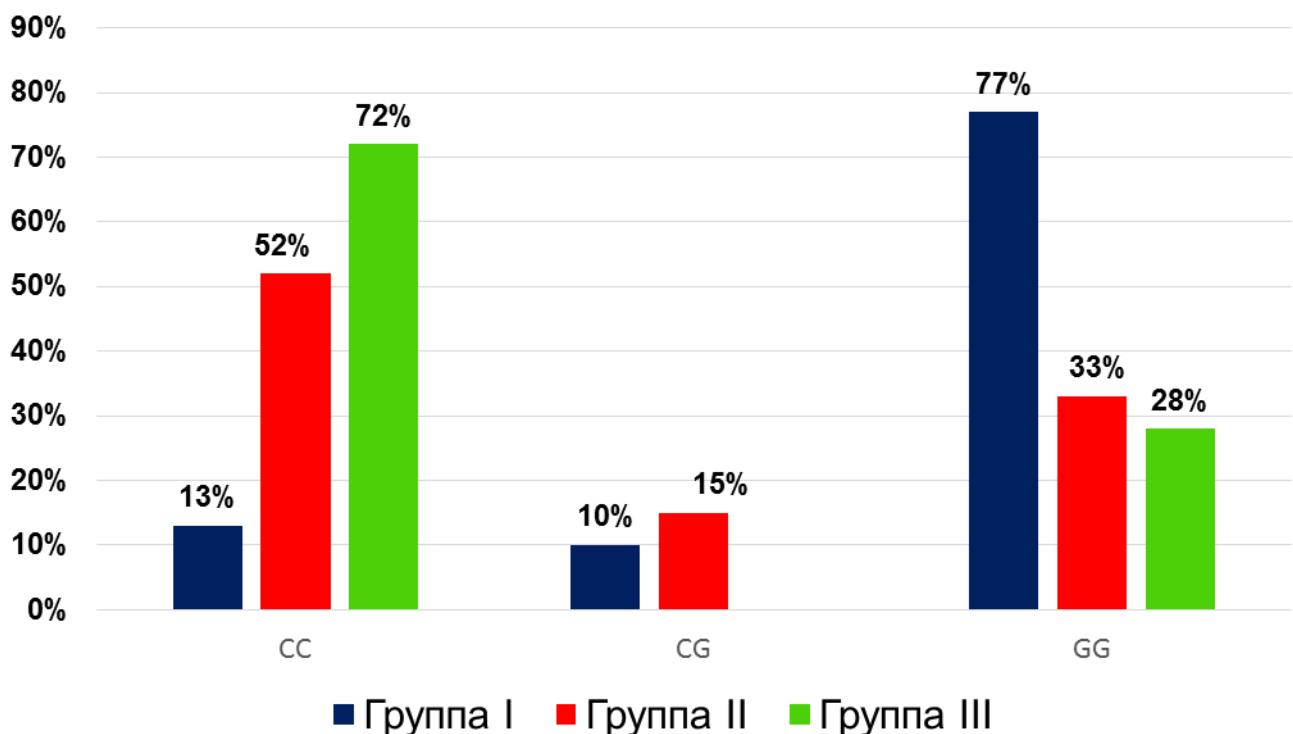


Рисунок 6 – Распределение генотипов PNPLA3 у пациентов, включенных в исследование

В группе I генотип CC был выявлен у 4 пациентов (13%), генотип CG у 3 пациентов (10%), генотип GG у 23 пациентов (77%). В группе II наиболее часто встречался генотип CC – у 24 пациентов (52%), генотип CG был выявлен у 7 пациентов (15%) и генотип GG у 15 пациентов (33%). В группе здоровых добровольцев (группа III) генотип CC был обнаружен у 17 участников (72%), генотип GG у 8 участников (28%), в данной группе гетерозиготы не встречались.

Таким образом, наиболее часто встречаемым полиморфным вариантом гена PNPLA3 в группе пациентов с ЦП был GG (77%), что достоверно отличалось от частоты распространенности данного варианта полиморфизма среди пациентов группы II (33%). Следует также отметить частоту встречаемости данного варианта PNPLA3 в группе здоровых добровольцев – 28%, что позволяет рассматривать данный показатель (пусть отчасти и косвенно) как популяционный, при этом также интересно отметить, что в этой группе не было выявлено смешанных вариантов полиморфизма. Это обстоятельство, отчасти, мы можем объяснить особенностью выборки.

С целью дальнейшей оценки влияния гена PNPLA3 на течение НАЖБП все пациенты группы II условно были разделены на три группы в зависимости от генотипа (данные пациентов группы I не были включены в анализ, поскольку у пациентов с ЦП изначально наблюдается более глубокий дефицит функции печени, что могло существенно исказить результаты статистической обработки данных). Значимых различий по возрасту ($p=0,41$) и полу ($p=0,74$) в исследуемых группах выявлено не было. Результаты сравнительного анализа основных антропометрических, лабораторных и инструментальных показателей представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Сравнительная характеристика пациентов группы II в зависимости от варианта гена PNPLA3

Показатель	Генотип CC (n=24)	Генотип CG (n=7)	Генотип GG (n=15)	p
1	2	3	4	5
Вес (кг)	111 (82-120)	84 (80-93)	78 (71-87)	0,072
ИМТ (кг/м ²)	39 (28-42)	28 (28-29)	28 (26-32,4)	0,014*
Общий белок (г/л)	73 (70-75)	73 (70-76)	76,5 (71-80)	0,439
Альбумин (г/л)	45 (44-46)	45 (41-49)	49 (44-51)	0,353
Билирубин общий (мкмоль/л)	11 (8,3-14,8)	9,9 (8-10)	11 (10-16)	0,448
Билирубин прямой (мкмоль/л)	3,9 (2,9-4,2)	4,2 (2-3,99)	2,9 (2,0-4,0)	0,689
АЛТ (ЕД/л)	22,4 (18-25)	22,3 (21-28)	20,3 (18-39)	0,922
АСТ (ЕД/л)	23 (21-25)	21 (19,1- 22)	21,5 (19-27)	0,794
γ-ГТП (ЕД/л)	25 (21-29)	25 (19- 28)	37,5 (22-46)	0,322
ЩФ (ЕД/л)	156 (127-187)	130 (127-154)	143,5 (112-203)	0,371

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5
Глюкоза (ммоль/л)	7 (5,49-9,1)	6,57 (6,5-6,8)	7,7 (6,4-9)	0,569
Холестерин (мкмоль/л)	4,8 (3,8-5,8)	6,4 (5,9-7)	5,1 (4,5-6,4)	0,130
ТГ(мкмоль/л)	2,22 (1,42- 2,78)	1,36 (0,95- 2,03)	1,54 (1,15- 2,43)	0,022*
ЛПВП (ммоль/л)	1,3 (0,9- 1,5)	1,5 (1,3-1,7)	1,25 (1,1- 1,6)	0,84
СКФ (мл/мин./1,73м ²)	70 (65-79)	67 (67-74)	82 (64-90)	0,411
Протромбин по Квику (%)	110,2 (99-120)	103,2 (91,2- 119,9)	111,8 (101,4- 114)	0,178
МНО	0,99 (0,91- 1,01)	1,0 (0,93-1,05)	0,96 (0,95-0,99)	0,864
КВР правой доли печени (мм)	170 (160-190)	163 (150-163)	162 (156-190)	0,896

* различия статистически значимые ($p<0,05$)

Согласно данным, представленным в таблице 11, при сравнительном анализе с использованием критерия Краскела — Уоллиса были получены достоверные различия в значениях ИМТ и уровня ТГ. У пациентов с генотипом СС наблюдался более высокий ИМТ в сравнении с пациентами с генотипом GG. Данное обстоятельство можно объяснить тем, что у пациентов гомозиготных по аллелю G развитию НАЖБП способствует как наличие мутации в гене, так и избыточная масса тела. Дополнительно мы оценили данную корреляцию и у пациентов с ЦП, несмотря на то, что статистически значимых различий в значениях ИМТ у пациентов с генотипом СС и у пациентов с генотипом GG получено не было ($p=0,256$). У пациентов с ЦП и генотипом СС наблюдались более высокие показатели ИМТ, чем у пациентов с ЦП и генотипом GG: медиана ИМТ для пациентов с ЦП и генотипом СС составила $43 \text{ кг}/\text{м}^2$ (31-55); медиана

ИМТ у пациентов с ЦП и генотипом GG составила $36,78 \text{ кг}/\text{м}^2$ (30-41). На рисунках 7 представлены диаграмма размаха ИМТ у пациентов группы II.

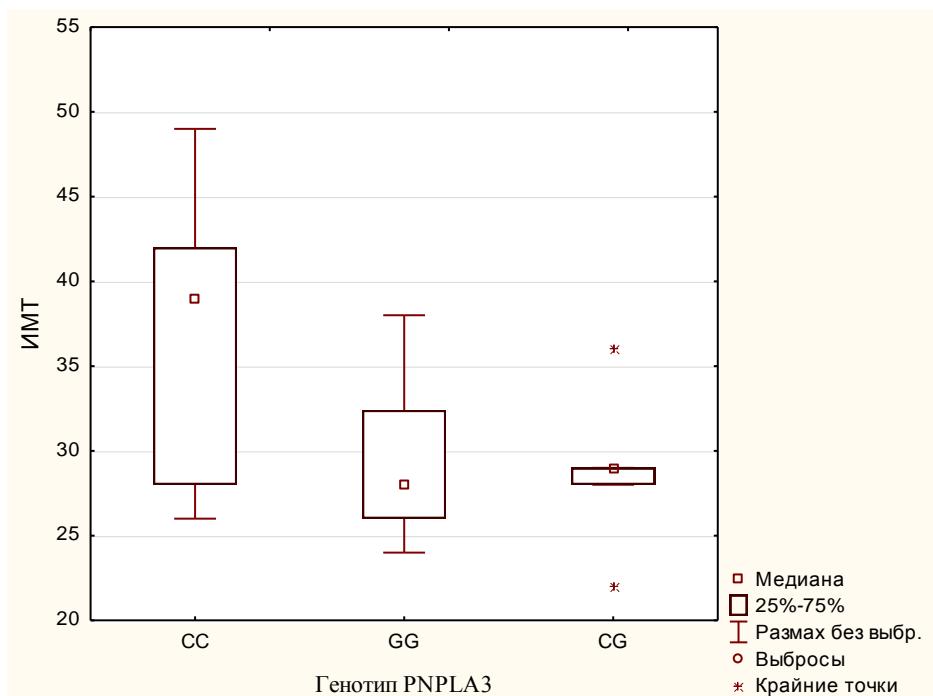


Рисунок 7 – ИМТ у пациентов группы II в зависимости от варианта гена PNPLA3

Также у пациентов с НАЖБП на нецирротической стадии и «диким» типом PNPLA3 наблюдалось достоверно более высокое значение ТГ по сравнению с пациентами с «мутантным» типом PNPLA3 (рисунок 8). Схожие результаты были получены в ряде других исследований [39, 211, 228]. Возможно, это связано с нарушением выделения ТГ из печени в кровоток вследствие нарушения функции белка PNPLA3 и связанным с этим накоплением ТГ в липидных каплях гепатоцитов [86]. В целом полученные результаты данного сравнительного анализа дают основание полагать, что влияние полиморфизма гена PNPLA3 на течение НАЖБП не ассоциировано с МС, и что еще более важно у лиц с умеренным повышением веса, а возможно и нормальной массой тела (ИМТ менее $25 \text{ кг}/\text{м}^2$) при наличии мутации в гене PNPLA3 повышается риск развития НАЖБП и прогрессирования данного заболевания.

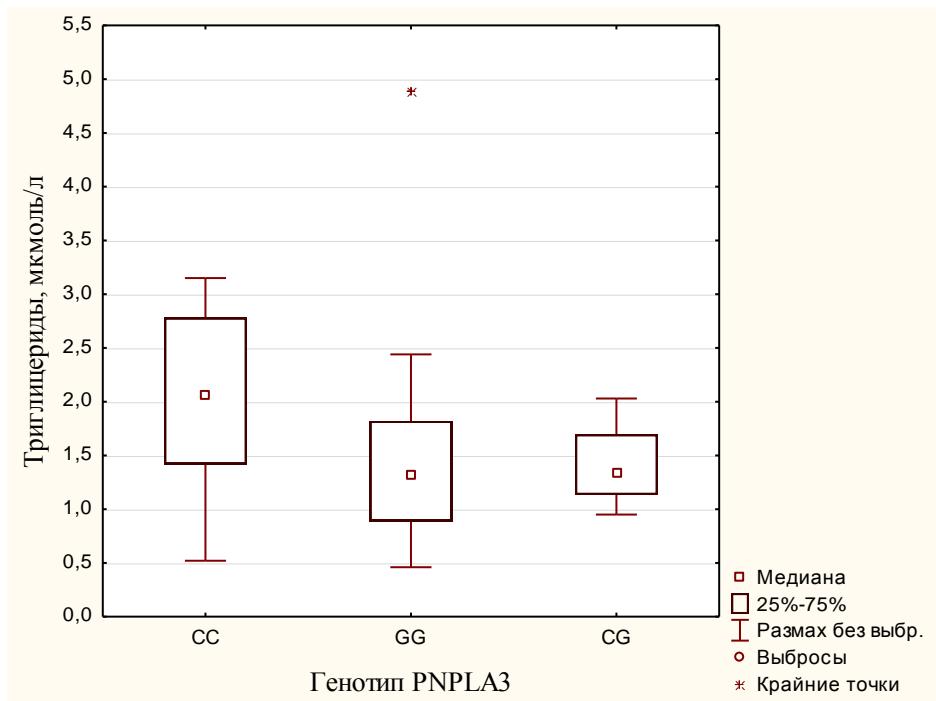


Рисунок 8 – Уровень триглицеридов в зависимости от генотипа PNPLA3

Кроме того, была получена статистически достоверная ассоциация между наличием ЦП и мутацией (генотипы GG и CG) у пациентов с НАЖБП (группы I и II) ($\text{ОР} = 4,011$; 95% ДИ: 1,558- 10,324; $p = 0,0003$). Эта связь сохранялась и при добавлении в анализ участников группы III (таблица 12).

Таблица 12 – Ассоциация ЦП и полиморфизма гена PNPLA3 rs738409

Мутация в гене PNPLA3 (Аллель G)	Группа I (n=30)	Группа II (n=46)	Группа III (n=25)	χ^2	p
Есть	26	22	7	36,268	<0,001
Нет	4	24	18		

Дополнительно нами был проведен анализ распространенности вариантов гена PNPLA3 у пациентов с различными стадиями фиброза. Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Частота встречаемости вариантов гена PNPLA3 у пациентов групп I и II в зависимости от стадии фиброза

Генотип \ Стадия	F0 (n=10)	F1 (n=8)	F2 (n=17)	F3 (n=11)	F4 (n=26)	χ^2	p
CC	8	5	8	3	3	22,623	<0,01
GG	1	2	6	6	21		
CG	1	1	3	2	2		

Наиболее часто у пациентов с генотипом GG наблюдалась 4 стадия фиброза печени по данным эластометрии печени, только у одного пациента фиброза печени выявлено не было, и, напротив, у пациентов с генотипом CC чаще всего выраженный фиброз печени (F3-F4) отсутствовал. Эти данные согласуются с результатами других исследований [12, 30, 105, 209, 212]. В частности, в работе Кролевец Т.С. было показано, что у пациентов с НАЖБП без ЦП 3 стадия фиброза встречалась только у носителей генотипа CG гена PNPLA3 [12]. Более того, как следует из данных, представленных в таблице 13, по мере повышения стадии фиброза у пациентов увеличивается и частота встречаемости генотипа GG, достигая максимума у пациентов с ЦП, и уменьшается распространённость генотипа CC. Как показали результаты проведенного анализа, данная закономерность была статистически значимой.

Таким образом, из вышеизложенного следует, что наличие мутации в гене PNPLA3 (присутствие аллеля G) является предиктором наиболее агрессивного течения НАЖБП. Констатация данного положения, на наш взгляд, может быть проиллюстрирована клиническими примерами, представленными далее.

Клинический пример №3

Пациентка В., 63 лет, история болезни № 53504.

Проходила стационарное лечение в ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова с 06.12.2018 г по 12.12.2018 г. Поступила с жалобами на слабость, бессонницу, раздражительность. Со слов больной длительно страдает избыточным весом. Около 10 лет отмечает появление телеангиоэктазий, неоднократно обследовалась по данному поводу. Однако заболевание печени было заподозрено только в 2013 году после планового проведения УЗИ органов брюшной полости, при котором были выявлены признаки портальной гипертензии. Ранее (2008 г.) была выявлена тромбоцитопения до $160 \times 10^3/\text{мкл}$. В 2010 году диагностирован СД 2 типа. В апреле 2016 года по данным эластометрии печени выявлен фиброз F3-F4 по METAVIR. Проводился дифференциальный диагноз между гепатитами различной этиологии: результаты исследования крови на аутоантитела (ANA, AMA, SMA, ANCA, antiLKM1 и 3) отрицательные, маркеров вирусных гепатитов не обнаружено. В мае 2016 года в РНЦХ им Б.В. Петровского проведена функциональная биопсия печени - определено наличие порто-портальных и порто-центральных септ, единичные ложные дольки, воспаление выражено слабо, инфильтрация преимущественно лимфоцитраная, явления баллонной дистрофии, определены единичные розетки гепатоцитов. Текущая госпитализация состоялась в связи с прогрессированием признаков печеночной энцефалопатии, риском желудочно-кишечного кровотечения для обследования и лечения. По данным осмотра и лабораторно-инструментального обследования был выставлен диагноз «Цирроз печени в исходе НАЖБП класс А по Child-Turcotte-Pugh (6 баллов). MELD 10 баллов. Портальная гипертензия: ВРВ пищевода 3 ст. с переходом на кардию по N. Soehendra, K. Binmoeller, спленомегалия. Печеночно-клеточная недостаточность: коагулопатия, печеночная энцефалопатия, персистирующая, 1 ст., гиперэстрогенемия. Сахарный диабет 2 типа. Гипертоническая болезнь 2 ст. ЖКБ: хронический калькулезный холецистит, вне обострения». Выписана с улучшением, рекомендована консультация в ГКБ им. А.К. Ерамишанцева в отделении портальной гипертензии для решения вопроса о дальнейшем лечении

портальной гипертензии, а также прием раствора Лактулозы по 10 мл 3 раза в день, Анаприлина 5 мг Зр/д - длительно, Верошпирона 50 мг утром, Адеметионина 400 мг 2р/д - 2 месяца, Орнитина по 1 саше Зр/д в 250 мл воды.

На момент визита включения в исследование настоящей работы предъявляет жалобы на общую слабость, периодически бессонницу. По данным физикального осмотра отмечается незначительное увеличение объема живота за счет чрезмерно развитой подкожно-жировой клетчатки, наличие телеангиоэктазий на верхней половине туловища, не яркая пальмарная эритема. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см, при пальпации край плотный, закруглен, гладкий, также пальпируется нижний полюс селезенки. Рост 164 см, вес 70 кг, ИМТ 26 кг/м², признаки печеночной энцефалопатии I стадии. Тест связи чисел выполнен за 75 сек. Злоупотребление алкоголем отрицает. Результаты вопросника AUDIT 0 баллов, CAGE 0 баллов, индекс ANI -7,27.

Представлены результаты лабораторного и инструментального обследования (выписка из ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ от 12.12.2018):

- 1) биохимическое исследование крови: АСТ – 35 ЕД/л, АЛТ – 43 ЕД/л, γ-ГТП – 45 ЕД/л, ЩФ – 267 ЕД/л, общий холестерин – 4,8 ммоль/л, альбумин – 39 г/л, общий билирубин – 27 мкмоль/л, прямой билирубин – 8 мкмоль/л, глюкоза – 7,1 ммоль/л, креатинин – 57 мкмоль/л, расчет СКФ по CKD-EPI – 94 мл/мин/1,73м², натрий – 142 ммоль/л, железо – 25,3 мкмоль/л;
- 2) серологическое исследование: HBsAg – отрицательно, antiHCV – отрицательно;
- 3) клиническое исследование крови: тромбоциты – $152 \times 10^3/\text{мкл}$, лейкоциты – $3,9 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,44 \times 10^6/\text{мкл}$, средний объем эритроцита – 89 фл., гемоглобин – 104 г/л;
- 4) коагулограмма: протромбин по Квику – 68%, МНО – 1,23;
- 5) УЗИ органов брюшной полости: Размеры печени не увеличены, (левая доля толщина – 45 мм, правая доля КВР – 150 мм), контуры неровные, звукопроводимость снижена, эхогенность повышенна, структура неоднородная диффузно, воротная вена расширена до 16 мм, сосудистый рисунок обеднен.

Размеры селезенки увеличены до 128×44 мм, контуры четкие, ровные, структура однородная, эхогенность не изменена, селезеночная вена расширена 10 мм;

6) ЭГДС: ВРВ пищевода 3 степени (в верхней трети, средней трети и нижней трети пищевода с переходом на кардиальный отдел желудка по задней стенке (шириной стволов не менее 8-10мм, конгломерат?) определяются множественные извитые венозные стволы с множественными варикозно-расширенными узлами не менее 5мм и множественными ангиоэктазиями на их вершинах, не спадающиеся при инсуффляции воздухом, занимающие видимую часть просвета).

Дополнительно нами было проведено дообследование: 1) результаты лабораторного исследования крови: AMA - <1:40, ANA - <1:40, ANCA - <1:40, SMA - <1:40, церулоплазмин – 37 мг/дл, ферритин - 45 мкг/л, железо – 24 мкмоль/л; 2) фибросканирование печени – 18,8 кПа (F4 METAVIR); 3) ПЦР-диагностика: PNPLA3 генотип GG, полиморфизма гена FGF21 rs838133 не выявлен. По результатам лабораторного обследования были вычислены индексы фиброза печени: NFS= 0,486, APRI=0,677, FIB4= 2,21.

Таким образом, настоящий клинический пример демонстрирует развитие ЦП у пациентки с НАЖБП и наличием циррозогенного генотипа GG PNPLA3.

Клинический пример №4

Пациентка К., 74 лет, история болезни № 44843.

Проходила стационарное лечение в эндокринологическом отделении ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ с 25.10.2018 по 02.11.2018 г. с диагнозом «Сахарный диабет тип 2, инсулинопотребный. Целевой уровень гликованного гемоглобина <7,0%». Предъявляет жалобы на общую слабость, снижение памяти, парестезии нижних конечностей, нестабильность уровня гликемии. Сахарный диабет 2 типа диагностировали в 1985 году, выявлен при обследовании в поликлинике по месту жительства. В 2005 г в связи с неэффективностью таблетированной гипогликемической терапии больная была переведена на инсулинотерапию. В настоящее время получает Инсулин аспарт по 7-8 ЕД 3 раза в день; Инсулин гларгин 21 ЕД 1 раз в день вечером. Со слов пациентки около 20 лет назад

впервые были выявлены диффузные изменения паренхимы печени по данным УЗИ органов брюшной полости, однако повышение биохимических маркеров заболевания печени не фиксировалось. Текущая госпитализация в ГБУЗ ГКБ им. В. М. Буянова ДЗМ имела плановый характер с целью обследования и коррекции терапии.

Сопутствующая патология: Атеросклероз артерий обеих нижних конечностей. Окклюзия большеберцовых артерий правой нижней конечности. Значимый стеноз большеберцовых артерий левой нижней конечности. Гипертоническая болезнь 2 ст., 2 ст., риск высокий. Энцефалопатия смешанного генеза - дисциркуляторная, дисметаболическая. Узловой эутиреоидный коллоидный зоб 1 ст. Хронический пиелонефрит, латентное течение.

На момент визита включения в исследование настоящей работы по данным физикального осмотра отмечается нормостеническое телосложение, печень и селезенка не пальпируются. Рост 156 см, вес 68 кг, ИМТ 27 кг/м². Результаты вопросника AUDIT 2 балла, CAGE 0 баллов, индекс ANI -5,33.

Представлены результаты лабораторного и инструментального обследования (выписка из ГБУЗ ГКБ им. В.М. Буянова ДЗМ от 02.11.2018):

- 1) биохимическое исследование крови: АСТ – 25 ЕД/л, АЛТ – 23 ЕД/л, γ-ГТП – 18 ЕД/л, ЩФ – 154 ЕД/л, общий холестерин – 3,6 ммоль/л, альбумин – 45, общий билирубин – 10 мкмоль/л, прямой билирубин – 3,99 мкмоль/л, глюкоза – 11,8 ммоль/л, креатинин – 74 мкмоль/л, расчет СКФ по CKD-EPI – 82 мл/мин/1,73м², натрий – 151 ммоль/л;
- 2) серологическое исследование: HBsAg – отрицательно, antiHCV – отрицательно;
- 3) клиническое исследование крови: тромбоциты – $280 \times 10^3/\text{мкл}$, лейкоциты – $7,1 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,01 \times 10^6/\text{мкл}$, средний объем эритроцита – 94 фл, гемоглобин – 127 г/л;
- 4) коагулограмма: протромбин по Квику – 103%, МНО – 0,98;
- 5) УЗИ органов брюшной полости: Размеры печени увеличены, (левая доля толщина – 61 мм, правая доля КВР – 163 мм), контуры ровные, звукопроводимость снижена, эхогенность повышенна, структура неоднородная

диффузно, воротная вена не расширена, сосудистый рисунок нормальный. Размеры селезенки не увеличены (90×47 мм), контуры четкие, ровные, структура однородная, эхогенность не изменена, селезеночная вена не расширена.

Дополнительно нами было проведено дообследование: 1) результаты лабораторного исследования крови: AMA - <1:40, ANA - <1:40, ANCA - <1:40, SMA - <1:40, церулоплазмин – 41 мг/дл, ферритин- 56 мкг/л, железо – 13 мкмоль/л; 2) фибросканирование печени – 4,5 кПа (F0 METAVIR); 3) ПЦР-диагностика: PNPLA3 генотип CC, полиморфизм гена FGF21 rs838133 не выявлен. По результатам лабораторного обследования были вычислены индексы фиброза печени: NFS= -1,001, APRI= 0,263, FIB4= 1,38.

Данный клинический пример демонстрирует длительное течение НАЖБП с уже развившимся СД 2 типа, который более того, стал инсулинопотребным, при этом с точки зрения прогрессирования фиброза печени у пациентки течение НАЖБП можно охарактеризовать как относительно доброкачественное. Полиморфный вариант гена PNPLA3 в данном случае был определен как CC.

В приведенных выше клинических примерах представлены данные результатов диагностики и сведения из анамнеза двух пациенток с НАЖБП. По данным ПЦР-диагностики пациентка, описанная в клиническом примере 3, была гомозиготом по G аллелю гена PNPLA3 в отличие от второй пациентки, представленной в примере 4. Несмотря на то, что женщины были сопоставимы по весу, росту, ИМТ и более старший возраст пациентки в клиническом примере 4, у пациентки в клиническом примере 3 развился ЦП, что, на наш взгляд, наиболее вероятно обусловлено тем, что она была носителем мутации (генотип GG) в гене PNPLA3 rs738409.

3.3. Полиморфизм гена FGF 21 rs838133 и НАЖБП: распространенность и связь с прогрессированием фиброза

С целью дальнейшего изучения влияния генетических факторов на течение НАЖБП нами также был проведен анализ распределения полиморфизма гена

FGF21 rs838133. На рисунке 9 представлено распределение пациентов по группам в зависимости от наличия мутации.

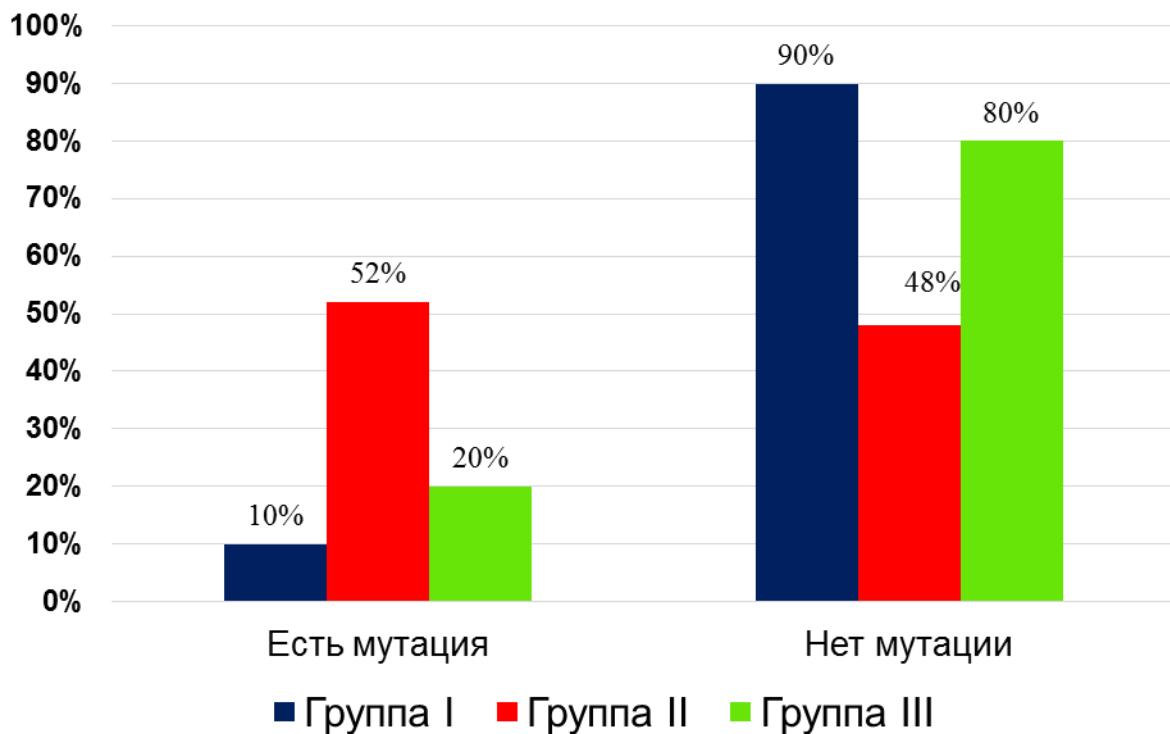


Рисунок 9 – Частота встречаемости полиморфизма FGF21 rs838133 у участников исследования

Данная мутация встречалась у 3 пациентов с ЦП (10%), у 24 пациентов с НАЖБП на нецирротической стадии (52%) и у 5 здоровых добровольцев (20%).

При первичной оценке связь между мутацией и наличием/отсутствием ЦП была статистически значимой ($\chi^2=14,12$; $p=0,00086$). Однако следует отметить, что данный результат обусловлен высокой частотой встречаемости полиморфизма у пациентов с НАЖБП на нецирротической стадии (группа II). И действительно, при исключении пациентов группы II из анализа эта связь была потеряна ($p=0,43893$). В последующем, при условном объединении пациентов группы I и II с целью оценки связи между НАЖБП и наличием полиморфизма была получена статистически достоверная связь (ОР-1,6; 95% ДИ: 1,102- 2,322; $\chi^2=5,296154$; $p=0,02137$).

С целью дальнейшего анализа возможной связи с НАЖБП и тяжестью течения данного заболевания пациенты группы II были условно разделены в зависимости от наличия/отсутствия полиморфизма FGF21 rs838133 на две подгруппы. Во избежание искажения результатов вследствие более глубокого нарушения функции печени у пациентов с ЦП (группа I) их данные в анализ не включались. Статистически значимых различий по полу ($p=0,75$) и возрасту ($p=0,358$) в группах выявлено не было. В таблице 14 представлены результаты оценки антропометрических и инструментально-лабораторных данных у пациентов с НАЖБП на нецирротической стадии условно разделенных на две группы в зависимости от наличия мутации.

Таблица 14 – Сравнительная характеристика пациентов группы II в зависимости от наличия мутации в генотипе.

Показатель	Пациенты с FGF21 rs838133 (n=24)	Пациенты без FGF21 rs838133 (n=22)	p
1	2	3	4
Вес (кг)	101 (80-113)	96,5 (80-113)	0,821
ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$)	32 (28-39)	34,32 (29-39)	0,557
Общий белок (г/л)	73,5 (69-75)	71,5 (70-75)	0,988
Альбумин (г/л)	45 (42-48)	45,5 (41-47)	0,620
Билирубин общий (мкмоль/л)	11 (8,3-15)	10 (9-14)	0,845
Билирубин прямой (мкмоль/л)	2,95 (1,5-3,9)	3,8 (3,7-3,9)	0,178
АЛТ (МЕ/л)	23,2 (20,6-43)	22,5 (17-26)	0,221
АСТ (МЕ/л)	22,95 (21-33)	22 (19-27)	0,221

Продолжение таблицы 14

1	2	3	4
γ-ГТП (МЕ/л)	28,5 (25-44)	30 (21-46)	0,868
ЩФ (МЕ/л)	142 (100-187)	172,5 (154-221)	0,125
Глюкоза (ммоль/л)	7,85 (6,04-10,2)	7,2 (6,2-9,3)	0,537
Холестерин (мкмоль/л)	5 (4,8-5,9)	5,4 (4,2-6,1)	0,707
Триглицериды (мкмоль/л)	1,5 (1,36-2,63)	1,7 (1,15- 2,43)	0,55
ЛПВП (ммоль/л)	1,3 (1- 1,6)	1,2 (0,95- 1,35)	0,45
СКФ (мл/мин/1,73м ²)	68,5 (65-79)	61 (52-75)	0,056
Протромбин по Квику (%)	111,1 (97,8-120,1)	102,5 (91,2-120)	0,312
МНО	0,96 (0,92-1,01)	0,99 (0,94-1,05)	0,188
КВР правой доли печени (мм)	170 (150-180)	170 (163-190)	0,390
Упругость печени (кПа)	7,7 (6,4-8,2)	8 (5,8-9,6)	0,233

* различия статистически значимые ($p<0,05$)

Как видно из данных, представленных в таблице 14, статистически значимых различий результатов лабораторного и инструментального обследования, а также данных антропометрии у пациентов группы II получено не было.

Суммируя полученные данные, можно сделать вывод, что наличие полиморфизма гена FGF21 rs838133 повышает риск развития НАЖБП, однако не

влияет на тяжесть течения НАЖБП. Гормон FGF21 синтезируется в печени и уменьшает выраженность дислипидемии и ожирения, улучшает чувствительность к инсулину, и, как следствие, способствует снижению выраженности стеатоза печени [78, 109]. Три генетических исследования показали, что полиморфизм гена FGF21 rs838133 приводит к синонимическому изменению первого экзона FGF21, и связан с более высоким потреблением углеводов и меньшим белков и жиров, без влияния на общий калораж пищи [53, 78, 89]. В 2018 году были получены сведения, что полиморфизм более тесно связан с артериальной гипертензией и более высоким значением отношения обхват живота (см)/обхват бёдер (см), несмотря на то, что у носителей мутации наблюдалось относительно низкое общее содержание жира в организме и значение ИМТ [74]. Возможно, данная мутация в гене способствует снижению функциональной активности FGF21, что, опосредовано, может приводить к развитию стеатоза печени. Однако в будущем необходимо провести исследования с целью выявления точных механизмов участия полиморфизма гена FGF21 rs838133 в патогенезе НАЖБП.

Заключение

Высокая распространённость НАЖБП в мире делает данное заболевание важной проблемой современной гастроэнтерологии. И, несмотря на то, что данная патология, как правило, имеет благоприятное течение, существует достаточно сведений о возможности прогрессирования НАЖБП до ЦП. Этот факт подчеркивает важность проведения исследований, направленных на изучение факторов прогрессирования заболевания.

Целью нашей работы было выявление возможных генетических, лабораторных и клинических маркеров прогрессирования НАЖБП до ЦП. В исследование изучались три группы участников: пациенты с НАЖБП на цирротической и нецирротической стадии, а также здоровые добровольцы. Все участники были европеоидной расы. В группе I и группе II наблюдалось одинаковое распределение пациентов по полу (27% составили мужчины и 73% женщины). Считается, что мужской пол является фактором риска НАЖБП [2]. Однако ряд авторов отмечают, что у женщин в постменопаузе риск развития и прогрессирования НАЖБП увеличивается в связи с возникновением дефицита эстрогенов и связанных с этим метаболических нарушений [29, 131, 136]. В текущем исследовании наиболее часто ЦП был диагностирован в возрастной группе 61 – 70 лет. Среди участников с НАЖБП на нецирротической стадии больше всего было пациентов как раз этой возрастной категории (12 женщин и 2 мужчины). На наш взгляд именно с большим числом пожилых людей, включенных в данное исследование и связанно такое распределения лиц по полу.

У пациентов с НАЖБП на доцирротической и цирротической стадии наиболее часто встречались СД 2 типа, артериальная гипертензия, хронический панкреатит, ЖКБ и дислипидемия, что неудивительно, поскольку данные состояния имеют общие факторы риска и звенья патогенеза, в частности

инсулинерезистентность [17]. СД 2 типа и артериальная гипертензия у пациентов групп I и II встречалась в относительно равных пропорциях (70%, 80% и 76%, 82% соответственно). Между СД 2 типа и НАЖБП существует довольно тесная двунаправленная связь. С одной стороны, наличие СД 2 типа увеличивает риск развития НАЖБП, с другой стороны наличие НАЖБП может способствовать нарушению углеводного обмена [225]. Кроме того, как сообщается в ряде исследований, СД 2 типа является важным фактором прогрессирования НАЖБП [80, 95, 196]. Тем не менее, в нашем исследовании доля лиц с СД 2 типа среди пациентов с НАЖБП на доцирротической и цирротической стадиях в процентном отношении практически не отличалась. С одной стороны данное обстоятельство может быть обусловлено особенностями выборки (большинство участников группы II были пациентами эндокринологического отделения), с другой стороны, как сообщает Xia M.F. et al., генетические факторы могут способствовать прогрессированию НАЖБП у лиц, не имеющих признаки МС [225]. Например, имеются сведения, что полиморфизм гена PNPLA3 rs738409 связан с более низким риском развития СД 2 типа у пациентов с НАЖБП, в тоже время, данный вариант гена способствует прогрессированию стеатоза до ЦП [163]. Кроме того, как было показано *in vitro*, именно высокие концентрации глюкозы и инсулина стимулируют экспрессию фактора роста соединительной ткани, являющегося одним из основных белков внеклеточного матрикса, участвующего в прогрессировании фиброза печени [102]. Таким образом, возможно на тяжесть течения НАЖБП оказывает влияние не только сам факт наличия СД 2 типа, но и степень его компенсации. Однако мы не можем утверждать это однозначно, поскольку в ходе проведения работы мы не изучали параметры, характеризующие степень нарушения углеводного обмена.

Также обращает на себя внимание достоверно более высокая частота выявления ЖКБ у пациентов с ЦП в исходе НАЖБП по сравнению с больными на нецирротической стадии. Ряд исследований показали, что ЖКБ достаточно распространена у пациентов с НАЖБП [139, 183]. Ожирение, СД 2 типа и

гипертриглицеридемия являются факторами риска развития холестериновых желчных камней в популяции. Кроме того, было установлено, что данные состояния являются независимыми факторами риска развития ЖКБ у пациентов с ЦП [155]. А Fracanzani et al. продемонстрировали, что между наличием ЖКБ и риском развития НАСГ и фиброза печени существует независимая корреляция [85]. Тем не менее, в другом исследовании, эти данные не подтвердились, что вероятно связано с более молодым возрастом когорты и с тем, что участники были другой этнической принадлежности [84]. Важно также отметить, что помимо общих факторов риска и звеньев патогенеза НАЖБП и ЖКБ у пациентов с ЦП есть определенные особенности, в частности более высокая распространенность гемолиза, опосредованного как гиперспленизмом, и разрушением клеток Купфера, так и измененным составом липидного бислоя мембран эритроцитов, что способствует развитию пигментных камней [32, 116]. Кроме того, у пациентов с ЦП наблюдается нарушения нейрогуморального контроля моторики желчного пузыря и структурные изменения стенки желчного пузыря (отек, вызванный гипоальбуминемией и венозной гиперемией в результате портальной гипертензии), которые ухудшают двигательную активность данного органа [32].

Как показали результаты проведенного нами исследования, факторами прогрессирования заболевания являются длительность заболевания и выраженное ожирение ($ИМТ > 40 \text{ кг}/\text{м}^2$). Ожирение как важный фактор прогрессирования НАЖБП отмечается и другими авторами [36, 67]. И это неудивительно, поскольку у лиц с ожирением наблюдается накопление токсических веществ в печени из-за липо- и глютоксичности, а также есть данные, что воспалительные цитокины, синтезируемые белой жировой тканью в условиях инсулинерезистентности могут играть важную роль в фиброгенезе и воспалении печени [221]. Тем не менее, ЦП печени может развиваться у пациентов с нормальной массой тела. Некоторые данные свидетельствуют о том, что распространенность НАСГ и прогрессирующего фиброза существенно не различаются у пациентов с

нормальной массой тела и с ожирением [182]. Предполагается, что развитие фиброза печени у худых людей связано с типом распределения жира в организме (висцеральное ожирение), малоподвижным образом жизни, потреблением продуктов богатых фруктозой, а также генетическими особенностями [73, 115].

При лабораторном обследовании у пациентов с ЦП в исходе НАЖБП также наблюдались особенности. У пациентов данной группы отмечались более высокие значения АСТ, γ -ГТП (повышение данного показателя наблюдалось у большинства больных с ЦП).

Для пациентов с НАЖБП считается наиболее характерным повышение уровня АЛТ и коэффициент Де Ритиса $<1,3$ [14, 18, 74]. Тем не менее, в ряде исследований было продемонстрировано, что у пациентов с НАЖБП по мере прогрессирования фиброза печени АСТ повышается более значимо по сравнению с АЛТ [190, 191]. Так, в 2015 году было проведено исследование с целью оценки распространенности НАЖБП и фиброза печени у пациентов с СД 2 типа и выявления факторов риска развития НАЖБП и фиброз печени у этих больных. Авторы работы сообщают, что повышенные уровни ИМТ и АЛТ были предикторами НАЖБП, в то время как именно уровень АСТ коррелировал со значительным фиброзом печени [191].

В нашем исследовании мы выявили, что повышение уровня γ -ГТП ассоциировано с наличием ЦП, что в целом согласуется с литературными данными [69, 104, 188]. Как было продемонстрировано, повышение уровня γ -ГТП связано с более тяжелыми гистологическими признаками НАЖБП, а именно с наличием фиброза печени, тогда как снижение γ -ГТП является прогностическим фактором улучшения гистологической картины НАЖБП после бariatрической операции [69, 104]. Однако повышение данного показателя не всегда связано с патологией печени, поэтому нужно аккуратно подходить к интерпретации полученных результатов [13].

Морфологическая картина ЦП у пациентов с НАСГ свидетельствует о том, что основным компонентом гистологической активности у пациентов группы I была выраженная активация звездчатых клеток, в то время как некротическая и инфильтративная составляющие были представлены менее выражено. Возможно, такая гистологическая картина обусловлена особенностями фиброгенеза у пациентов с ЦП в исходе НАЖБП – формирование фиброза в основном через дистрофический и васкулярный компоненты, а не через некроз, как это обычно происходит у пациентов с ЦП другой этиологии [5, 15].

Дополнительная оценка эффективности неинвазивной диагностики фиброза при НАЖБП в нашем исследовании с помощью индексов APRI, FIB4, NFS показала, что все три метода продемонстрировали умеренный уровень диагностической точности. Однако, согласно полученным результатам, мы можем констатировать, что наиболее надежным индексом является NFS в виду того, что с его помощью диагноз ЦП был подтвержден у 73% участников группы I, в то время как с помощью APRI и FIB4 только 48% и 35% участников соответственно. Эти результаты несколько отличаются от данных представленных в литературе. Сообщается, что положительная прогностическая ценность для APRI, FIB4, NFS составляет 31–62%, 80%, 90% соответственно [37, 55, 207]. Тем не менее, согласно результатам нашего исследования, у NFS низкий уровень отрицательной прогностической значимости (32%), а это значит, что у части пациентов с начальными стадиями фиброза может быть получен ложноположительный результат. В целом использование данного метода может быть оправдано для предварительной оценки наличия фиброза печени.

Кроме того, мы оценили влияние генетических факторов на развитие и тяжесть течения НАЖБП. Результаты нашего исследования показали, что полиморфизм гена PNPLA3 rs738409 проявил себя как значимый фактор прогрессирования НАЖБП. Данное положение согласуется и с рядом зарубежных исследований [12, 30, 105, 209, 212]. Важно отметить, что у пациентов с НАЖБП на нецирротической стадии (группа II) и мутацией в гене PNPLA3 наблюдались

более низкие значения ТГ и ИМТ по сравнению с лицами той же группы, но с «диким» типом гена. Данные результаты представляют определенный интерес, поскольку ожирение и уровень триглицеридов является критериями МС, который ассоциирован с развитием НАЖБП и в ряде случаев с тяжестью ее течения [36, 67]. Многие исследователи пытались выявить ассоциацию гена PNPLA3 и МС. И в некоторых исследованиях эта связь была обнаружена [154, 210]. Так, Stojkovic I.A. et al. сообщают, что у лиц с избыточной массой тела данная мутация была связана с более низким уровнем ТГ [210]. Схожие результаты были описаны и в другой работе [154]. Тем не менее, имеются сведения об отсутствии связи полиморфизма гена PNPLA3 rs738409 с компонентами МС [68, 86, 88, 163, 195].

В текущем исследовании мы также изучили ассоциацию полиморфизма гена FGF 21 rs838133 и НАЖБП. Данная мутация значительно чаще встречалась у пациентов с НАЖБП в сравнении со здоровыми добровольцами, но не коррелировала с тяжестью течения заболевания. Выявление полиморфизма гена FGF 21 rs838133, как мы полагаем, может быть полезным у лиц, имеющих высокий риск развития НАЖБП, в частности при наличии МС.

НАЖБП является многофакторным заболеванием с множеством звеньев патогенеза. Несмотря на то, что в целом данная патология имеет благоприятное течение, у ряда пациентов наблюдается развитие НАСГ и в последующем ЦП. С этой точки зрения чрезвычайно важной становится проблема выявления возможных маркеров потенциальной циррозогенности НАЖБП и предсказуемой характеристики тяжести ее течения. Полученные нами данные в процессе работы, конечно, лишь отчасти позволяют определить целевую аудиторию повышенного риска. Однако результаты нашего исследования, возможно, позволят в будущем выработать алгоритмы по профилактике, рациональной тактике ведения и терапии обозначенной категории лиц.

Выводы

1. НАЖБП хроническое медленно прогрессирующее заболевание печени, выявляемое наиболее часто в возрасте более 50 лет преимущественно у женщин, часто сочетающееся с СД 2 типа, АГ и ЖКБ.
2. Наиболее объективным индексом неинвазивной оценки степени фиброза печени как элемента прогрессирования НАЖБП является NFS.
3. НАЖБП на нецирротической стадии характеризуется скучностью клинических проявлений, которые не носят специфического характера: умеренная гепатомегалия, минимальный цитолиз, повышение уровня γ -ГТП. Цирротическая стадия НАЖБП представлена типичными клинико-лабораторными синдромами, характерными для ЦП.
4. Длительность заболевания с момента установления диагноза, ожирение высокой степени (ИМТ выше $40 \text{ кг}/\text{м}^2$), сопутствующая ЖКБ и хронически повышенный уровень γ -ГТП при лабораторном исследовании являются независимыми маркерами НАЖБП и определяют тяжесть ее течения.
5. У здоровых добровольцев в московской популяции и у пациентов с НАЖБП на нецирротической стадии наиболее часто встречался «дикий» тип гена PNPLA3, в то время как у пациентов с ЦП в исходе НАЖБП, напротив, преобладал мутантный тип гена PNPLA3 (rs738409, аллель G).
6. Гомозиготный генотип PNPLA3 (GG) достоверно чаще ассоциировался с продвинутой стадией фиброза печени (F3-F4) у пациентов на нецирротической стадии НАЖБП и у пациентов с ЦП. Важно отметить, что у носителей полиморфизма прогрессирование заболевания возможно при отсутствии выраженных проявлений МС.
7. У лиц в московской популяции преобладает «дикий тип» гена FGF21. Достоверно чаще мутация гена FGF21 встречается в группе пациентов на

нецирротической стадии НАЖБП, однако она не ассоциировалась с тяжестью течения заболевания.

Практические рекомендации

1. С целью оценки прогноза прогрессирования НАЖБП целесообразно учитывать длительность заболевания с момента установления диагноза, возраст пациентов, а также их коморбидный фон.
2. Наличие ожирения, хронического холестаза и ЖКБ у пациентов с НАЖБП, повышенных уровней γ-ГТП и более высокие значения АСТ в сравнении с АЛТ является дополнительным основанием для более тщательного диспансерного наблюдения за данной категорией больных. В комплексную программу обследования пациентов на нецирротической стадии НАЖБП для оценки наличия выраженного фиброза печени целесообразно использование метода NFS.
3. В программу комплексного клинического обследования пациентов с НАЖБП (особенно важно на доцирротической стадии) целесообразно включать определение полиморфизма гена PNPLA3 rs738409 с целью прогнозирования риска развития ЦП.
4. Достоверно более частая встречаемость полиморфного варианта гена FGF21 rs838133 среди пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровой популяцией определяет этот вариант полиморфизма как «кандидатный» в российской популяции и может применяться для оценки риска развития НАЖБП в целом. Однако полиморфизм гена FGF21 rs838133 у больных с НАЖБП не был ассоциирован с достоверно более высоким риском развития ЦП, а также не коррелировал с тяжестью течения заболевания, в связи с чем рекомендация включения данного исследования в диагностический перечень у пациентов с НАЖБП с целью оценки риска развития ЦП и предсказания тяжести заболевания является нецелесообразной.

Список сокращений и условных обозначений

АМФК – Аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВРВ – варикозно-расширенные вены

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ЖКБ – желчекаменная болезнь

ИГА – индекс гистологической активности

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

ЛПС – липополисахарид

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитная резонансная томография

МРЭ – магнитная резонансная эластография

МС – метаболический синдром

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

ПДРФ – полиморфизм длин рестрикционных фрагментов

ПМРС – протонная магнитно-резонансная спектроскопия

РАС – ренин-ангиотензиновая система

СД – сахарный диабет

СЖК – свободные жирные кислоты

СКФ – скорости клубочковой фильтрации

СОАГС – синдром обструктивного апноэ-гипопноэ сна

СПКЯ – поликистозный овариальный синдром

ССЗ – сердечнососудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ТФР – трансформирующий фактор роста

ТЭ – транзиентная эластометрия

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО – фактор некроза опухоли

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦП – цирроз печени

ЩФ – щелочная фосфатаза

ЭР – эндоплазматический ретикулум

γ-ГТП – γ-глутамилтранспептидаза

АМА – антимитохондриальные антитела

ANA – антинуклеарные антитела

ANCA – антитела к цитозолю нейтрофилов

AUDIT – Alcohol Use Disorders Identification Test

CAGE – Cut down (сократить), Annoyed (раздражённый), Guilty (виноватый), Eye-opener (глоток спиртного)

CAP – controlled Attenuation Parameter (контролируемый параметр затухания)

ELF – Enhanced Liver Fibrosis (расширенная шкала фиброза печени)

FGF – fibroblast growth factor (фактор роста фибробластов)

FIB-4 – fibrosis 4 calculator (индекс фиброза-4)

FLI – fatty liver index (жировой индекс печени)

FXR – фарнезоидный x-рецептор

GCKR – glucokinase regulatory protein (гена регуляции глюкокиназы)

HOMA-IR – индекс инсулинрезистентности

HRI – hepatorenal index (гепаторенальный индекс)

HSI – hepatic steatosis index (индекс стеатоза печени)

HU – единиц Хаунсфилда

LAP – lipid accumulation product (продукт накопления липидов)

LPIAT 1 – lysophosphatidylinositol-acyltransferase-1 (лизофосфатидилинозитол ацилтрансфераза 1)

MBOAT7 – membrane bound O-acyltransferase domain containing 7 (содержащий мембраносвязанный домен О-ацилтрансферазы 7)

MELD – Model for End Stage Liver Disease

NAFLD-LFS – NAFLD liver fat score (шкала содержания жира при НАЖБП)

NFS - NAFLD fibrosis score (шкала фиброза неалкогольной жировой болезни печени)

PDFF – proton density fat fraction (протонная плотность жировой фракции)

PDGF – platelet-derived growth factor (фактора роста тромбоцитов)

PNPLA3 - patatin-like phospholipase domain-containing 3 (пататин-подобный фосфолипазный домен 3)

SMA – антитела к гладкомышечным клеткам

SREBP-1c – Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1(стерол-связывающего регуляторного элемента фактора транскрипции 1)

TGR – рецептор желчных кислот

TLR – toll-подобный рецептор

TM6SF2 – transmembrane 6 superfamily member 2 (трансмембранный 6 член суперсемейства 2)

Список литературы

1. Абдулхабирова, Ф. М. Современные методы диагностики и лечения гипотиреоза / Ф. М. Абдулхабирова // Трудный пациент. – 2014. – Т. 7, № (12). – С 42-47.
2. Аметов, А. С. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом типа 2: современный взгляд на проблему / А. С. Аметов, М. А. Прудникова // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2016. – №3. – С. 74-81.
3. Бобров, А. Н. Цирроз печени: этиологические, эпидемиологические, клинико-диагностические и профилактические аспекты по данным 15-летнего (1996-2010 гг.) наблюдения в многопрофильном госпитале: дис. д-ра мед. наук:14.01.04/ Бобров Александр Николаевич. – М., 2011. – С. 358.
4. Буторова, Л. И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения: пособие для врачей / Л. И. Буторова. – Москва: Форте прнт., 2012. – 52 с.
5. Васендин, Д. В. Структурные изменения в печени при метаболическом синдроме / Д. В. Васендин // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. – 2015. – Т. 22, № 4. – С. 20-27.
6. Влияние полиморфизма гена PNPLA3 на течение неалкогольной жировой болезни печени / К. Л. Райхельсон [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2019. – Т. 27, № 12. – С. 85-88.
7. Вовк, Е. И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проатерогенное заболевание: диагностика и лечение в общей практике / Е. И. Вовк //

- Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2017. – Т. 1, № 2. – С. 68-79.
8. Гепатит С и его исходы в России: анализ заболеваемости распространенности и смертности до начала программы элиминации инфекции / Н. Н. Пименов [и др.] // Инфекционные болезни. – 2018. – Т. 16, № 3. – С. 37–45.
 9. Драпкина, О. М. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования — наблюдения DIREGL01903 / О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014. — Т. 24, № 4. — С. 32–38.
 10. Журавлев, Ю. И. Эволюция представлений о критериях диагностики и эпидемиологии метаболического синдрома (обзор литературы)/ Ю. И. Журавлев, В. Н. Тхорикова // Профилактическая медицина. – 2014. – Т. 17, № 4. – С. 52-56.
 11. Ивашкин, В. Т. Лечение осложнений цирроза печени / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Е. А. Федосына. – М.: Литерра. - 2011. - 59 с.
 12. Исследование полиморфизма гена PNPLA3 у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и различной стадией фиброза / Т. С. Кролевец [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – Т. 159, №. 11 – С. 24–32.
 13. Клиническая лабораторная диагностика: учебник / под. ред. В. В. Долгова, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования». – М.: ФГБОУ ДПО РМАПО, 2016. – 688с.
 14. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В. Т. Ивашкин [и др.] //

Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. - Т. 26, №2. – С. 24-42.

15. Кравчук, Ю. А. Клинико-морфологические особенности стеатогепатита алкогольной и метаболической этиологии: дис. д-ра мед. наук: 14.01.04 / Кравчук Юрий Алексеевич. – СПБ, 2016. – С. 286.
16. Макрофаги. Разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами / Н. Н. Сарбаева [и др.] // Гены и Клетки. – 2016. – Т. 11, № 1. – С. 9-17.
17. Мехтиев, С. Н. Желчнокаменная болезнь и неалкогольная жировая болезнь печени: сочетание и прогноз / С. Н. Мехтиев, О. А. Мехтиева // Лечащий врач. – 2017. - №3. – С. 77-82.
18. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) / Л. Б. Лазебник [и др.] // Экспериментальная и клиническая лаборатория. – 2017 . – Т. 138, №2. – С. 22-37.
19. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность?/ И. Г. Бакулин [и др.] // Гастроэнтерология. – 2015. – № (12)113. - С 57-64.
20. Павлов, Ч. С. Биопсия печени: методология и практика сегодня / Ч. С. Павлов, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 4. – С. 65–78.
21. Подымова, С. Д. Болезни печени; 4-е изд. Руководство для врачей / С. Д. Подымова – Москва: Медицина, 2005. – 766 с.
22. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно — поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 / Ивашкин В. Т. [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2015. — № 6. — С. 31–41.

23. Успенская, Ю. Б. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациенток с синдромом поликистозных яичников / Ю. Б. Успенская, И. В. Кузнецова, Э.Р. Ведзижева // Consilium medicum. – 2016. – Т. 18, № 6. – С. 52-58.
24. Циррозы печени / А. Ф. Блюгер [и др.] // Большая медицинская энциклопедия. Под ред. Б.В. Петровского 3-е изд. - Т. № 27. - М. Советская энциклопедия. - 1988. – С. 214.
25. Шапиева, Н. Т. Современные аспекты хронического гепатита В / Н. Т. Шапиева, Ж. Б. Понежева, В. В. Макашова, Х. Г. Омарова // Лечащий врач. – 2019. – №5. – С. 82-88.
26. Шиповская, А. А. Внутрипеченочный холестаз при неалкогольной жировой болезни печени / А. А. Шиповская, О. П. Дуданова // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90, № 2. – С. 69-74
27. Эпидемиология цирроза печени в Челябинской области по данным за 2006-2015 гг. / А. И. Долгушина [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 1. – С. 72-78
28. A comparison of liver fat content as determined by magnetic resonance imaging-proton density fat fraction and MRS versus liver histology in non-alcoholic fatty liver disease / I. S. Idilman [et al.] // Acta Radiologica. – 2016. – Vol. 57, № 3. – P. 271–278.
29. A longer duration of estrogen deficiency increases fibrosis risk among postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease / J. S. Klair [et al.] // Hepatology. – 2016. – №64. – P. 85–91.
30. A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity / S. Sookoian [et al.] // Journal of Lipid Research. – 2009. – Vol. 50, № 10. – P. 2111-2116.
31. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver / R. Pais [et al.] // Journal of Hepatology. – 2013. – Vol. 59, № 3. – P. 550–556.

32. Acalovschi, M. Gallstones in patients with liver cirrhosis: incidence, etiology, clinical and therapeutical aspects / M. Acalovschi // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – №20(23). – P. 7277–7285.
33. Accuracy of MR imaging-estimated proton density fat fraction for classification of dichotomized histologic steatosis grades in nonalcoholic fatty liver disease / Tang A. [et al.] // Radiology. – 2015. – Vol. 274, № 2. – P. 416–425.
34. Aminotransferase and gamma-glutamyltranspeptidase levels in obesity are associated with insulin resistance and the metabolic syndrome / G. Marchesini [et al.] // Journal of Endocrinological Investigation. – 2005. – Vol. 28, № 4. – P. 333–339.
35. Apnoeic-hypopnoeic episodes during obstructive sleep apnoea are associated with histological nonalcoholic steatohepatitis / P. Mishra [et al.] // Liver International. – 2008. – Vol. 28, № 8. – P. 1080-1086.
36. Argo, C.K. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis / C. K. Argo, P. G. Northup, A. M. Al-Osaimi, S. H. Caldwell // Journal of Hepatology. – 2009. – Vol. 51, № 2. – P. 371–379.
37. Aspartate transaminase to platelet ratio index (APRI) but not FIB-5 or FIB-4 is accurate in ruling out significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in an urban slum-dwelling population [Электронный ресурс] / K. M. Kolhe [et al.] // BMJ Open Gastroenterology. – 2019. – №6(1). – URL: <https://bmjopengastro.bmj.com/content/6/1/e000288> (дата обращения: 12.12.2019).
38. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis [Электронный ресурс] / S. Wu [et al.] // Scientific Reports. – 2016. - №6. – URL: <https://www.nature.com/articles/srep33386> (дата обращения: 01.03.2018).
39. Association of the rs738409 polymorphism in PNPLA3 with liver damage and the development of nonalcoholic fatty liver disease [Электронный ресурс] / K.

- Hotta [et al.] // BMC Medical Genetics. – 2010. – №11. – URL: <https://bmcmedgenet.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2350-11-172> (дата обращения: 20.02.2017).
40. Bataller, R. Liver fibrosis / R. Bataller, D.A. Brenner // International Journal of Clinical Medicine– 2005. – Vol. 115, № 3. – P. 209–218.
 41. Bedogni, G. A simple index of lipid overaccumulation is a good marker of liver steatosis [Электронный ресурс] / G. Bedogni, H. S. Kahn, S. Bellentani, C. Tiribelli // BMC Gastroenterology.-2010. – № 10. – URL: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-10-98> (дата обращения: 04.05.2018).
 42. Bessone, F. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression / F. Bessone, M. V. Razori, M. G. Roma // Cellular and Molecular Life Sciences. – 2019. – Vol. 76, № 1. – P. 99–128.
 43. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study / F. Imbert-Bismut [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 357, № 9262. – P. 1069-1075.
 44. Biomarkers for the prediction of liver fibrosis in patients with chronic alcoholic liver disease / S. Naveau [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2005. - № 3. - P. 167–174.
 45. Body fat distribution, relative weight, and liver enzyme levels: a population-based study / S. Stranges [et al.] // Hepatology. – 2004. – Vol. 39, № 3. – P. 754–763.
 46. Brea, A. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk / A. Brea, J. Puzo // International Journal of Cardiology. – 2013. – Vol. 167, № 4. - P. 1109–1117.
 47. Buzzetti, E. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / E. Buzzetti, M. Pinzani, E. A. Tsochatzis // Metabolism. – 2016. – Vol. 65, №. 8 – P. 1038-1048.

48. Byrne, C. D. Tests for diagnosing and monitoring non-alcoholic fatty liver disease in adults [Электронный ресурс] / C. D. Byrne, J. Patel, E. Scorletti, G. Targher // British Medical Journal. – 2018. – URL: <https://www.bmjjournals.org/content/362/bmj.k2734.long> (дата обращения: 30.08.2018)
49. Castera, L. Noninvasive evaluation of NAFLD / L. Castera, V. Vilgrain, P. Angulo // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2013. – № 10. – P. 666–675.
50. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea / F. Tanné [et al.] // Hepatology. – 2005. – Vol. 41, № 6. - P. 1290-1296.
51. Controlled attenuation parameter using the FibroScan® XL probe for quantification of hepatic steatosis for non-alcoholic fatty liver disease in an Asian population / W. K. Chan [et al.] // United European Gastroenterology Journal. – 2017. – Vol. 5, № 1. – P. 76-85.
52. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes / M. Sasso [et al.] // Ultrasound in medicine & biology. – 2010. – Vol. 36, № 11. – P. 1825–1835.
53. CHARGE Nutrition Working Group. DietGen Consortium Novel locus including FGF21 is associated with dietary macronutrient intake / A. Y. Chu [et al.] // Human Molecular Genetics. – 2013. – Vol. 22, № 9. – P.1895–1902.
54. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese / J. Aron-Wisnewsky [et al.] // Journal of Hepatology. – 2012. – Vol. 56, № 1. - P. 225-233.
55. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease / A.G. Shah [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2009. – Vol. 7, № 10. – P. 1104–1112.

56. Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy / K. Q. Shi [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2014. – Vol. 29, № 6. – P. 1149–1158.
57. Correlation between liver histology and novel magnetic resonance imaging in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease—MRI accurately quantifies hepatic steatosis in NAFLD / Z. Permutt [et al.] // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2012. – Vol. 36, № 1. – P. 22–29.
58. Current status, problems, and perspectives of non-alcoholic fatty liver disease research / N. Tanaka [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2019. – №25(2). – P. 163–177.
59. Day, C. P. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? / C. P. Day, O. F. James // Gastroenterology. – 1998. – Vol. 114, № 4. – P. 842–845.
60. Development of chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A cohort study / D.H. Sinn [et al.] // Journal of Hepatology. – 2017. – Vol. 67, № 6. – P. 1274- 1280.
61. Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease / J. Boursier [et al.] // J. Hepatol. – 2016. – Vol. 65, № 3. – P.570 –578.
62. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis / R. Hernaez [et al.] // Hepatology. – 2011. – Vol. 54, № 3. – P. 1082-1090
63. Diagnostic Performance of MR Elastography and Vibration-controlled Transient Elastography in the Detection of Hepatic Fibrosis in Patients with Severe to Morbid Obesity / J. Chen [et al.] // Radiology. – 2017. – Vol. 283, № 2. – P. 418-428.
64. 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 [et al.] // The Korean Journal of Internal Medicine. – 2016. – Vol. 31, № 3. – P. 479- 487.

65. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease [Электронный ресурс] / V. Ratziu [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2006. – № 6. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1386692/> (дата обращения: 12.10.2017).
66. Diagnostic value of a computerized hepatorenal index for sonographic quantification of liver steatosis / M. Webb [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2009. – Vol. 192, № 4. – P. 909-914.
67. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years / V.W. Wong [et al.] // Gut. – 2010. – Vol. 59, № 7. – P. 969–974.
68. Dissociation between fatty liver and insulin resistance in humans carrying a variant of the patatin-like phospholipase 3 gene / A. Kantartzis [et al.] // Diabetes. – 2009. – Vol. 58, № 11. – P. 2616–2623.
69. Dixon, J.B. Weight loss and non-alcoholic fatty liver disease: falls in gamma-glutamyl transferase concentrations are associated with histologic improvement / J. B. Dixon, P. S. Bhathal, P. E. O'Brien // Obesity Surgery. – 2016. – Vol. 16, №10. – P. 1278–1286.
70. Elevated serum GGT concentrations predict reduced insulin sensitivity and increased intrahepatic lipids / C. Thamer [et al.] // Hormone and Metabolic Research. – 2005. – Vol. 37, № 4. – P. 246–251.
71. Endocrine factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: do androgens play a role? / R. P. Kauffman [et al.] // Gynecological Endocrinology. – 2010. – Vol. 26, № 1. – P. 39-46.

72. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: Focus on high-risk groups / A. Lonardo [et al.] // *Digestive and Liver Disease.* – 2015. – Vol. 47, № 12. – P. 997-1006.
73. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades / Z.M. Younossi [et al.] // *Gut.* – 2020. – Vol. 69. – P. 564-568.
74. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO) EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease// *Journal of Hepatology.* – 2016. – Vol. 64, № 6. – P. 1388-1402.
75. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management / S. Mc Pherson [et al.] // *Journal of Hepatology.* – 2015. – Vol. 62, № 5. – P. 1148-1155.
76. Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease / J. Kozlitina [et al.] // *Nature Genetics.* – 2014. – Vol. 46, № 4. – P. 352–356.
77. External validation of the fatty liver index and lipid accumulation product indices, using ¹H-magnetic resonance spectroscopy, to identify hepatic steatosis in healthy controls and obese, insulin-resistant individuals / D. J. Cuthbertson [et al.] // *European Journal of Endocrinology.* – 2014. – Vol. 171, № 5. – P. 561–569.
78. FGF21 is a sugar-induced hormone associated with sweet intake and preference in humans / S. Soberg [et al.] // *Cell Metabolism.* – 2017. – Vol. 25, № 5. – P. 1045–1053.
79. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies / S. Singh [et al.] // *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* – 2015. – Vol. 13, № 4. - P. 643-654.

80. Flegal, K. M. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010 / K. M. Flegal, M. D. Carroll, B. K. Kit, C. L. Ogden // The Journal of the American Medical Association. – 2012. – Vol. 307, № 5. – P. 491–497.
81. Frayling, T. M., Beaumont R. N., Jones S. E. A Common Allele in FGF21 Associated with Sugar Intake Is Associated with Body Shape, Lower Total Body-Fat Percentage, and Higher Blood Pressure / Frayling, T. M., Beaumont R. N., Jones S. E. // Cell Reports. – 2018. – Vol. 23, №2. – P. 327-336.
82. Frerichs, F. T. Von Uber den Diabetes / F.T. Frerichs– Berlin: August Hirschwald, 1884. – P. 320.
83. Friedman, S. L. Activation of cultured rat hepatic lipocytes by Kupffer cell conditioned medium. Direct enhancement of matrix synthesis and stimulation of cell proliferation via induction of platelet-derived growth factor receptors / S. L. Friedman, M. J. Arthur // Journal of Clinical Investigation. – 1989. – Vol. 84, № 6. - P. 1780-1785.
84. Gallstone disease does not predict liver histology in nonalcoholic fatty liver disease / Y. Yilmaz [et al.] // Gut and Liver. – 2014. – №8(3). – P. 313–317.
85. Gallstone disease is associated with more severe liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease [Электронный ресурс] / A.L. Fracanzani [et al.] // PLoS One. – 2012. – №7(7). – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0041183> (дата обращения: 21.07.2018).
86. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease / S. Romeo [et al.] // Nature genetics. – 2008. – Vol. 40, № 12. – P. 1461-1465.
87. Genetic variation in transmembrane 6 superfamily member 2 and the risk of nonalcoholic fatty liver disease and histological disease severity / S. Sookoian [et al.] // Hepatology. – 2015. – Vol. 61, № 2. – P. 515-525.

88. Genome-Wide Association Analysis Identifies Variants Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease That Have Distinct Effects on Metabolic Traits [Электронный ресурс] / E. K Speliotes. [et al.] // PLOS Genetics. – 2011. – Vol. 7, № 3. – URL: <https://journals.plos.org/plosgenetics/article?id=10.1371/journal.pgen.1001310> (дата обращения: 30.12.2017).
89. Genome-wide meta-analysis of observational studies shows common genetic variants associated with macronutrient intake / T. Tanaka [et al.] // American Journal of Clinical Nutrition. – 2013. – Vol. 97, № 6. – P. 1395–1402.
90. Gentile, C. L. The Role of Fatty Acids in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / C. L. Gentile, M. J. Pagliassotti // The Journal of nutritional biochemistry. – 2008. – Vol. 19, № 9. – P. 567-576.
91. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention / Z. Younossi [et al.] // Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. – 2018. – №15. – P. 11–20.
92. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / Z.M. Younossi [et al.] // Hepatology. – 2016. – №64. – P. 73-84.
93. Glucagon-like peptide-1 analogue, liraglutide, improves liver fibrosis markers in obese women with polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver disease / H. Kahal [et al.] // Clinical Endocrinology. – 2014. – Vol. 81, № 4. – P. 523-528.
94. Glucokinase regulatory protein gene polymorphism affects liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease [Электронный ресурс] / S. Petta [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, № 3. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0087523> (дата обращения: 21.03.2017).

95. Glycemic variability Is an Independent Predictive Factor for Development of Hepatic Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease [Электронный ресурс] / M. Hashiba [et al.] // PLoS ONE. – 2013. – № 8(11). – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0076161> (дата обращения: 19.06.2019).
96. Hedgehog pathway activation parallels histologic severity of injury and fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease / C. D. Guy [et al.] // Hepatology. – 2012. – Vol. 55, № 6. – P. 1711–1721.
97. Hepatic steatosis in young lean insulin resistant women with polycystic ovary syndrome / A. Markou [et al.] // Fertility and Sterility. – 2010. – Vol. 93, № 4. – P. 1220-1226.
98. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease / J.H. Lee [et al.] // Digestive and Liver Disease. – 2010. – Vol. 42, № 7. – P. 503–508.
99. Hepatic steatosis: quantification by proton density fat fraction with MR imaging versus liver biopsy / I. S. Idilman [et al.] // Radiology. – 2013. – Vol. 267, № 3. – P. 767–775.
100. Hepatocyte telomere shortening and senescence are general markers of human liver cirrhosis / S. U. Wiemann [et al.] // The FASEB Journal. – 2002. – Vol. 16, № 9. – P. 935–942.
101. Hepatorenal index as an accurate, simple, and effective tool in screening for steatosis / R.H. Marshall [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2012. – Vol. 199, № 5. – P. 997–1002.
102. High glucose and hyperinsulinemia stimulate connective tissue growth factor expression: A potential mechanism involved in progression to fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis / V. Paradis [et al.] // Hepatology. – 2001. – Vol. 34, № 4. – P. 738–744.

103. Histologic variation of grade and stage of non-alcoholic fatty liver disease in liver biopsies / D. J. Janiec [et al.] // Obesity Surgery. -2005. – Vol. 15, № 4. – P. 497–501.
104. Histopathological stages of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: prevalences and correlated factors / N.C. Leite [et al.] // Liver International. – 2011. – Vol. 31, №5. – P. 700–706.
105. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease / L. Valenti [et al.] // Hepatology. – 2010. – vol. 51, № 4. – P. 1209-1217.
106. How good is controlled attenuation parameter and fatty liver index for assessing liver steatosis in general population: correlation with ultrasound / S. Carvalhana [et al.] // Liver International. – 2014. – Vol. 34, № 2. – P. 111–117.
107. I148M patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene variant and severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease / L. Valenti [et al.] // Hepatology. – 2010. – Vol. 52, № 4. – P. 1274-1280.
108. Inactivation of Tm6sf2, a Gene Defective in Fatty Liver Disease, Impairs Lipidation but Not Secretion of Very Low Density Lipoproteins / E. Smagris [et al.] // Journal of Biological Chemistry. – 2016. – №291(20). – P. 10659-10676.
109. Inagaki, T. Research Perspectives on the Regulation and Physiological Functions of FGF21 and its Association with NAFLD [Электронный ресурс] / T. Inagaki // Frontiers in Endocrinology (Lausanne) – 2015. – №6. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2015.00147/full> (дата обращения: 11.04.2017).
110. Increased androgen bioavailability is associated with non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome / E. Vassilatou [et al.] // Human Reproduction. – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 212-220.

111. Influence of lifestyle-related diseases and age on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease / T. Shima [et al.] // Hepatology Research. – 2015. – Vol. 45, №5. - P. 548–559.
112. Interleukin-33 overexpression is associated with liver fibrosis in mice and humans / P. Marvie [et al.] // Journal of Cellular and Molecular Medicine. - 2010. -№ 14. - P. 1726–1739.
113. Intrahepatic cholestasis in common chronic liver diseases / C. Jüngst [et al.] // European Journal of Clinical Investigation. – 2013. – Vol. 43, № 10. – P. – 1069-1083.
114. Kaya, E. Non-alcoholic fatty liver disease: A growing public health problem in Turkey [Электронный ресурс] / E. Kaya, Y. Yılmaz // Turkish Journal of Gastroenterology. – 2019. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6812945/> (дата обращения: 01.02.2020).
115. Kumar, R. Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Lean Subjects: Characteristics and Implication / Kumar R., Mohan S. // Journal of Clinical and Translational Hepatology.– 2017. – №5(3). – P. 216–223.
116. Laparoscopic cholecystectomy in patients with liver cirrhosis: 8 years experience in a tertiary center. A retrospective cohort study / E. H. Gad [et al.] // Annals of Medicine and Surgery. – 2020 – Vol. 51. – P. 1–10.
117. Lazo, M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective / M. Lazo, J.M. Clark // Seminars in Liver Disease. – 2008. – Vol. 28, № 4. – P. 339–350.
118. Li, A. A. Extrahepatic Manifestations of Nonalcoholic Fatty liver Disease [Электронный ресурс] / Li A. A., Ahmed A., Kim D. // Gut and Liver. – 2019. – URL: <https://www.scilit.net/article/1a76aa18fa82d3820fc94e84a9b1630f> (дата обращения: 30.03.2020).

119. LIDO Study Group; CYTOL study group. Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non alcoholo steato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease [Электронный ресурс] / T. Poynard [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2006. – №6. – URL: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-6-34> (дата обращения: 30.05.2017).
120. Lipid accumulation impairs adiponectin-mediated induction of activin a by increasing TGFbeta in primary human hepatocytes / J. Wanninger [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids. – 2011. – Vol. 1811, № 10. – P. 626–633.
121. Lipid accumulation in hepatocytes induces fibrogenic activation of hepatic stellate cells / H. Wobser [et al.] // Cell Research. – 2009. – Vol. 19, № 8. – P. 996–1005.
122. Lipid accumulation product is a powerful tool to predict non-alcoholic fatty liver disease in Chinese adults [Электронный ресурс] / H. Dai [et al.] // Nutrition & Metabolism – 2017. – URL: <https://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12986-017-0206-2> (дата обращения: 01.10.2017).
123. Liver steatosis assessed by controlled attenuation parameter (cap) measured with the XL probe of the FibroScan: a pilot study assessing diagnostic accuracy / M. Sasso [et al.] // Ultrasound in medicine & biology. – 2016. – Vol. 42, № 1. – P. 92–103.
124. Lonardo, A. NAFLD in Some Common Endocrine Diseases: Prevalence, Pathophysiology, and Principles of Diagnosis and Management [Электронный ресурс] / A. Lonardo, A. Mantovani, S. Lugari, G. Targher // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – №20(11). – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/11/2841> (дата обращения: 31.08.2019).

125. Loomba, R. Role of imaging-based biomarkers in NAFLD: Recent advances in clinical application and future research directions / Loomba R. // Journal of Hepatology. –2018. – №68(2). – P. 296–304.
126. Ludwig, J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease / J. Ludwig, T. R. Viggiano, D. B. McGill, B. J. Oh, // Mayo Clinic Proceedings. – 1980. – Vol. 55, № 7. – P. 434-438.
127. Magee, N. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis: Interactions between Liver Parenchymal and Nonparenchymal Cells [Электронный ресурс] / Magee N., Zou A., Zhang Y. // BioMed Research International. – 2016. – Vol. 2016. – URL: <https://pdfslide.net/documents/pathogenesis-of-nonalcoholic-steatohepatitis-interactions-between-.html> (дата обращения: 19.05.2017).
128. Magnetic resonance imaging more accurately classifies steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease than transient elastography / K. Imajo [et al.] // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150, № 3. – P. 626–637.
129. Marcuccilli, M. NAFLD and Chronic Kidney Disease / M. Marcuccilli, M. Chonchol // International Journal of Molecular Sciences. – 2016. – Vol. 17, № 4. – 562.
130. Measurement of the coronary flow velocity reserve in patients with non-alcoholic fatty liver disease / B. Pinarbasi [et al.] // Turkish Journal of Gastroenterology. – 2012. – Vol. 23, № 6. – P. 720- 726.
131. Menopausal stages and non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged women / S. Ryu [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2015. – №190. – P. 65–70
132. Musso, G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader, G. Pagano // Annals of Medicine. – 2011. – Vol. 43, № 8. – P. 617–649.

133. 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 [et. al] // Advances in Therapy. – 2017. – №34. – P. 1291–1326.
134. Nasr, P. Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A prospective follow-up study with serial biopsies / P. Nasr, S. Ignatova, S. Kechagias, M. Ekstedt // Hepatology Communications. – 2017. – Vol. 2, № 2. – P. 199–210.
135. NIKEI: a new inexpensive and non-invasive scoring system to exclude advanced fibrosis in patients with NAFLD [Электронный ресурс] / M. Demir [et al.] // PLoS One. – 2013. – № 8. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0058360> (дата обращения: 13.04.2017).
136. Nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in Brazilian middle-aged and older adults / M. Karnikowski [et al.] // Sao Paulo Medical Journal. – 2007. – Vol. 125, № 6. – P. 333–337.
137. Nonalcoholic fatty liver disease and its association with obesity, insulin resistance and increased serum levels of C-reactive protein in Hispanics / A. Riquelme [et al.] // Liver International. – 2009. – Vol. 29, № 1. – P. 82–88.
138. Nonalcoholic fatty liver disease as a Predictor of Atrial Fibrillation in Middle -Aged Population |(OPERF Study) [Электронный ресурс] / A. J. Karajamaki [et al.] // PLoS One. – 2015. – №16. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0142937> (дата обращения: 29.06.2017).
139. Nonalcoholic fatty liver disease associated with gallstones in females rather than males: a longitudinal cohort study in Chinese urban population [Электронный ресурс] / J. Liu [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2014. – №14. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12876-014-0213-y> (29.09.2020).

140. Nonalcoholic fatty liver disease associated with obstructive sleep apnea: just a coincidence? / C. Daltro [et al.] // Obesity Surgery. – 2010. – Vol. 20, № 1. – P. 1536-1543.
141. Nonalcoholic fatty liver: epidemiology and natural history / M. Masarone [et al.] // Reviews on Recent Clinical Trials. – 2014. – Vol. 9, № 3. – P. 126-133.
142. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in a Sudanese population: What is the prevalence and risk factors / A. O. Almobarak [et al.] // Arab Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 15, №1. – P. 12-15.
143. Nonalcoholic fatty liver disease in older people / J. Frith [et al.] // Gerontology. – 2009. – Vol. 55, №6. - P. 607–613.
144. Nonalcoholic fatty liver disease increases the mortality from acute coronary syndrome: an observational study from Sri Lanka [Электронный ресурс] / N. Perera [et al.] // BMC Cardiovascular Disorders. – 2016. - №16. – URL: <https://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-016-0212-8> (дата обращения: 17.09.2017).
145. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance and lipid accumulation product in women with polycystic ovary syndrome / D. Macut [et al.] // Human Reproduction. – 2016. – Vol. 31, № 6. – P. 1347-1353.
146. Nonalcoholic fatty liver disease prevalence and associated risk factors—A study from rural sector of Maharashtra / L. Anurag [et al.] // Tropical Gastroenterology. – 2015. – №36. – P. 25–30.
147. Nonalcoholic Fatty Liver: The Association with Metabolic Abnormalities, Body Mass Index and Central Obesity—A Population-Based Study / M.R. Ostovanh [et al.] // Metabolic syndrome and related disorders. – 2015. – Vol. 15, №7. – P. 304-311.
148. Noninvasive biomarkers for the screening of fibrosis, steatosis and steatohepatitis in patients with metabolic risk factors: FibroTest-FibroMax experience / M.

Munteanu [et al.] // Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases.— 2008.— Vol. 17, № 2. — P. 187—191.

149. Noninvasive fibrosis markers and chronic kidney disease among adults with nonalcoholic fatty liver in USA / K. Wijarnpreecha, [et al.] // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. – 2018. – Vol. 30, № 4. – P. 404-410.
150. Non-invasive means of measuring hepatic fat content / S.R. Mehta [et al.] // World Journal of Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, № 22. – P. 3476–3483.
151. Onyekwere, C. A. Non-alcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome in an urban hospital serving an African community / C. A. Onyekwere, A. O. Ogbera, B.O. Balogun // Annals of Hepatology. – 2011. – Vol. 10, № 2. – P. 119–124.
152. OSAS-related inflammatory mechanisms of liver injury in nonalcoholic fatty liver disease [Электронный ресурс] / E. Paschetta [et al.] // Mediators of Inflammation. – 2015. – Vol. 2015. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2015/815721/> (дата обращения: 12.11.2019).
153. Overview of the diagnostic value of biochemical markers of liver fibrosis (FibroTest, HCV FibroSure) and necrosis (ActiTest) in patients with chronic hepatitis C [Электронный ресурс] / T. Poynard [et al.] // Comparative Hepatology. – 2004. – № 3. – URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/1476-5926-3-8> (дата обращения: 13.06.2017).
154. Paradoxical lower serum triglyceride levels and higher type 2 diabetes mellitus susceptibility in obese individuals with the PNPLA3 148M variant [Электронный ресурс] / C.N. Palmer [et al.] // PLoS One. – 2012. – №7(6). – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377675/> (дата обращения: 23.12.2018).

155. Park, J. H. The prevalence and risk factors of gallstones in Korean patients with liver cirrhosis / J. H. Park, T. N. Kim, S. H. Lee // Hepatogastroenterology. – 2013. – №60. – P. 461–465.
156. Peleg, N. AST to Platelet Ratio Index and fibrosis 4 calculator scores for non-invasive assessment of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / N. Peleg, A. Issachar, O. Sneh-Arbib, A. Shlomai // Digestive and Liver Disease. – 2017. – Vol. 49, №10. – P. 1133–1138.
157. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease / L. Fedchuk [et al.] // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. – 2014. – Vol. 40, № 10. – P. 1209–1222.
158. Performance of biomarkers FibroTest, ActiTTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity: meta analysis of individual patient data [Электронный ресурс] / Poynard T. [et al.] // PLoS ONE. – 2012. - № 7. – URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0030325> (дата обращения: 29.05.2017).
159. Performance of ELF serum markers in predicting fibrosis stage in pediatric non-alcoholic fatty liver disease / V. Nobili [et al.] // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 136, № 1. – P. 160–167.
160. Petrucciani, N. Molecular pathways between obesity, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and hepatocellular carcinoma (HCC) / Petrucciani N., Gugenheim J. // Hepatobiliary Surgery and Nutrition. – 2019. – Vol. 8, № 4. – P. 395–397.
161. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations / L. Castera [et al.] // Hepatology. – 2010. – Vol. 51, № 3. – P. 828–835.
162. PNPLA3 has retinyl-palmitate lipase activity in human hepatic stellate cells / C. Pirazzi [et al.] // Human Molecular Genetics. – 2014. – Vol. 23, № 15. – P. 4077–4085.

163. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease / Speliotes E. K. [et al.] // Hepatology (Baltimore, Md). – 2010. – Vol. 52, № 3. – P. 904-912.
164. Potential impact of screening for fatty liver disease by transient elastography with liver stiffness and controlled attenuation parameter measurements: a pilot study / M. Peiseler [et al.] // Zeitschrift für Gastroenterologie – 2017. – Vol. 55, № 8. – P. 754-760.
165. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B / R.P. Myers [et al.] // Journal of Hepatology. – 2003. – Vol. 39, № 2. – P. 222–230.
166. Prediction of nonalcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors / A. Kotronen [et al.] // Gastroenterology. – 2009. – Vol. 137, № 3 - P. 865–872.
167. Predictors of all-cause mortality and liver-related mortality in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / M. Stepanova [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. – 2013. – Vol. 58, № 10. - P. 3017–3023.
168. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort / M. J. Armstrong [et al.] // Journal of Hepatology – 2012. – Vol. 56, №1. – P. 234-240.
169. Prevalence and associated risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in hospitalized patients / C. Radu [et al.] // Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. – 2008. – Vol.17, №3. – P. 255-260.
170. Prevalence and determinants of fatty liver in normal-weight and overweight young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study / E. Suomela [et al.] // Annals of Medicine. – 2015. – №47(1). – P. 40–46.
171. Prevalence and determinants of non-alcoholic fatty liver disease in lifelines: A large Dutch population cohort [Электронный ресурс] / E.H. Van den Berg [et al.] // PLoS One. – 2017. – №12(2) – URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5289609/> (дата обращения: 17.05.2017).

172. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain / L. Caballería [et al.] // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. – 2010. – Vol. 22, № 1. – P. 24–32.
173. Prevalence and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease among adults in urban Sri Lankan population / A. S. Dassanayake [et al.] // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2009. – Vol. 24, №7. – P. 1284–1288.
174. Prevalence of and risk factors for fatty liver in the general population of Northern Italy: the Bagnacavallo Study [Электронный ресурс] / F. G. Foschi [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2018. – №18(1). – URL: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-018-0906-8> (дата обращения: 31.01.2019).
175. Prevalence of and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in non-obese Japanese population, 2011-2012 / K. Nishioji [et al.] // Journal of Gastroenterology. – 2015. – Vol. 50, № 1. – P. 95-108.
176. Quantitative Imaging Biomarkers of NAFLD / Kinner S. [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. – 2016. – Vol. 61, № 5. – P. 1337-1347.
177. Quantitative magnetic resonance imaging of hepatic steatosis: validation in ex vivo human livers / P. Bannas [et al.] // Hepatology. – 2015. – Vol. 62, № 5. – P. 1444–1455.
178. Recombinant PNPLA3 protein shows triglyceride hydrolase activity and its I148M mutation results in loss of function / P. Pingitore [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta. – 2014. – Vol. 1841, №4. – P. 574–580.
179. Reeder, S. B. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy / S. B. Reeder, I. Cruite, G. Hamilton, C. B. Sirlin // J Magn Reson Imaging. – 2011. – Vol. 34, № 4. – P. 729–749.

180. Relation of physical activity to prevalence of nonalcoholic Fatty liver disease independent of cardiometabolic risk / E. T. Oni [et al.] // The American Journal of Cardiology. – 2015. – Vol. 115, № 1. – P. 34–39.
181. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and insulin resistance in Korean adults: A cross-sectional study / J.Y. Kim [et al.] // Clinica Chimica Acta. – 2016. – №458. – P. 12–17.
182. Risk for development of severe liver disease in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease: A long-term follow-up study / H. Hagström [et al.] // Hepatology Communications. – 2017. – №2(1). – P. 48–57.
183. Routine liver biopsy to screen for nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) during cholecystectomy for gallstone disease: is it justified? / A. Ramos-De la Medina [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2008. – №12. – P. 2097–2102.
184. Rowe, I. A. Lessons from Epidemiology: The Burden of Liver Disease / Rowe I. A. // Digestive Diseases. – 2017. – Vol. 35, № 4. – P. 304–309.
185. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease / V. Ratziu [et al.] // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 128, № 7. – P. 1898–1906.
186. Satapathy S.K. Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Satapathy S.K., Sanyal A.J. // Seminars in Liver Disease. – 2015. – Vol. 35, № 3. – P. 221-235.
187. Sayiner, M. Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in the United States and the Rest of the World / M. Sayiner, A. Koenig, L. Henry, Z. M. Younossi // Clinics in Liver Disease. – 2016. – Vol. 20, №2. – P. 205–214.
188. Serum γ -glutamyl transferase levels, insulin resistance and liver fibrosis in patients with chronic liver diseases [Электронный ресурс] / S. Petta [et al.] // PLoS One. – 2012. – №7(12). – URL:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3515567/> (дата обращения: 13.05.2018).

189. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study / W. M. Rosenberg [et al.] // Gastroenterology. – 2004. – Vol. 127, № 6. – P. 1704–1713.
190. Severity of nonalcoholic fatty liver disease and progression to cirrhosis are associated with atherogenic lipoprotein profile / M.S. Siddiqui [et al.] // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2015. – Vol. 13, № 5. – P. 1000–1008.
191. Sobhonslidsuk, A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and significant hepatic fibrosis defined by non-invasive assessment in patients with type 2 diabetes / A. Sobhonslidsuk, A. Pulsombat, P. Kaewdoung, S. Petraksa // Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. – 2015. – Vol. 16, №5. – P. 1789–1794.
192. Sonographic hepatorenal ratio: a noninvasive method to diagnose nonalcoholic steatosis / V. F. Borges [et al.] // Journal of Clinical Ultrasound. – 2013. – Vol. 41, № 1. – P. 18–25.
193. Sookoian S. Genetics of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Pathogenesis to Therapeutics / S. Sookoian, C.J. Pirola // Seminars in Liver Disease. – 2019. – Vol. 39, № 2. – P. 124-140.
194. Sookoian, S. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease / S. Sookoian, C.J. Pirola // Hepatology. – 2011. – Vol. 53, № 6. – P. 1883-1894.
195. Specifically PNPLA3-mediated accumulation of liver fat in obese patients with type 2 diabetes / J. M. Petit [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2010. – Vol. 95, № 12. – P. 430-436.
196. Sung, K.C. Development of new fatty liver, or resolution of existing fatty liver, over five years of follow-up, and risk of incident hypertension / K. C. Sung, S. H. Wild, C. D. Byrne // Journal of Hepatology. – 2014. – Vol. 60, № 5. - P. 1040-1045.

197. Steatosis and steatohepatitis in postmortem material from Northwestern Greece / C. D. Zois [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2010. – №16(31). – P. 3944–3949.
198. Than, N. N. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease / N. N. Than, P. N. Newsome // Atherosclerosis. - 2015. – Vol. 239, № 1. - P. 192–202.
199. The BARD score and the NAFLD fibrosis score in the assessment of advanced liver fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease / H. Cichoż-Lach [et al.] // Medical Science Monitor. – 2012. - №18(12). – P.735–740.
200. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis [Электронный ресурс] / T. Poynard [et al.] // Comparative Hepatology. – 2005. – № 4. – URL: <https://comparative-hepatology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1476-5926-4-10> (дата обращения: 27.09.2018).
201. The effect of the severity of liver cirrhosis on the level of lipids and lipoproteins / Chrostek L. [et al.] // Clinical and Experimental Medicine volume. – 2014. – №14(4). – P. 417–421.
202. The Epidemiology, Risk Profiling and Diagnostic Challenges of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. / Iqbal U. [et al.] // Medicines (Basel). – 2019. – Vol. 6, № 1. – P. 41.
203. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population [Электронный ресурс] / G. Bedogni, S. Bellentani, L. Miglioli et al. // BMC Gastroenterology. – 2006. – № 6. – URL: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-6-33> (09.06.2017).
204. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies / L. A. Adams [et al.] // Journal of Hepatology. – 2005. – Vol. 42, № 1. - P. 132–138.

205. The MBOAT7 variant rs641738 alters hepatic phosphatidylinositols and increases severity of non-alcoholic fatty liver disease in humans / P.K. Luukkonen [et al.] // Journal of Hepatology. – 2016. – Vol. 65, № 6. – P. 1263-1265.
206. The MBOAT7-TMC4 Variant rs641738 Increases Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Individuals of European Descent / R. M. Mancina [et al.] // Gastroenterology. – 2016. – Vol. 150, № 5. – P. 1219-1230.
207. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD / P. Angulo [et al.] // Hepatology. – 2007. – Vol. 45, № 4. – P. 846–854.
208. 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 [et al.] // Human Molecular Genetics. – 2009. – Vol. 18, №. - P. 4081-4088.
209. The PNPLA3 rs738409 C > G polymorphism is associated with the risk of progression to cirrhosis in NAFLD patients / U. Vespasiani-Gentilucci [et al.] // Scandinavian Journal of Gastroenterology. – 2016. – Vol. 51, № 8. – P.967–973.
210. The PNPLA3 Ile148Met interacts with overweight and dietary intakes on fasting triglyceride levels [Электронный ресурс] / I. A. Stojkovic [et al.] // Genes & Nutrition. – – 2014. – – №9(2). – – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3968290/> (дата обращения: 06.07.2018).
211. The PNPLA3 rs738409 G-allele associates with reduced fasting serum triglyceride and serum cholesterol in Danes with impaired glucose regulation [Электронный ресурс] / N.T. Krarup [et al.] // PLoS One. – 2012. – №7(7). – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3390392/> (дата обращения: 09.08.2018).

212. The rs738409 (I148M) variant of the PNPLA3 gene and cirrhosis: a meta-analysis / J.H. Shen [et al.] // Journal of Lipid Research. – 2015. – Vol. 56, № 1. – P. 167-175.
213. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease [Электронный ресурс] / Y. L. Liu [et al.] // Nat Commun. – 2014. – № 5. – URL: <https://www.nature.com/articles/ncomms5309> (дата обращения: 25.04.2018).
214. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease / P. Dongiovanni [et al.] // Hepatology. – 2015. – Vol. 61, № 2. – P. 506–514.
215. T(1) independent, T(2) (*) corrected chemical shift based fat-water separation with multipeak fat spectral modeling is an accurate and precise measure of hepatic steatosis / C. D. Hines [et al.] // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2011. – Vol. 33, № 4. – P. 873–881.
216. Usefulness of a combined evaluation of the serum adiponectin level, HOMA-IR, and serum type IV collagen 7S level to predict the early stage of nonalcoholic steatohepatitis / Shimada M. [et al.] // American Journal of Gastroenterology. – 2007. – Vol. 102, № 9. – P. 1931–1938.
217. Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis / W. Dunn [et al.] // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 131, № 4. – P. 1057- 1063.
218. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population [Электронный ресурс] / Y. Sumida [et al.] // BMC Gastroenterology. – 2012. – № 12. – URL: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-230X-12-2> (дата обращения: 18.06.2017).
219. Venkatesh, S. K. Magnetic resonance elastography of liver: technique, analysis, and clinical applications/ S. K. Venkatesh, M. Yin, R. L.Ehman // Journal of Magnetic Resonance Imaging. – 2013. – Vol. 37, № 3. – P.544-555.

220. Vernon, G. Systematic Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults / G. Vernon, A. Baranova, Z. M. Younossi // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2011. – Vol. 34, №3. - P. 274–285.
221. Wainwright, P. Bidirectional Relationships and Disconnects between NAFLD and Features of the Metabolic Syndrome [Электронный ресурс] / P. Wainwright, C.D. Byrne // International Journal of Molecular Sciences. – 2016. – Vol. 17, № 3. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/3/367> (Дата обращения: 10.08.2019).
222. Wespasiani-Gentilucci, U. The role of intestinal microbiota in the pathogenesis of NAFLD: starting points for intervention / U. Wespasiani- Gentilucci, P. Gallo, A. Picardi // Archives of Medical Science. – 2018. – Vol. 14, № 3. – P. 701–706.
223. Westwater, J. Liver impairment in the obese / J. Westwater, D. Fainer // Gastroenterology. – 1958. – Vol. 34, № 4. – P. 686-693.
224. Wong, V. W. Prevalence of the TM6SF2 variant and non-alcoholic fatty liver disease in Chinese / V. W. Wong, G. L. Wong, C. H. Tse, H. L. Chan //Journal of Hepatology. – 2014. – Vol. 61, № 3. – P.708-709.
225. Xia, M. F. NAFLD and Diabetes: Two Sides of the Same Coin? Rationale for Gene-Based Personalized NAFLD Treatment [Электронный ресурс] / M. F. Xia, H. Bian, X. Gao // Frontiers in Pharmacology. – 2019. – №10. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6691129/> (дата обращения: 17.12.2019).
226. Yilmaz, Y. Noninvasive detection of hepatic steatosis in patients without ultrasonographic evidence of fatty liver using the controlled attenuation parameter evaluated with transient elastography / Y. Yilmaz, R. Ergelen, H. Akin, N. Imeryuz // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. – 2013. – Vol. 25, № 11. – P. 1330–1334.

227. Yu, Y. Insights into the Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutics of Nonalcoholic Fatty Liver Diseases [Электронный ресурс] / Y. Yu, J. Cai, Z. She, H. Li // Advanced Science. – 2018. – Vol. 6, №4. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6382298/> (дата обращения: 03.05.2019).
228. Zain, S. M. A multi-ethnic study of a PNPLA3 gene variant and its association with disease severity in non-alcoholic fatty liver disease / S. M. Zain, Z. Mohamed, R. Mohamed // Human Genetics. – 2012. – №131(7). – P. 1145–1152.
229. Zain, S. M. Common variant in the glucokinase regulatory gene rs780094 and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis / S. M. Zain, Z. Mohamed, R. Mohamed // Journal of Gastroenterology and Hepatology. – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 21–27.
230. Zelman, S. The liver in obesity / S. Zelman // Archives of Internal Medicine. – 1952. – Vol. 90, № 2.– P. 141-156.
231. Zhou, W. C. Pathogenesis of liver cirrhosis / W. C. Zhou, Q. B. Zhang, L. Qiao // World Journal of Gastroenterology. – 2014. – Vol. 20, № 23. – P. 7312-7324.

Список таблиц

Таблица 1. Возраст пациентов на момент установления диагноза ЦП.....	45
Таблица 2. Класс ЦП пациентов группы I по классификации Child- Turcotte-Pugh.....	47
Таблица 3. Клинические синдромы у пациентов группы I.....	48
Таблица 4. Сопутствующая патология, выявленная у пациентов группы I.....	50
Таблица 5. Морфологические особенности ЦП у пациентов группы I.....	53
Таблица 6. Средние сроки с момента установления диагноза НАЖБП и степень фиброза печени у пациентов группы II.....	55
Таблица 7. Выраженность ожирения в зависимости от стадии фиброза.....	59
Таблица 8. Сравнительная характеристика пациентов групп I и II по основным лабораторным показателям.....	60
Таблица 9. Сравнительная характеристика сопутствующей патологии у пациентов группы I и группы II.....	63
Таблица 10. Сравнительный анализ полученных результатов расчёта индексов APRI, NFS, FIB4 пациентов групп I и II.....	67
Таблица 11. Сравнительная характеристика пациентов групп II в зависимости от варианта гена PNPLA3.....	75
Таблица 12. Ассоциация ЦП и полиморфизма гена PNPLA3 rs738409.....	78
Таблица 13. Частота встречаемости вариантов гена PNPLA3 у пациентов групп I и II в зависимости от стадии фиброза.....	79
Таблица 14. Сравнительная характеристика пациентов группы II в зависимости от наличия мутации в генотипе.....	86

Список иллюстраций

Рисунок 1. Сравнительная характеристика пациентов групп I и II.....	56
Рисунок 2. Ассоциация ожирения и цирроза печени.....	58
Рисунок 3. Уровень γ -ГТП у пациентов групп I и II.....	62
Рисунок 4. Уровень общего билирубина у пациентов групп I и II.....	62
Рисунок 5. Уровень прямого билирубина у пациентов групп I и II.....	63
Рисунок 6. Распределение генотипов PNPLA3 у пациентов, включенных в исследование.....	74
Рисунок 7. ИМТ у пациентов группы II в зависимости от варианта гена PNPLA3.....	77
Рисунок 8. Уровень триглицеридов в зависимости от генотипа PNPLA3.....	78
Рисунок 9. Частота встречаемости полиморфизма FGF21 rs838133 у участников исследования.....	85

Приложения

Приложение А

Таблица А1 - Распространенность НАЖБП в разных странах мира

Страна	Частота выявления НАЖБП	Метод скрининга	Участники исследования	Ссылка
США	31,9%	УЗИ – расчет индекса жира печени (US-FLI)	58731 человек из базы данных National Health and Nutrition Examination Survey	[73]
Румыния	20%	УЗИ	3005 пациентов медицинского центра в г. Клуж-Напока в возрасте > 20 лет	[169]
Италия	22%	УЗИ	3933 жителя г. Баньякавалло в возрасте от 30 до 60 лет	[174]
Испания	25,8%	УЗИ	766 пациентов из 25 центров первичной медицинской помощи в г. Барселона	[172]
Нидерланды	22%	FLI	167 729 жителей севера Нидерландов в возрасте от 18 до 91 год	[171]

Англия	26,39%	УЗИ	1118 пациентов с ↑АСТ, АЛТ, γ-ГТП, ЩФ из центров первичной медицинской помощи г. Бирмингема и лондонского боро Ламбета	[30]
Греция	31,3%	Биопсия печени	600 аутопсий печени (наиболее частые причины смерти ИБС и ДТП)	[197]
Финляндия	15,2%	УЗИ	1621 человек из популяции Финляндии от 34 до 49 лет	[170]
Бразилия	36%	УЗИ	5743 человек, проходивших периодические осмотры в медицинском центре Еврейской больницы Альберта Эйнштейна в г. Сан-Паулу (возраст 43 ± 10 лет)	[180]
Чили	23%	УЗИ	832 жителя г. Сантьяго старше 18 лет	[137]
Иран	35,2%	УЗИ	7723 жителя г. Амоль	[147]
Турция	60,1%	УЗИ	2797 жителя региона	[114]

			Каппадокия	
Судан	20%	УЗИ	100 пациентов гастроэнтерологического отделения Национального центра заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени, Больница Ибн Сина	[142]
Нигерия	8,7%		150 пациентов эндокринологической клиники городского университетского учебного госпиталя в г. Лагосе	[151]
Австралия	12,8%	УЗИ	1170 жителей г. Перт в возрасте 17 лет	[187]
Китай	30%	УЗИ	40459 пациентов 3-ей больницы в г. Саньян в возрасте 18-94 года	[122]
Южная Корея	20%	УЗИ	1695 жителей г. Сеул, проходящих периодические медицинские осмотры	[181]
Япония	24,6%	УЗИ	5433 пациентов госпиталя Красного креста г. Киота	[175]

Индия	28,1%	УЗИ	410 пациентов больницы г. Нандед	[146]
Шри-Ланка	32,6%	УЗИ	2985 жителей г. Рагама в возрасте 35-64 года	[173]

Приложение Б

Таблица Б1 - Вопросник «Прием гепатоксичных лекарственных препаратов»

Код пациента _____	
Имели ли вы когда-нибудь онкологическое заболевание, в том числе заболевание крови? Если да, то какую терапию вы получали?	
Имеете ли вы ревматологическое заболевание (системная красная волчанка, системная склеродермия, ревматоидный артрит, псориаз, подагра, болезнь Бехтерева, системные васкулиты, реактивный артрит)? Если да, то какую терапию вы получаете?	
Имеются ли у вас заболевания кишечника? Если да, то какую терапию вы получаете?	
Выявлялся у вас туберкулез? Если да, то какую терапию вы получали?	
Страдаете ли вы ВИЧ-инфекцией? Если да, то какую терапию вы получаете?	
Была ли у вас малярия?	
Принимаете ли вы оральные контрацептивы?	
Имеете ли вы заболевания сердечно-сосудистой системы? Если да, то какую терапию вы получаете?	

<p>Принимали ли вы когда-нибудь антибиотики? Если да, то какие и как длительно</p>	
<p>Принимали ли вы когда-нибудь следующие психотропные препараты: хлорпромазин, карбамазепин, феназепам, клоназепам, диазепам, амитриптилин, валпроат натрия, фенобарбитал, флуоксетин, фенитоин, метилдофа?</p>	
<p>Если да, то какой и как длительно?</p>	
<p>Принимали ли вы когда-нибудь анаболические стероиды?</p>	
<p>Принимали ли вы нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак, кетопрофен, ибупрофен, индометацин, парацетамол, ацетилсалициловая кислота)?</p> <p>Если да, то какое и как длительно?</p>	
<p>Какие еще препараты вы принимаете?</p>	