

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СМОЛЕНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ВЕНИДИКТОВА ДАРЬЯ ЮРЬЕВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ СТЕАТОМЕТРИИ
В ДИАГНОСТИКЕ И МОНИТОРИНГЕ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ
БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

3.1.18 – Внутренние болезни (медицинские науки)

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Борсуков Алексей Васильевич

Смоленск, 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК АКТУАЛЬНЫЙ АСПЕКТ СОВРЕМЕННОЙ ГЕПАТОЛОГИИ	16
1.1 Современные представления об определении, эпидемиологии, взаимосвязи ожирения, метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени.....	16
1.2. Клинико-лабораторная и инструментальная диагностика метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени	19
1.3. Подходы к медикаментозному и немедикаментозному лечению неалкогольной жировой болезни печени	32
1.4. Обсуждение алгоритмов диагностики и мониторинга неалкогольной жировой болезни печени.....	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	43
2.1. Общая клиническая характеристика больных	43
2.2. Данные лабораторного динамического наблюдения пациентов	60
2.3. Методики инструментального обследования и морфологическая оценка биоптатов печени	65
2.4. Способ проведения количественный ультразвуковой стеатометрии печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени	79
2.5. Программа немедикаментозного лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени	84
2.6. Статистические методы обработки результатов исследования	96
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	99
3.1. Результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени	99
3.2. Результаты оценки уровня комплаентности к проведению биопсии	

печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени	115
3.3. Ультразвуковая стеатометрия в алгоритме мультипараметрического ультразвукового исследования и в сравнении с морфологической оценкой биоптатов печени.....	121
3.4. Данные клинического мониторинга немедикаментозного лечения неалкогольной жировой болезни печени	136
3.5. Предлагаемый терапевтический алгоритм диагностики неалкогольной жировой болезни печени	149
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	167
ВЫВОДЫ	187
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	188
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	189
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:.....	190

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АЛТ – аланин-аминотрансфераза
- АСТ – аспартат-аминотрансфераза
- АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВО – висцеральное ожирение
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза
- ГИ – гиперинсулинемия
- ГИн – гликемический индекс
- ГЛП – гиперлипопротеидемия
- ГРИ – гепаторенальный индекс
- ГЦК – гепато-целлюлярная карцинома
- ДЛП – дислипопротеидемия
- ДРА – двух-энергетическая рентгеновская абсорбциометрия
- ИМЖ – индекс массы жира
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР – инсулинорезистентность
- КЗ – коэффициент затухания
- КТ – компьютерная томография
- КУУЗ – контраст-усиленное ультразвуковое исследование
- КЭ – компрессионная эластография
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- МАЗБП – метаболизм-ассоциированная жировая болезнь печени
- МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография
МС – метаболический синдром
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит
нБИМ – неинвазивная биоимпедансометрия
НСП – неалкогольный стеатоз печени
ОАК – общий анализ крови
ОАМ – общий анализ мочи
ОБ – объем бедер
ОСП – очаговый стеатоз печени
ОТ – объем талии
ПТИ – протромбиновый индекс
РП – рациональное питание
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистая система
ТГ – триглицериды
ТЭ – транзистная эластография
УЗ – ультразвуковой (-ая)
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФА – физическая активность
ФП – фиброз печени
ЦДК – цветное доплеровское картирование
ЦП – цирроз печени
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭСВ – эластография сдвиговых волн

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время во всем мире увеличивается частота выявления пациентов с диффузными заболеваниями печени различной этиологии [4, 12, 23, 38, 45, 52, 65, 92]. В большинстве стран мира неалкогольная жировая болезнь печени занимает первое место среди всех диффузных заболеваний печени, а частота встречаемости неалкогольной жировой болезни печени варьирует и в среднем составляет 20-33% [23, 26, 40, 42, 49, 50, 84, 91, 170, 214]. Эти данные соответствуют распространенности МС и его компонентов [4, 10, 38, 60, 62, 63, 66, 67, 68, 70, 71, 74, 81, 83, 88, 105].

Российское общество по изучению печени под термином неалкогольная жировая болезнь печени определяет самостоятельную нозологическую единицу, в основе патогенетических механизмов которой лежат феномены гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [26, 30, 34, 40, 53, 55, 66, 79, 87, 139, 143, 149, 150, 169, 172, 180, 288]. Также согласно данному определению патология включает в себя ряд клиничко-морфологических изменений паренхимы печени: неалкогольный стеатоз (жировая дистрофия, которая характеризуется избыточным (>5% от массы органа) накоплением триглицеридов в цитоплазме гепатоцитов), неалкогольный стеатогепатит первичный и вторичный, цирроз и рак печени [14, 18, 23, 24, 27, 29, 30, 38, 40, 80, 84, 91, 108, 111, 145, 290]. Европейские ассоциации по изучению болезней печени, диабета и ожирения дают более точное определение, делая акцент на наличии морфологических форм заболевания с разным прогнозом: неалкогольный стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит, в свою очередь фиброз, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома являются формами (вариантами) различной степени тяжести неалкогольного стеатогепатита [103, 129, 153, 157, 159, 172, 187, 195, 197, 204, 219].

Прогноз заболевания, а также стратегия и тактика ведения пациентов определяется в первую очередь выраженностью стеатоза печени, данный показатель в дальнейшем влияет на сроки ухудшения состояния - прогрессирования основного заболевания и определяет риск развития возможных осложнений и неблагоприятных исходов [1, 7, 14, 16, 18, 19, 22, 24, 26, 29, 30, 52, 53, 55, 56, 60, 66, 69, 74, 75, 88, 147, 243, 249].

Сложность качественной и количественной диагностики неалкогольной жировой болезни печени остается актуальной проблемой на современном этапе развития медицины [53, 64, 84, 91, 108, 111, 115, 141, 170]. В настоящее время не вызывает сомнений важность полноценной и своевременной оценки выраженности протекаемых в печени патологических процессов: она необходима в практике врача-клинициста (терапевта, гастроэнтеролога, кардиолога, эндокринолога и др.) для определения стадии (формы), прогноза заболевания и возможности своевременно изменить тактику лечения пациентов [38, 39, 41, 48, 50, 52, 66, 72, 120, 131, 144, 146, 148, 213, 222, 251]. Следовательно, проблема является многоуровневой, а значит и требует содержательного и комплексного алгоритма для ранней диагностики патологии.

Параметры информативности, доступности, потенциальной опасности, цена – эффективность остаются основными критериями выбора методов визуализации [15, 17, 19, 21-24, 29, 66, 75, 76, 82, 88, 99, 106, 164, 173, 180, 281]. Несмотря на достаточно широкое использование трансабдоминального ультразвукового, эластографического методов исследования, возможность использования инвазивных методов диагностики заболеваний печени, общий методологический взгляд на роль и место ультразвуковой стеатометрии в многопрофильном стационаре еще не выработан [47, 61, 110, 188, 206, 287]. Предлагаемые диагностические методы исследования не всегда в полном объеме дают характеристику патологического процесса в печени, что ведет к уменьшению диагностических возможностей врача-терапевта, тем самым снижая вероятность

назначения корректного лечения [7, 14, 17, 21, 24, 42, 53, 74, 75, 117, 151, 196, 252, 256, 266, 270, 276, 282, 292].

Степень разработанности темы диссертации

По мере развития (прогрессирования) неалкогольной жировой болезни печени процесс патологических изменений в печени протекает последовательно через несколько стадий: от стеатоза, воспалительной реакции стромы, ступенчатый некроз к развитию фиброза и в терминальной стадии цирроза с возможностью формирования неоплазии в виде гепатоцеллюлярной карциномы [1, 7, 14, 16, 18, 19, 22, 74, 75, 105, 116, 124, 127, 136, 192, 230, 280]. Известно, что оценка выраженности стеатоза печени важна для определения стадии неалкогольной жировой болезни печени и дальнейшего прогноза [52, 163, 177, 183, 259, 272].

На сегодняшний день достоверным методом диагностики патологии печени является морфологическая верификация, т.е. проведение биопсии печени [23, 51-55, 74, 75, 82, 92, 100, 102]. Но данный метод сопряжен со многими осложнениями и техническими трудностями, поэтому постоянно проводится поиск высокоинформативных методов ранней, неинвазивной диагностики патологии печени [163, 166, 167, 205, 212, 250, 259, 272]. Одним из таких методов, позволяющим оценить выраженность стеатоза печени, является ультразвуковая стеатометрия. Данный метод основан на количественной оценке коэффициента затухания ультразвуковой волны в тканях в дБ/см (или дБ/см/МГц) [47, 61, 109, 110, 114, 118, 161, 188, 206]. Также ультразвуковая стеатометрия обладает рядом преимуществ, таких как возможность информативной оценки диффузных и очаговых изменений в печени в режиме реального времени, хорошая переносимость пациентом, отсутствие осложнений, экономическая эффективность [232, 269, 287]. Метод ультразвуковой стеатометрии ограниченно используется в качестве диагностического метода в гастроэнтерологии, в том числе гепатологии, эндокринологии, прежде всего для диагностики неалкогольной жировой болезни

печени [53, 74, 109, 110, 114, 118, 161, 206, 269]. Тем не менее в настоящий момент имеется ограниченное число работ по использованию ультразвуковой стеатометрии при неалкогольной жировой болезни печени, несмотря на то, что данный метод диагностики является перспективным в виду возможности неинвазивно, многократно и количественно оценивать стеатоз печени [47, 110, 188, 269, 287].

Цель работы

Совершенствование диагностики и немедикаментозного лечения неалкогольной жировой болезни печени с использованием количественной ультразвуковой стеатометрии.

Задачи исследования

1. Провести комплексное клинико-лабораторно-инструментальное обследование у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.
2. Изучить достоверность показателей количественной ультразвуковой стеатометрии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.
3. Исследовать влияние уровня комплаентности пациентов на результативность немедикаментозного лечения неалкогольной жировой болезни печени.
4. Оценить возможность использования показателей ультразвуковой стеатометрии в прогнозировании течения неалкогольной жировой болезни печени.
5. Определить оптимальный вариант комплексной диагностики и мониторинга неалкогольной жировой болезни печени.

Научная новизна

Впервые:

1. Установлена высокая корреляционная связь между показателями количественной ультразвуковой стеатометрии и уровнем гиперферментемии (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы) ($r > 0,8$), триглицеридов ($r > 0,7$), липопротеинов низкой плотности ($r > 0,7$), гипергликемии натощак ($r > 0,8$) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (патент RU2648183C1).
2. Определена высокая информативность количественной ультразвуковой стеатометрии в диагностике неалкогольной жировой болезнью печени по сравнению с показателями неинвазивной биоимпедансометрии, двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело», данными гистологического исследования микропрепаратов печени по шкале SAF.
3. Выявлено снижение качества жизни у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, что подтверждается прямо пропорциональным соответствием результатов опросников SF-36 V. 2. (Healthy Status Survey) и CLDQ-NAFLD (Chronic Liver Disease Questionnaire – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) с данными ультразвуковой стеатометрии ($r > 0,7$).
4. Определен порог уровня комплаентности, при котором лечение пациента с неалкогольной жировой болезнью печени имеет положительный результат.
5. Определены пороги показателя количественной ультразвуковой стеатометрии, при которых у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени формируется клинически незначимый и клинически значимый фиброз печени.
6. Разработан дифференцированный алгоритм мониторинга немедикаментозного лечения неалкогольной жировой болезни печени на основании данных количественной ультразвуковой стеатометрии и уровня комплаентности пациентов.

7. Разработан метод дифференциальной диагностики очагового жирового гепатоза с использованием методик мультипараметрического ультразвукового исследования (патент RU2715440C1).

Теоретическая и практическая значимость работы

В комплексном обследовании пациентов с различной стадией неалкогольной жировой болезни печени показана высокая информативность метода количественной ультразвуковой стеатометрии в определении степени выраженности стеатоза печени, оценке прогноза течения заболевания, результативности немедикаментозного лечения.

Полученные данные позволяют рекомендовать метод количественной ультразвуковой стеатометрии в дополнение к общеизвестным методам диагностики (клинические, лабораторные, инструментальные исследования) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование выполнено в несколько этапов. На первом этапе изучалась отечественная и зарубежная литература, посвященная данной проблематике. Всего проанализировано 296 источников, из них отечественных – 145, зарубежных – 151.

На втором этапе были обследованы 157 пациентов, с неалкогольной жировой болезнью печени, у которых в период с 2018 по 2020 года к общепринятому стандартному алгоритму обследования (физикальное, лабораторно-инструментальное обследование) дополнительно было включено использование ультразвуковой стеатометрии печени. Измерялся количественный параметр – коэффициент затухания ультразвуковой волны. В исследование были также

включены две контрольные группы: контрольная группа 1 (пациенты, имеющие нормальный уровень жировой ткани в организме по данным неинвазивной биоимпедансометрии и не страдающие поражением печеночной ткани по клинико-лабораторным и инструментальным данным) – 102 человека, контрольная группа 2 (пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени с измененным диагностическим алгоритмом оценки немедикаментозного лечения) – 44 человека.

На третьем этапе диссертационного исследования был проведен комплексный статистический анализ полученных данных общеклинического, лабораторного исследования пациентов, данных неинвазивной биоимпедансометрии, ультразвукового исследования печени (с учетом ультразвуковой стеатометрии), двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело» и биопсии печени.

Основные положения, выносимые на защиту

Метод ультразвуковой стеатометрии – неинвазивный метод диагностики жировой болезни печени, позволяющий объективно оценить степень стеатоза печени путем оценки количественного параметра коэффициента затухания ультразвуковой волны в сочетании с основными методами диагностики неалкогольной жировой болезни печени.

Метод ультразвуковой стеатометрии способен достоверно выявлять признаки прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени, что в свою очередь позволяет своевременно проводить коррекцию немедикаментозного лечения.

Степень достоверности полученных данных и апробация работы

Основные положения научной работы, а также ее результаты доложены и обсуждены на конференциях:

1. Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Печень, поджелудочная железа. Хирургические, трансплантации и клеточные технологии лечения» (Нижний Новгород, 2017)
2. Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века» (Смоленск, 2017, 2018)
3. Всероссийская мультидисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики и лечения в гастроэнтерологии, поверхностно расположенных органов» (Казань, 2018)
4. III научно-образовательная конференция «Медицинская визуализация в многопрофильном стационаре. Акцент на неинвазивные методы диагностики» (Москва, 2018)
5. Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2019)
6. Научно-практическая конференция с международным участием «Современные диагностические технологии в клинической практике-2020» (Санкт-Петербург, 2020)
7. Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и лучевой терапии» (Гродно, 2020)
8. Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Лучевая диагностика: конкурс молодых ученых» (Смоленск, 2020)
9. Научно-практическая конференция «Современная инструментальная диагностика в многопрофильном стационаре» (Смоленск, 2020)
10. Европейский конгресс радиологов (Вена, Австрия 2014, 2016-2021).
11. Объединенная российская гастроэнтерологическая неделя (Москва, 2018-2021).

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней, кафедры общей врачебной практики, поликлинической терапии с курсом гериатрии факультета дополнительного профессионального образования, проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии», кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, состоявшемся 14.06.2021 года, протокол №15, диссертационная работа рекомендована к защите.

Публикации

По теме научного (диссертационного) исследования опубликовано 17 научных работ (полнотекстовых статей – 10, тезисов – 5), из них 6 статей в журналах, включенных в число изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикаций основных результатов диссертации, 2 патента на изобретение RU2648183C1 – способ диагностики очагового стеатоза печени; RU 2715440C1 – способ дифференциальной диагностики жирового гепатоза и кист печени. Утверждено учебное пособие на тему: «Возможности ультразвукового исследования в диагностике и мониторинге немедикаментозного лечения неалкогольной жировой болезни печени» (учебное пособие одобрено и рекомендовано центральным методическим советом ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России № 1 от 28.02.2021 г.).

Личный вклад диссертанта

Диссертантом проведен детальный анализ отечественных и зарубежных литературных источников по изучаемой теме, выполнено структурное планирование диссертационной работы. Самостоятельно проведены клиническое

(в том числе физикальное) обследование пациентов, неинвазивная биоимпедансометрия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости с дополнительным проведением оценки показателей цветового доплеровского картирования сосудов печени, полуколичественной оценкой гепаторенального индекса, проведением эластография печени (сдвиговых волн), ультразвуковой стеатометрии, двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело» 157 пациентам, чрескожной биопсии печени - 66 пациентам. Автором лично выполнены анализ, интерпретация, статистическая обработка, и последующее изложение результатов исследования, формулировка выводов и практических рекомендаций, подготовка материалов к публикации.

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 222 стандартных страницах компьютерного набора; состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, собственных результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы, приложений. Работа проиллюстрирована 91 рисунком и документирована 24 таблицами. В списке литературы, используемого для написания диссертационного исследования, включено 296 источников, из которых 145 отечественных и 151 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК АКТУАЛЬНЫЙ АСПЕКТ СОВРЕМЕННОЙ ГЕПАТОЛОГИИ

1.1 Современные представления об определении, эпидемиологии, взаимосвязи ожирения, метаболического синдрома, неалкогольной жировой болезни печени

В настоящее время ожирение оценивают как глобальную синдемию (сочетание взаимоусиливающих друг друга состояний), которая, несомненно имеет тенденцию к омоложению – все чаще заболевают дети с подростками (помимо взрослых людей социально активных групп трудоспособного возраста) [4, 40, 52, 53, 55, 70, 215]. Известно, что более 39% взрослых людей (старше 18 лет) во всем мире имеют излишний вес, около 13% - ожирение [5, 6, 26, 29, 45, 60, 66, 67, 74, 80, 91, 95, 98]. В его основе могут лежать не только алиментарно-конституциональные причины, либо же малоподвижный образ жизни, но и другие факторы: генетические, метаболические, эндокринные и т.д. [105, 112, 128, 132, 214, 233, 257, 265]. Нарушение пищевого поведения любого типа, приводящее к появлению избыточного веса, ожирению и в некоторых случаях метаболическому синдрому (МС) (единому патофизиологическому состоянию, которое характеризуется увеличением массы висцерального жира ткани (ВЖТ), снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией (ГИ), которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии (АГ) является серьезной проблемой развитых и развивающихся стран, и имеет отрицательное для всего общества в целом с учетом высокого риска смертности, связанного, преимущественно, с сердечно-сосудистыми заболеваниями [2, 8, 11, 27, 34, 40, 60, 66, 70, 72, 77, 111, 128, 133, 144, 175, 193, 198, 235, 253, 258, 295].

В 1998 году Всемирная Организация Здравоохранения опубликовала официальное определение МС, но даже сейчас данный синдром не считается в

медицинском сообществе отдельным заболеванием и не вынесен в Международную классификацию болезней-10, рубрицированы лишь эссенциальная АГ (код I 10) и ожирение (код E 66.9) [86].

Факторами, предрасполагающими к развитию МС, являются генетическая предрасположенность, пожилой возраст (60-74 года), поведенческие факторы, постменопаузальный период у женщин, низкий социально-экономический статус [4, 38, 60, 63, 70, 83, 88, 105, 246, 258]. У пациентов, имеющих МС, имеется повышенный риск возникновения патологических изменений в печени [2, 6, 8, 42, 45, 55, 56, 69, 98, 116, 179, 198]. У мужчин МС встречается чаще, чем у женщин [12, 40, 52, 53, 55, 70, 88, 90, 171, 198, 199, 216], но тем не менее риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у женщин выше, чем у мужчин [40, 52, 53, 55, 70, 88, 90, 171, 190, 211, 216, 238]. Риск развития ССЗ у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа и МС более чем в два раза превышает этот риск у пациентов с СД 2 типа, но без МС (10,2% и 4,9% соответственно) [40, 111, 135, 214, 261]. Российское общество по изучению печени (РОПИП) в настоящее время предлагает интерпретацию термина неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) - самостоятельная нозологическая единица, в основе патогенеза которой лежат феномены инсулинорезистентности (ИР) и гиперинсулинемии (ГИ) и которая включает в себя спектр клинко-морфологических изменений паренхимы печени: неалкогольный стеатоз (НАС), неалкогольный первичный и вторичный стеатогепатит (НАСГ), цирроз и рак печени [52, 53, 55, 78]. ИР – это нарушение метаболического ответа, в ходе которого в плазме крови повышается концентрация инсулина по сравнению с физиологическими значениями для имеющейся концентрации глюкозы [26, 30, 34, 40, 53, 55, 66, 186, 221]. Европейские ассоциации по изучению болезней печени, диабета и ожирения делают акцент на наличии морфологических форм заболевания с разным прогнозом: НАС и НАСГ, в то время как фиброз, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) являются вариантами различной степени тяжести НАСГ. Также они обращают внимание на критерий постановки диагноза

НАЖБП: не только при определении стеатоза печени в $>5\%$ гепатоцитов при морфологическом исследовании, но также и при выявлении протонной плотности жирового компонента $>5,6\%$ по результатам протонной магнитно-резонансной спектроскопии (ПМРС) и/или количественной оценки соотношения воды и жира при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [121, 153, 157, 159, 172, 173, 187, 197, 204, 219, 231, 232, 245]. Накопление избыточного количества производных холестерина в клетках печени является ведущим звеном патогенеза жирового повреждения этого органа [25, 26, 34, 53, 65, 66, 170, 180, 227, 229, 261]. В основе данного процесса лежат изменение активности гормонов, которые участвуют в обмене жиров, ИР и запуск воспалительных реакций и фиброгенеза, опосредованные активацией TLR4-рецепторов за счет увеличения концентрации липополисахаридов грамотрицательных бактерий в кишечной микрофлоре [28, 33, 35, 41, 48, 52, 64, 71, 77, 84, 114, 115, 160, 206, 275]. В настоящее время имеется несколько теорий патогенеза НАЖБП, в частности теории «двух ударов», «трех ударов» и «множественных ударов» [18, 23, 26, 27, 30, 35, 46, 52, 53, 68, 73, 91, 168, 293]. Таким образом, НАЖБП является многостадийным и многофакторным патологическим состоянием, которое, несомненно, взаимосвязанно с компонентами МС, что позволяет рассматривать НАЖБП как поражение печени при ИР [1, 14, 16, 23, 29, 34, 45, 52, 53, 105, 108, 139, 156, 221, 261].

В 2020 г. был опубликован ряд статей коллективами авторов из Австралии, Японии, Европы, США с предложением о необходимости введения нового термина – MAFLD (metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease – жировой болезни печени, связанной с метаболическими дисфункциями в организме человека), которым возможно и необходимо заменить широко известный термин НАЖБП [201, 207, 227, 244]. Данное предложение активно обсуждается на международном уровне, но тем не менее официальных действий по изменению номенклатуры до настоящего времени предпринято не было. Также следует отметить, что имеет место понятие и вторичной НАЖБП [18, 23, 35, 55, 92, 138, 140, 141].

Проблема диагностики НАЖБП в настоящее время актуальна [30, 42, 64, 82, 85, 88, 93, 96, 117, 142, 226, 257]. В различных странах частота встречаемости НАЖБП в среднем составляет 20-33%, в России - 27%, в Западных странах колеблется от 17 до 46% среди взрослого населения (в Европе – 25%), в США достигает 33,6%, в странах Азии – 25% [63, 70, 154, 162, 188, 203]. Эти данные соответствуют распространенности МС и его компонентов [4, 38, 60, 63, 66-68, 70, 71, 74, 83, 88, 105, 130, 132]. В настоящий момент обсуждается возможность того. Что НАЖБП как показание для трансплантации печени превзойдет вирусный гепатит С [69, 181, 247]. При НАЖБП прогноз течения болезни и тактика ведения пациентов определяется выраженностью стеатоза печени, которая определяет риск развития осложнений и неблагоприятных исходов, влияет на сроки прогрессирования основного заболевания [19, 111, 127, 130, 139, 192, 230, 280]. За 2019 г. имеются только данные о глобальной распространенности НАЖБП среди лиц с СД 2 типа – 55,5% (среди них НАСГ – в 37,3% случаев, клинически значимый фиброз печени – в 17%) [40, 67, 83, 188, 202, 286, 293, 295, 296].

1.2. Клинико-лабораторная и инструментальная диагностика метаболического синдрома и неалкогольной жировой болезни печени

Ввиду того, что НАЖБП является одним из ассоциированных с МС заболеваний, диагностика МС играет значительную роль в определении дальнейшей диагностической и лечебной тактики [38, 52, 77, 115, 225, 251]. Метаболические нарушения возникают уже при переходе нормальной массы тела в избыточную [4, 8, 25, 30, 38, 40, 60, 152, 154, 185]. Согласно клиническим рекомендациям по ведению больных с МС 2013 года (утверждены Российским медицинским обществом по АГ и профильной комиссией по кардиологии) имеются определенные критерии наличия у пациента МС: основной - окружность талии (на 1 см выше пупка) >94 см у мужчин и >80 см у женщин и дополнительные: АГ \geq 140/90 мм.рт.ст., наличие дислипидемии (ТГ>1,7 ммоль/л, ХС ЛПВП<1,0 ммоль/л

у мужчин и $<1,2$ ммоль/л у женщин, ХС ЛПНП $>3,0$ ммоль/л), нарушенная толерантность к глюкозе (повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ ≥ 7.8 и < 11.1 ммоль/л, при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7.0 ммоль/л), нарушенная гликемия натощак (повышенный уровень глюкозы плазмы натощак ≥ 6.1 и < 7.0 ммоль/л, при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7.8 ммоль/л) и комбинация двух последних критериев. Наличие основного и как минимум двух дополнительных критериев свидетельствует о наличии у пациента МС. Существует также еще как минимум 10 альтернативных мнений различных российских, европейских, американский и мировых организаций, которые отражают отличные от вышеуказанных критерии диагностики МС [38, 40, 88, 153, 157, 159, 172, 187, 197, 204, 219].

Изначально на уровне врача общей практики необходимо акцентировать внимание и на то, что у подавляющего числа пациентов с МС в процессе развития заболевания неизбежно возникает НАЖБП, как одно из звеньев патологического процесса, но далеко не у всех пациентов с НАЖБП имеется достаточно критериев для того, чтобы определить пациента в группу с МС [91, 98, 112, 113, 135, 137, 210, 223, 246]. Также следует учитывать различия метаболической активности ВЖТ и подкожного жира (ПКЖ) по гендерному принципу: при одинаковом характере метаболических изменений у женщин преобладает толщина ПКЖ, а у мужчин – ВЖТ [40, 52, 53, 70, 88, 198, 208, 211, 217, 239, 261].

Рутинное взвешивание, измерение роста с последующим определением индекса массы тела (ИМТ) позволяет косвенно оценить наличие у пациента фактора риска МС и НАЖБП (ИМТ >25) [53, 152, 171]. У некоторых пациентов может быть скрытое ожирение при нормальном ИМТ и повышенный ИМТ исключительно за счет водного, костного или мышечного компонента, что автоматически исключает его из группы риска [152, 154, 171, 178, 182, 189, 198, 208, 228, 239, 261]. В связи с этим оптимальным является показатель индекса массы жира (ИМЖ), который возможно оценить при использовании инструментальных

методов исследования [44, 63, 104, 171, 182, 263]. Применение специальных опросников (чаще всего – Голландского опросника пищевого поведения (DEBQ) для выявления типа пищевого поведения, а также опросника качества жизни SF-36 способствуют персонализированному выявлению факторов риска появления избыточной массы тела или ожирения [72, 133, 144, 175, 277]. Помимо этого в арсенале врача-терапевта имеется возможность определения наличия ИР с использованием лабораторных методов исследования: С-пептид при базальной гиперинсулинемии >18 мкЕд/мл; НОМА-индекс $>2,27$, а также индекс Саго $< 0,33$ [26, 53, 55, 73, 82, 85, 88].

Среди инструментальных методов исследования также имеются обширные возможности определения наличия критериев МС у пациента, такие как гидростатическое взвешивание, воздушная плетизмография, метод инфракрасного отражения, масс-спектральный анализ, неинвазивная биоимпедансометрия (нБИМ), двух-энергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА), ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) ПКЖ и ВЖТ, а также другие высокотехнологичные методы исследования [3, 55, 75, 115, 162, 170, 171, 178, 189, 208, 211, 217, 239, 273, 278].

Метод нБИМ основан на измерении электрического сопротивления биологических тканей, позволяет определить основные, необходимые показатели для диагностики ожирения: уровень жировой массы, уровень воды в организме, скорость основного обмена веществ [44, 63, 104, 152, 170, 176, 178, 182, 198, 216, 222, 223, 278, 281, 289, 294]. Данный метод прост в использовании, финансово доступен и не является лучевым методом, что позволяет его использовать для скрининга пациентов с предполагаемым наличием МС.

ДРА в режиме «Все тело», основан на двух-пучковом рентгеновском сканировании тела с последующим выявлением плотности тканей [121, 152, 165, 176, 178, 189, 216, 223, 232, 238, 294]. Помимо количественного определения показателей, доступных при проведении БИМ, у данного метода есть возможность

автоматического вычисления ИМЖ, определение типа ожирения (андроидного и гиноидного), а также соотношение ПКЖ и ВЖТ. Большое значение для количественной диагностики абдоминального ожирения имеют показатели: объема, площади, массы ВЖТ и ПКЖ, а также структура абдоминального ожирения, которую возможно оценить в динамике [30, 55, 174, 239]. Относительно малая лучевая нагрузка (3 мкЗв), визуальная, полуколичественная и количественная оценка, возможность динамического наблюдения за пациентом в странах Европы перевели ДРА в статус «золотого стандарта» в исследовании пациентов с МС [152, 165, 178, 223].

УЗИ позволяет визуально и количественно оценить как толщину ПКЖ, так и ВЖТ на разных уровнях, которые тесно связаны с развитием МС [63, 171, 176, 178, 182, 198, 208, 217, 223, 273, 283, 284, 287]. В случае если толщина ВЖТ превышает 30 мм, можно говорить о наличии у пациента висцерального ожирения (ВО). Данные показатели увеличиваются параллельно с увеличением ИМТ, ИМЖ, объемом талии [63, 82, 170, 171, 178, 182, 198, 208, 211]. С увеличением массы тела, преимущественно растет показатель ВЖТ у мужчин и ПКЖ – у женщин при андроидном типе ожирения. В виду доступности метода, его широкого распространения и его относительной сопоставимости с результатами МРТ жировой ткани ($r=0,64$) его можно использовать рутинно для определения вышеупомянутых показателей в качестве скрининга и для динамического наблюдения для больных с ожирением и МС [3, 55, 75, 115, 121, 189, 217, 218].

Установлено, что при КТ сагиттальный диаметр (с его оценкой на уровне поясничных позвонков L4—L5) является более четким косвенным показателем объема ВЖТ, чем измерение обхвата талии и оценка соотношения ОТ/ОБ [170, 178, 198, 208, 211]. Показатели плотности жировой ткани находятся в диапазоне от –30 до –190 единиц Хаунсфилда (HU) [36, 55, 75, 115]. В ходе исследований было обнаружено, что у женщин как пре-, так и постменопаузального возраста с разной массой тела площадь ВЖТ на уровне поясничных позвонков L4—L5 более 110 см² сопряжена с возрастанием риска

развития ССЗ, а мужчины подвергаются риску сердечных заболеваний при площади ВЖТ более 131 см². Сейчас ученые вводят в практику коэффициент соотношения ПКЖ и ВЖТ (ВЖТ/ПКЖ) [63, 152, 170]. Доказано, что указанное соотношение имеет связь с нарушением глюкозного и жирового обмена веществ у людей, страдающих ожирением. Эти метаболические показатели были значительно выше в так называемой висцеральной группе (с уровнем ВЖТ/ПКЖ не менее 0,4), чем в «подкожной» группе (с уровнем ВЖТ/ПКЖ менее 0,4).

Значение метода МРТ в оценке ВО состоит в том, что он не входит в группу лучевых методов, что делает его оптимальным для длительных наблюдений, в которых суммарная доза облучения имеет значение. P.J. Anderson при изучении взаимосвязи между ВЖТ, определенной методами КТ и МРТ, а также факторами сердечно-сосудистого риска при СД-2, нашел пороговую величину — 132 см² [115, 121, 176, 218]. В качестве недостатков данного исследования выступают высокая длительность исследования, стоимость выше средней, наличие ряда противопоказаний, а также большая профильная нагрузка в ЛПУ исследованиями других патологических состояний, для которых МРТ является оптимальным методом [218, 232, 238].

В диагностике НАЖБП у врача-терапевта и врача-гастроэнтеролога также имеется достаточно большое количество методов клиничко-лабораторной диагностики, целью которых является заподозрить наличие диффузного заболевания печени, выявить наиболее вероятную этиологию поражения, и определить стадию развития патологического процесса (неалкогольной стеатоз (НАС) печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз, цирроз печени (ЦП).

Жалобы, как правило, не специфичны не только для НАЖБП в частности, но и для диффузных заболеваний печени различной этиологии, отсутствуют патогномоничные признаки. Наличие у пациентов жалоб на чувство тяжести и переполнения в правом подреберье, подложечной, околопупочной областях, тошноту, вздутие живота, непереносимость жирной пищи, депрессия может натолкнуть врача на мысль о диффузном заболевании печени [23, 31, 33, 39, 45, 52,

55, 61, 115]. В случае стеатоза печени пациенты обычно не предъявляют никаких жалоб [49, 52, 53, 55, 63, 74, 85, 115]. Если НАЖБП находится на стадии стеатогепатита, то пациента могут беспокоить ноющая боль и тяжесть в правом подреберье, тошнота, общая слабость, снижение работоспособности, чувство жажды, изменение цвета кожи (до субиктеричного) [23, 39, 49]. Похудание, диспепсические расстройства, увеличение живота в объеме, кожный зуд, желтуха, кровотечения, нарушения сознания в виде снижения концентрации внимания, сонливость, нарушение ночного сна, потемнение мочи, обесцвечивание или посветление кала – типичные жалобы на стадии ЦП [1, 14, 16, 18, 19, 23, 29]. Также пациентов может беспокоить снижение полового влечения, увеличение грудных желез у мужчин, отечность голеней, боли в суставах и снижение аппетита.

Физикальное обследование пациентов со стеатозом печени, помимо выявления субъективного ощущения тестоватой консистенции органа, не дает каких-либо признаков, а у пациентов с НАСГ позволяет у большинства больных выявить увеличение размеров печени (у 75% пациентов), иногда – увеличение размеров селезенки (у 25% больных) [23, 31-33, 39, 49, 52]. При ЦП физикальный осмотр позволяет выявить желтуху склер и кожных покровов, следы от расчесов, сосудистые «звездочки», эритему кистей рук, асцит, увеличение размеров селезенки, венозную сеть на передней брюшной стенке, в большинстве случаев уменьшение размеров печени с пальпацией острого, жесткого края, редко можно выявить гепатомегалию [53, 55, 63, 74, 85, 152, 178, 208, 211, 240, 294].

Помимо клинических методов исследования врачу-терапевту также необходимы результаты лабораторных исследований для постановки корректного дифференциально-диагностического ряда и правильного диагноза [23, 26, 31-33, 39, 42, 49, 52, 53, 55, 63]. На все стадии НАЖБП укажут изменение показателей биохимического анализа крови, которые соответствуют наличию у пациента МС (↓ЛПВП, ↑ЛПНП, ↑ТГ, ↑глюкоза, ↑инсулин, ↑холестерин). При этом на стадии НАС не будет никаких дополнительных измененных показателей, на стадии НАСГ в результатах анализа сыворотки крови будут обращать на себя внимание

повышение уровней АсАТ, АлАТ (как правило, в 3 или менее раза), ГГТ (в 2 раза и менее), редко – повышение уровня ЩФ. При ЦП лабораторное исследование начнется с общего анализа крови, благодаря которому можно выявить анемию, лейкопению и тромбоцитопению, лейкоцитоз (как признак присоединения инфекции). В биохимическом анализе крови обращают на себя внимание повышенные значения АсАТ, ЩФ, билирубина, сниженные показатели альбуминовой фракции и повышенные – глобулиновой фракции [59, 71, 73, 74, 85, 117, 119, 127, 142, 143, 180, 184, 244, 271].

Среди неинвазивных диагностических тестов особое внимание в настоящий момент уделяют «ФиброМакс» - современному лабораторному методу неинвазивной оценки состояния печени, который, по мнению многих авторов и действующих клинических лабораторий, включает в себя комплекс из 5 диагностических тестов [18, 52, 53, 55, 74, 101, 142, 220, 254]. В ходе исследования производится математическая обработка по специальному алгоритму результатов анализа крови на 10 биохимических показателей: альфа 2 макроглобулин, гаптоглобин, аполиipoprotein A1, ГГТ, общий билирубин, АЛТ, АСТ, триглицериды, общий холестерин и глюкоза. В процессе диагностической процедуры в обязательном порядке учитывается возраст, пол, вес и рост пациента. ФиброМакс подразумевает проведение следующих тестов: FibroTest, с помощью которого определяют наличие и степень развития фиброза, ActiTest позволяет определить активность некротически-воспалительного процесса, SteatoTest - наличие и степень стеатоза печени (аналогично на основании интерпретации показателей биохимического анализа крови), AshTest – наличие алкогольного стеатогепатита, NashTest – наличие НАСГ [53, 101, 142, 177, 242]. Данный метод исследования можно использовать на всех стадиях НАЖБП, в виду наличия возможности определения как уровня активности, так и стеатоза, фиброза, ЦП в т.ч. для проведения дифференциальной диагностики между этиологией стеатоза печени, но в виду его высокой стоимости (средняя стоимость по центральному федеральному округу 16000 руб.) и отсутствия метода в структуре ОМС его

применение в широкой клинической практике затруднительно, особенно, учитывая необходимость динамического мониторинга.

Метод диагностики Фиброметр включает 5 показателей биохимического и клинического анализов крови — альфа-2-макроглобулин, ГГТ, мочевины, протромбиновый индекс (%), тромбоциты, позволяющие оценивать выраженность фиброза с помощью дискриминантной функции.

Также для выявления выраженного фиброза печени предлагается использовать шкалу VARD с учетом показателей ИМТ (1 балл при значении ≥ 28 кг/м²), наличия или отсутствия СД (1 балл при наличии у пациента СД), и соотношение показателей АСТ/АЛТ (2 балла при значении $\geq 0,8$). При несоответствии каждому из критериев показатель равен 0. Количество баллов 0–1 с высокой вероятностью свидетельствует об отсутствии выраженного фиброза печени (прогностическая ценность отрицательного результата 96%) [39, 49, 63, 234].

Европейские и американские ассоциации по изучению болезней печени, диабета и ожирения в рамках неинвазивной диагностики НАЖБП выделяют [155, 177, 183, 194, 220, 242, 256, 262, 268, 279, 285]: Индекс ожирения печени (fatty liver index; FLI) вычисляется на основании данных о ИМТ (кг/м²), обхвате талии (см), ГГТ, ТГ (по формуле или при помощи онлайн калькулятора) [177, 183]. SteatoTest соответствует понятию ФиброМакс (по мнению многих авторов и действующих клинических лабораторий), включает те же 10 показателей биохимического анализа крови (альфа 2 макроглобулин, гаптоглобин, аполипопротеин А1, ГГТ, общий билирубин, АЛТ, АСТ, триглицериды, общий холестерин и глюкоза) [268]. Шкала содержания жира при НАЖБП (NAFLD liver fat score; NLFS) вычисляется на основании наличия или отсутствия метаболического синдрома, СД, и показателях биохимического анализа крови: инсулина (мЕ/л), АСТ, АЛТ. Шкала фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score; NFS) стратифицирует степень фиброза печени на основании анализа следующих показателей: возраст, ИМТ (кг/м²), наличие или отсутствие СД, тромбоциты, альбумин, АЛТ, АСТ [54, 95, 97, 170, 197,

212, 218, 228]. Расширенная шкала фиброза печени (Enhanced liver Fibrosis, ELF) основана на принципе определения в крови количественного соотношения прямых маркеров фиброза печени: гиалуроновая кислота (HA), аминотерминальный пептид проколлагена III (PIIINP), тканевой ингибитор металлопротеиназы (TIMP-1). FibroTest [53, 101, 142, 177, 242] соответствует российскому тесту ФиброМакс, включает аналогичные биохимические показатели и официально признан американскими и европейскими гепатологами в качестве альтернативы пункционной биопсии [184, 330]. Индекс фиброза-4 (fibrosis 4 calculator; FIB-4) оценивается по показателям возраста, АСТ, АЛТ, уровню тромбоцитов [155, 177, 183, 194, 220, 242]. Все эти методы прогнозируют общую и сердечно-сосудистую смертность, а также смертность, вызванную заболеваниями печени, шкала NFS дополнительно позволяет прогнозировать развитие СД и летальность [152, 180, 214, 236, 258].

Отсутствие единого унифицированного подхода к наименованию различных по своему содержанию методов исследования НАЖБП среди специалистов, занимающихся заболеваниями печени, СД, ожирением не только в разных странах, но и в пределах России, затрудняет последующую интерпретацию и сравнение результатов исследований [7, 14, 17, 19, 21-24, 29, 39, 42, 44, 47, 52-56, 63, 73, 74, 166, 205].

Важным моментом является дифференциальная диагностика НАЖБП от других диффузных заболеваний печени [13, 17-19, 21-24, 31-33, 37, 41, 45, 52, 53, 55, 58, 61, 65, 92, 115, 138, 140, 141, 190, 191, 227, 233, 237, 241, 274]. Наиболее часто НАЖБП приходится дифференцировать с алкогольной болезнью печени (АБП) с учетом, того, что основной фактор АБП – употребление ≥ 40 г/сут для мужчин и ≥ 20 г/сут для женщин, - пациенты могут осознанно скрывать, даже при использовании специальных опросников CAGE (Cut annoyed guilty eye test) и AUDIT (Alcohol use disorders identification test) имеется вероятность предоставления пациентом заведомо ложных данных [274]. Тем не менее, при наличии стигм хронического избыточно приема алкоголя возможно заподозрить

именно алкогольный характер поражения печени у данного больного. Заподозрить наличие у пациента НАЖБП возможно по медленно или не прогрессирующему характеру течения заболевания, при АБП врач наблюдает эпизодические моменты ухудшения состояния, (которые обычно связаны с предшествующим алкогольным эксцессом), желтуху и отклонения в анализах крови. При проведении общего анализа крови при АБП имеет место увеличение среднего объема эритроцитов (MCV), что не выявляется при неалкогольном поражении печени. Показатель IgA, как правило, завышен у пациентов, принимающих алкоголь. При НАЖБП трансаминазы увеличиваются, но не так сильно, как при АБП – в 3 раза и менее; соотношение АСТ/АЛТ при отсутствии ЦП с алкогольным характером поражения – может быть >2 , в случае НАЖБП он, как правило, $<1,3$. В 30% случаев пациенты, злоупотребляющие алкогольными напитками, имеют в 5-10 раз повышенный уровень гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ), в то время как у пациентов с НАЖБП данный показатель увеличивается не более чем в 2 раза [9, 31, 49, 52, 55, 84, 85, 115, 117, 138, 140, 141, 170, 274]. Имеется возможность использования специальных методов для оценки тяжести течения патологического процесса при АБП: индекса Мэддрей, шкалы Глазго, модели MELD (Model for End Stage Liver Disease), шкалы АВІС и индекса Лилль.

Ультразвуковое исследование занимает определенную нишу в диагностике НАЖБП [15, 22, 23, 31-33, 52, 82, 106, 118]. Российское общество по изучению печени и Российская гастроэнтерологическая ассоциация выделяют диффузное повышение эхогенности паренхимы печени, ее неоднородную структуру, нечеткость и/или, наоборот, выраженную подчеркнутость сосудистого рисунка и дистальное затухание эхосигнала. Некоторые группы авторов считают, что к данным критериям необходимо относить также увеличение эхогенности печени по сравнению с эхогенностью почек, (что не всегда является информативным у пациентов с различными нефропатиями) [47, 61, 109]. Специалисты ультразвуковой диагностики Индии, Израиля и Америки в клинической практике пользуются другими УЗ-критериями не только для постановки диагноза НАЖБП,

но также и для ее градации по степеням (1-3) [161, 273]. При выраженном и умеренном стеатозе печени чувствительность метода 78,4-90,8%, специфичность 76,9-90,9%, при минимальном стеатозе печени эти показатели снижаются до 62,2-82,1% и 76,2-90,1%, соответственно [114, 118, 161]. При наличии у пациента ЦП в исходе НАЖБП возможно выявление при УЗИ неровных краев органа, неоднородной структуры (с гипо- и гиперэхогенными областями), утолщение стенок воротной вены и уменьшение ее визуализации, изменение сосудистого рисунка (мелкие и средние сосуды не визуализируются), печень уменьшается в размерах. В качестве косвенных признаков ЦП выступают расширение селезеночной вены (>10 мм) и воротной вены (>15 мм), спленомегалия, асцит. Некоторые линии УЗ-оборудования имеют опцию построения гистограммы в В-режиме, которая позволяет провести полуколичественную оценку стеатоза печени с вычислением гепаторенального индекса (ГРИ) для повышения объективизации повышения эхогенности паренхимы печени по отношению к эхогенности паренхимы почек [106]. В случае, когда данный индекс превышает 2,23 у.е., стеатоз печени имеется более чем в 60% гепатоцитов. Следует отметить, что исследование печени в В-режиме без дополнительной оценки клинико-лабораторных данных не позволяет провести дифференциальную диагностику между АБП и НАЖБП, а также между стадиями НАЖБП: стеатозом и стеатогепатитом [82, 89, 96, 97, 106, 109, 110, 115].

Еще одним известным методом диагностики стеатоза печени является сканирование органа с использованием аппарата Fibroscan (Франция) в режиме CAP (Controlled Attenuation Parameter), который позволяет на основании параметра затухания УЗ волны определять степень выраженности стеатоза печени (дБ/м) [53, 74, 109, 110]. Однако, данный метод имеет достаточно большую погрешность в измерении по сравнению с выполненным патогистологическим исследованием микропрепаратов печени, полученных путем чрескожной биопсии в виду создания качественно отличной среды в виде жира по сравнению с фиброзом, что и затрудняет проведение транзитной эластографии (ТЭ) [114, 118, 161, 206, 269]. В

настоящее время в клиническую практику входит метод количественной УЗ стеатометрии печени с возможностью визуализации органа и с последующим определением коэффициента затухания (КЗ) УЗ волны в тканях в дБ/см или дБ/см/МГц. Данный метод требует более детального изучения и сравнения с результатами референтных методов исследования для оценки возможности его использования при диффузных заболеваниях печени со стеатозом печени [232, 269, 272]. Другие методы УЗ эластографии (компрессионная эластография (КЭ), эластография сдвиговых волн (ЭСВ) также могут использоваться у пациентов с НАЖБП для выявления и качественной, полуколичественной и количественной оценки фиброза и ЦП с визуализацией зоны интереса в отличие от ТЭ [2, 8, 11, 19, 21, 27, 29, 34, 40, 43, 48, 54, 74, 82, 89, 92, 93, 96, 101, 102, 114, 116, 118, 125, 161, 200, 206, 209, 233, 267].

Относительно недавно в оценке наличия или отсутствия НАЖБП стали применять контраст-усиленное ультразвуковое исследование (КУУЗИ) печени для качественной, полуколичественной и количественной оценки диффузных изменений в печени [20, 125, 267]. Данный метод исследования имеет высокую стоимость (среднее значение по ЦФО 12500 руб.), имеются сложности с импортом контрастного препарата на территорию нашей страны, а также КУУЗИ печени рекомендовано к использованию у пациентов с НАЖБП только в сочетании с клинико-лабораторными методами исследования, что снижает частоту комплексного применения данной методики у пациентов с НАЖБП [78, 82, 96, 108, 173].

Для выявления и полуколичественной оценки выраженности стеатоза печени используют КТ органов брюшной полости (выполняемое по назначению лечащего врача по поводу основного заболевания) [36, 55, 75, 115, 121, 174, 176, 218, 232, 238, 239, 260]. А также МРТ печени с фазовым контрастированием – для определения количественных показателей стеатоза печени [3, 55, 75, 115, 121, 189, 217, 218, 224, 232, 236, 245, 264, 291]. Магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) является методом неинвазивного определения биохимического состава тканей

организма. Выявлено, что при наличии у пациента стеатоза печени показатель соотношения фосфомоноэфира (PME) к фосфодиэфиру (PDE) имеет самое низкое значение – $0,06 \pm 0,02$ [121, 173, 231, 232, 245]. MPC и MPT PDFF – в настоящее время общепринятый стандарт для диагностики стеатоза печени [115, 121, 217, 218]. Ведущим методом для оценки фиброза служит эластография. В магнитно-резонансной эластографии (МРЭ), которая позволяет проводить дифференциальную диагностику различных стадий фиброза печени, в том числе и ЦП, в странах Европы и в США является альтернативным вариантом биопсии печени, но в виду малого распространения МР-оборудования с данной функцией в странах РФ, а также с ее высокой стоимостью – в широкой клинической практике не используется, возможно применение в рамках клинических исследований (чувствительность ~ 84%, специфичность ~ 90%). Сцинтиграфия печени (радиоизотопное сканирование печени, гепатосцинтиграфия) –инструментальный метод диагностики ряда патологических состояний гепатобилиарной системы, который можно использовать для выявления гепатомегалии, стеатоза печени, гепатита любой этиологии (уменьшение количества контраста в пораженном участке), ЦП [248].

Золотым стандартом остается биопсия печени, которая позволяет получить диагностическую информацию посредством дальнейшего патогистологического исследования [21, 23, 52, 54, 74, 82, 100, 163, 167, 212, 259]. Чрескожная биопсия в настоящее время все чаще проводится под УЗ контролем во избежание травматизации сосудов и соседних тканей и органов. Несмотря на высокую информативность, биопсия печени имеет ряд относительных и абсолютных противопоказаний и ограничений, как пациенто-, так и операторозависимых [51, 53, 55, 75, 92, 102, 166, 205, 250, 272]. Постановка корректного диагноза зависит не только от врача, производящего малоинвазивное вмешательство, но также и от квалификации патоморфолога, проводящего патогистологическое исследование с последующей оценкой полученных результатов по шкалам NAS и/или SAF. Шкала NAS - шкала степени активности и полуколичественной оценки тяжести течения и

стадии НАЖБП предполагает оценку гистологической картины полученного материала на наличие макровезикулярного стеатоза, лобулярного воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов. Шкала SAF используется для полуколичественной оценки тяжести НАЖБП с определением выраженности стеатоза, баллонной дистрофии и лобулярного воспаления (характеризующих активность процесса) и фиброза печени [52, 53, 55, 163, 166, 167, 205, 212, 226, 250, 259, 272].

1.3. Подходы к медикаментозному и немедикаментозному лечению неалкогольной жировой болезни печени

Российские, европейские, американские, мировые сообщества, занимающиеся изучением печени, ожирения, СД имеют единое мнение о первостепенной важности немедикаментозного подхода к терапии НАЖБП, в основе которого лежит снижение массы тела за счет рационального питания (РП) и физической активности (ФА). Данный подход оценивается как основной в лечении ожирения и рекомендуется как первый и постоянный этап лечения у пациентов с НАЖБП. Тем не менее каждое общество предлагает детализированные особенности данного подхода. Целевые уровни АД <130/85 мм.рт.ст., глюкозы <5,6 ммоль/л натощак в цельной капиллярной крови или <6,1 в венозной плазме, HbA1C ≤6,0%, холестерин ≤5,5 ммоль/л, ЛПВП >1,0 ммоль/л, ТГ <1,7 ммоль/л [3, 38, 63].

Основные рекомендации российского, европейского, американского и мирового научных сообществ, занимающихся изучением заболеваний печени согласно немедикаментозного лечения НАЖБП в виде РП с целью снижения массы тела [52, 53, 60, 72, 83, 94, 95, 107, 112, 115, 131]:

- РОПИП (Российское общество по изучению печени) и РГА (Российская гастроэнтерологическая ассоциация) – потеря веса из расчета 0,5-1 кг/нед, с первоначальной потерей веса до 10%; диета «золотого стандарта»: средиземноморская диета, включение в рацион продуктов с высоким содержанием

растительной клетчатки, мононенасыщенных и ω 3-полиненасыщенных жирных кислот, продуктов с низким гликемическим индексом (ГИн), ограничение потребления сладких напитков и продуктов, содержащих простые углеводы.

- EASL (European Association for the Study of the Liver) – дефицит 500-1000 килокалорий, потеря веса из расчета 500-1000 г/нед, с общей потерей веса 7-10%; диета «золотого стандарта»: с низким-умеренным содержанием жиров, умеренным-высоким содержанием углеводов; низкоуглеводная кетодиета или высокобелковая; средиземноморская диета.

- AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) – дефицит 500-1000 килокалорий; диеты «золотого стандарта» нет.

- WGO (World Gastroenterology Assosiation) – снижение веса на 5–10% и уменьшение потребляемых калорий примерно на 25% в зависимости от возраста и пола пациента; диета с умеренным ограничением калорий с модифицированным подбором питательных макроэлементов с последующей оценкой эффективности через 6 месяцев.

Основные рекомендации российского, европейского, американского и мирового научных сообществ, занимающихся изучением заболеваний печени согласно немедикаментозного лечения НАЖБП в виде ФА с целью снижения массы тела [38, 52, 60, 72, 83, 94, 157]:

- РОПИП (Российское общество по изучению печени) и РГА (Российская гастроэнтерологическая ассоциация) – умеренные аэробные нагрузки, воздержание от бега до нормализации ИМТ, плавание 5 ч/нед. в случае невозможности соблюдения РП.

- EASL (European Association for the Study of the Liver) – аэробная нагрузка и физические упражнения на тренировку выносливости (150-200 мин/нед. в 3-5 подходов).

- AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) – аэробная нагрузка и физические упражнения на тренировку выносливости (>150 мин/нед).

- WGO (World Gastroenterology Assosiation) – физические упражнения три – четыре раза в неделю для достижения частоты сердечных сокращений до 60–75% от возрастного максимума с последующей оценкой эффективности через 6 месяцев.

У медикаментозного подхода научных обществ разных стран отмечается более широкое поле для дискуссии в силу правовых аспектов и количества проводимых на территории страны клинических исследований. Несмотря на это все страны сходятся в едином мнении, которое заключается в рекомендации рассмотрения вопроса о назначении медикаментозного лечения исключительно при отсутствии эффекта от немедикаментозной терапии.

Основные рекомендации российского, европейского, американского и мирового научных сообществ, занимающихся изучением заболеваний печени согласно медикаментозного лечения НАЖБП:

- РОПИП (Российское общество по изучению печени) высказывает мнение о необходимости назначения лекарственной терапии для лечения ожирения только в виде дополнения к соблюдению здорового образа жизни, при недостаточной эффективности последней. Для лечения НАЖБП предлагаются омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, статины, фибраты, витамин E, инсулиносенситайзеры (метформин, глитазоны), УДХК, эссенциальные фосфолипиды, препараты растительного происхождения, метадоксин, адеметионин, глицирризиновая кислота. В списке препаратов (в рекомендациях других научных сообществ России), используемых для снижения массы тела также упоминаются орлистат (ингибитор желудочно-кишечной липазы), сибутрамин (ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина и, в меньшей степени, допамина, в синапсах центральной нервной системы), лираглутид (аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1). Все перечисленные выше препараты снижают массу тела в случае высокой комплаентности пациента к лечению, но имеют побочные реакции и осложнения. Также российские ученые отмечают необходимость проведения дополнительной терапии липид-корректирующей терапии у лиц с высоким и очень высоким риском смертельного

исхода от ССЗ одновременно с немедикаментозным лечением. К медикаментозным средствам, влияющим на липидный обмен, относят: ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике (эзетимиб); СЖК (ионно-обменные смолы); производные фиброевой кислоты (фибраты); НК (ниацин); омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Несмотря на то, что по сравнению с научными сообществами других стран в данном перечне российские ученые предлагают наибольшее количество возможных для применения у пациентов с НАЖБП препаратов, они также согласны с тем, что для теоретического подтверждения обоснования применения медикаментов, а также выбора оптимальной комбинации препаратов необходимо проведение дополнительных многоцентровых исследований с обязательной оценкой гистологической картины печени на фоне терапии в динамике, что в очередной раз затрудняет использование медикаментозной терапии у данной категории пациентов с низким уровнем комплаентности к проведению биопсии печени.

- EASL (European Association for the Study of the Liver) в качестве препаратов, возможных для применения у пациентов с НАЖБП отмечает тиазолидиндионы (пиоглитазон), витамин E; статины (для снижения уровня ЛПНП и кардиоваскулярного риска без вреда или пользы для состояния печени), омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (для снижения уровня липидов в плазме крови). Тем не менее ученые уверены, что медикаментозная терапия показана исключительно пациентам с НАСГ с уровнем фиброза F2 и выше, а также пациентам с менее выраженными клиническими проявлениями (но, которые по мнению врача имеют высокий риск к прогрессированию заболевания: низкая комплаентность, генетическая предрасположенность, неспособность в силу различных причин заниматься физической активностью необходимого уровня, др.). Также европейская ассоциация обращает внимание на то, что все препараты, которые используются для медикаментозной терапии не являются специфичными, используются «офф-лейбл», нет данных по необходимой продолжительности

использования данных препаратов, а также эффективность всех препаратов, используемых для лечения НАСГ, в настоящий момент не доказана.

- AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) утверждает об отсутствии рекомендаций по использованию метформина у взрослых пациентов с НАСГ; пиоглитазон, витамин Е (в дозировке 800 Ед/сут) по мнению ассоциации могут быть использованы у пациентов с НАСГ под контролем оценки эффективности лечения с использованием биопсии печени, а витамин Е не рекомендуется использовать для лечения НАСГ у пациентов с СД (которых достаточно много среди пациентов с избыточной массой тела), а также при ЦП в исходе НАЖБП; данные об эффективности аналога человеческого глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с НАС или НАСГ ученые считают преждевременными; УДХК не рекомендуется для лечения НАС и НАСГ; омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты могут быть использованы исключительно как средство снижающее уровень триглицеридов в крови, но не в рамках специфического лечения НАЖБП [172].

- WGO (World Gastroenterology Assosiation) считает, что в настоящее время не существует медикаментозной терапии НАЖБП, основанной на доказательствах, а применяемые средства направлены лишь на ассоциированные состояния. Лекарственные препараты, фармакодинамика которых основана на изменении инсулинорезистентности, такие как тиазолидиндионы и метформин одобрены для лечения диабета, но не НАЖБП; антиоксиданты и антифибротические препараты, такие как витамин Е и пентоксифиллин не были одобрены для лечения НАЖБП (но тем не менее могут входить в перечень используемых препаратов у пациентов с НАЖБП по решению лечащего врача). Все эти препараты в настоящий момент считаются экспериментальными в виду отсутствия достаточного количества двойных слепых контролируемых исследований [270].

Отдельно необходимо отметить схематический подход к лечению НАЖБП [66, 72, 120, 122, 163, 180, 255, 265, 276, 292], в рамках которого модификация образа жизни и пищевых привычек может быть применена для коррекции массы

тела и ИР, фармакотерапия – для вышеупомянутых двух состояний, а также для коррекции оксидативного стресса, а бариатрическая хирургия – исключительно для коррекции массы тела. Хирургические методы лечения по мнению научных сообществ мира целесообразно использовать при неэффективности немедикаментозных и медикаментозных методов, а также до момента развития у пациента ЦП. Пациенты с НАЖБП, у которых отмечается печеночная недостаточность и/или ГЦР признаются кандидатами для проведения трансплантации печени (данная операция необходима примерно 30-40% пациентов с ЦП, связанного с НАЖБП) [69, 181, 247].

Таким образом, по мнению большинства научных сообществ немедикаментозные программы лечения более предпочтительны в начале (на I этапе) лечения НАЖБП чем медикаментозная коррекция. Дополнение немедикаментозной программы лекарственными препаратами может быть обосновано и осуществлено на II этапе лечения НАЖБП - в группах пациентов, резистентных к немедикаментозным формам терапии, но имеющих высокий уровень комплаентности к программам, предписанных лечащим врачом [38, 53, 60, 72, 80, 115]. Настоящее исследование является I этапом лечения пациентов с НАЖБП.

1.4. Обсуждение алгоритмов диагностики и мониторинга неалкогольной жировой болезни печени

Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению НАЖБП среди пациентов с наличием доказанных ассоциированных состояний (ожирение, СД 2 типа, дислипидемия, МС) показано скрининговое обследование [8, 25, 30, 40, 43, 66, 70, 71]. Российское общество по изучению печени и Российская гастроэнтерологическая ассоциация в 2016 г. опубликовало ряд диагностических методов, направленных на подтверждение наличия у пациента ИР, МС, НАЖБП, но на данный момент нет четкой структуры

последовательности применения данных методик у пациентов с различными проявлениями данной патологии. По-другому ситуация складывается в клинических рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП, представленных Европейскими ассоциациями по изучению болезней печени, диабета и ожирения. Помимо перечисления и описания возможных методов, специалисты публикуют определенный алгоритм действия врача по отношению к пациенту с подозрением на наличие НАЖБП и метаболических факторов риска для оценки и мониторинга тяжести заболевания. Так, при наличии у пациента метаболических факторов риска, первым диагностическим этапом служит ультразвуковое исследование в - режиме, выявление биомаркеров стеатоза (FLI, SteatoTest, шкала содержания жира при НАЖБП, на основании которых все пациенты подразделяются на две условные группы: с и без стеатоза печени. Всем пациентам также выполняется исследование печеночных ферментов (АЛТ, АСТ, ГГТ). При любом повышении активности АЛТ, АСТ, ГГТ) пациенты направляются к врачу-гастроэнтерологу/врачу-гепатологу для выявления хронических заболеваний печени, детальной оценки тяжести заболевания, при необходимости проведения биопсии печени и начала мониторинга заболевания, либо его терапии [23, 26, 31, 42, 49, 85]. В случае, если у пациентов с наличием стеатоза по данным 1 этапа обследования выявляется нормальный уровень печеночных ферментов следующим этапом является оценка сывороточных маркеров фиброза (NFS, FIB-4, FibroTest, FibroMeter, ELF). При отсутствии (F0) или выявлении фиброза печени F1 пациент идет по пути 2-х летнего наблюдения с периодическим контролем печеночных ферментов и биомаркеров фиброза, а при выявлении фиброза F3, F4 пациент направляется к специалисту гастроэнтерологического профиля с проведением вышеуказанных манипуляций (выявление других заболеваний печени, оценка степени его тяжести, проведение биопсии, мониторинга, лечения патологии). Обращает на себя внимание отсутствие стадии фиброза F2 в обоих случаях, что затрудняет дальнейшую тактику с пациентами данной группы. А также отсутствие рекомендации о применении инструментальных методов исследования для

выявления/подтверждения фиброза печени. В частности, применение метода УЗ эластографии на начальном этапе обследования пациентов позволило бы снизить общую стоимость исследования и время, которое расходуется на проведение анализа содержания сывороточных биомаркеров фиброза печени, и, соответственно, быстрее приступить к оказанию помощи пациенту. Если на 1 этапе у пациента не выявляется стеатоз печени, и уровень печеночных ферментов находится в рамках нормальных значений, то рекомендуется динамическое наблюдение в течение 3-5 лет с периодическим проведением УЗИ и оценкой уровня печеночных ферментов. Остается неясным, что подразумевают авторы под УЗИ: обзорное УЗИ органов брюшной полости в В-режиме, или же возможность дополнения другими методиками: ЦДК, эластография, определение КЗ УЗ волны.

Также остается открытым вопрос по оценке наличия признаков стеатогепатита, на данный момент подавляющее большинство визуализационных инструментальных методов, несмотря на их высокую информативность, не позволяет оценить степень воспалительной активности. В связи с этим с целью верификации диагноза необходимо использование лабораторных тестов, некоторых случаях - пункционной биопсии [74, 92, 100, 108, 117].

По мнению многих авторов биомаркеры и шкалы оценки фиброза, а также ТЭ являются неинвазивными методами выявления пациентов с отсутствием и/или низким риском развития выраженного фиброза/ЦП; в сочетании с лабораторными биомаркерами/показателями, ТЭ обеспечивает дополнительную эффективность и позволяет в ряде случаев не использовать биопсию печени; при выраженном фиброзе или ЦП эффективность сывороточных биомаркеров/шкал и/или ТЭ недостаточна, диагноз необходимо подтверждать с использованием гистологического исследования биоптатов печени, учитывая клиническое состояние пациента; у части пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания мониторинг должен включать повторение биопсии печени через 5 лет периода наблюдения [163, 166, 205, 212]. Также обращает на себя внимание тот факт, что ТЭ является «слепым» методом исследования и не позволяет выбрать

зону интереса, что ставит под вопрос возможность ее применения у пациентов с НАЖБП, когда решается вопрос о прогнозировании уровня смертности и вектора дальнейшей терапии заболевания [75, 98, 105, 116, 124, 127].

1.5. Проблема референтного метода диагностики при стеатозе печени

В настоящий момент в арсенале специалистов имеется огромный пул, как лабораторных, так и инструментальных методов выявления, стадирования НАЖБП. Активно ведутся исследования, посвященные созданию новых диагностических технологий, таким образом имеется острая необходимость в наличии спектра референтных методик. Наиболее активно в РФ в данной роли выступают методы МРТ (в том числе МРС), КТ/МСКТ и биопсия печени. В странах Европы биопсия печени с целью определения стадии фиброза может быть заменена ультразвуковой эластографией [21, 161, 200, 206, 209, 233, 267]. Применение МРТ и МРС имеет ряд особенностей. Среди них: высокая стоимость медицинского оборудования, громоздкость самих аппаратов, занятость диагностикой других нозологий, что затрудняет его широкое распространение среди районных ЛПУ, высокая стоимость проведения самого исследования, что не способствует активной научно-исследовательской деятельности [121, 173, 231, 232, 245]. В случае с КТ/МСКТ органов брюшной полости мы также имеем возможность говорить о высокой чувствительности и специфичности получаемых результатов, но помимо всех вышеперечисленных недостатков (громоздкость, дороговизна оборудования и исследования), КТ также обладает высокой лучевой нагрузкой (в среднем 13 мЗв для исследования органов брюшной полости), что не позволяет с этической точки зрения рутинно проводить данный метод исследования пациентам с НАЖБП ни с точки зрения мониторинга заболевания, ни с научно-исследовательской целью [55, 75, 116, 176, 218, 239, 260].

Биопсия печени с последующей оценкой гистологических микропрепаратов по шкалам NAS и/или SAF, несомненно, в настоящий момент является «золотым

стандартом» диагностики НАЖБП, но имеет ряд абсолютных и относительных противопоказаний, зависит от опыта специалиста, занимающегося малоинвазивными технологиями, от опыта патоморфолога, эффективность методики связана с наличием инструментальных визуализирующих методов. Также проведение биопсии печени в большинстве случаев затрудняет низкая комплаентность пациентов, в особенности пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза и стеатогепатита, в большинстве случаев никак не проявляющего себя клинически [21, 38, 52, 57, 72, 74, 94, 107, 112, 133, 163, 175, 193].

УЗИ стеатоза печени при помощи методики CAP коррелирует с показателями гистологического исследования печени, но в виду отсутствия возможности визуализации органа в В-режиме, имеется высокая вероятность получения некорректных данных [53, 74, 109, 110, 114, 118, 161, 206, 269].

ДРА в режиме «Все тело» может быть использована в качестве референтного метода определения МС и распределения жирового сектора в организме, но данный метод имеет ограничение в определении стеатоза печени, что требует проведения усовершенствования алгоритма программного вычисления ВО и стеатоза внутренних органов [121, 152, 165, 176, 178, 223, 232].

С учетом всего вышеперечисленного, возникает острая необходимость поиска дополнительной методики или комплекса методов, которые бы позволили без ущерба для состояния пациента с НАЖБП с высокой точностью определить стадию заболевания (НАС, НАСГ, фиброз, ЦП), а также в оптимальном случае качественно и количественно оценить степень выраженности стеатоза печени с целью возможности осуществления профилактических действий, а также прогнозировать дальнейшее течение патологии и развитие осложнений [7, 14, 17, 19, 21, 23, 29, 39, 42, 52, 92].

Несмотря на большое количество научных работ, посвященных лабораторной и инструментальной диагностике НАЖБП, в том числе ультразвуковой, недостаточно освещенными остаются вопросы:

1. Критерии прогнозирования дальнейшего течения НАЖБП.

2. Возможности усовершенствования методики немедикаментозного лечения пациентов с НАЖБП.
3. Наиболее эффективного использования диагностических возможностей мультипараметрического УЗИ в рамках этапных диагностических алгоритмов неинвазивного мониторинга НАЖБП.
4. Недостаточного количества исследований по критериям количественной оценки стеатоза печени в процессе немедикаментозного лечения НАЖБП.

Изучение этих вопросов является целью настоящего исследования. Работа направлена на оптимизацию диагностического алгоритма обследования пациентов с данной патологией и создание алгоритма мониторинга результатов немедикаментозного лечения НАЖБП.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая клиническая характеристика больных

В процессе выполнения данной научной работы за период 2018-2020 гг. обследовано 263 пациентов с предварительным диагнозом НАЖБП. Научное исследование выполнено на базе ОГБУЗ «Клинической больницы №1 г. Смоленска» (главный врач – С.Б. Крюковский) и Проблемной научно-исследовательской лаборатории «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО Смоленского государственного медицинского университета (ректор – Р.С. Козлов).

Критериями включения пациентов в исследование являлись: возраст старше 18 лет; способность понять и подписать письменную форму информированного согласия после ознакомления с информационным листком пациента; ИМТ ≥ 25 кг/м²; $>33\%$ жировой ткани у женщин, $>20\%$ - у мужчин по данным нБИМ (данный критерий включения не учитывался у пациентов с очаговым стеатозом печени); стабильный вес в течение последних 3 месяцев (допускаются колебания до 5% от начальной массы тела); НАЖБП по результатам клинического, лабораторного и/или инструментального методов исследований; употребление алкоголя не более 30 г в день для мужчин и 20 г в день для женщин (< 2 баллов по опроснику CAGE) на момент набора в исследование; <7 баллов согласно тесту для выявления расстройств, обусловленных употреблением алкоголя AUDIT; согласие пациента воздержаться от алкоголя в количестве более 21 порции в неделю для мужчин или более 14 порций в неделю для женщин (одна порция алкоголя соответствует 285 мл пива, 1 рюмке спирта (25 мл) или 1 бокалу вина (125 мл) во время участия в исследовании на протяжении максимального срока 3 года; согласие пациента пройти немедикаментозное лечение ожирения в формате РП и ФА.

Критериями невключения пациентов из исследования являлись: возраст младше 18 лет; наличие заключения нарколога о наличии у пациента алкогольной зависимости; острые или хронические токсические и/или вирусные гепатиты; другие известные причины хронического заболевания печени (первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, аутоимунный гепатит, болезнь Вилсона, гемохроматоз, перегрузка железом, дефицит альфа-1-антитрипсина); ЦП согласно клинико-лабораторно-инструментальным данным; АГ более 5 лет в анамнезе высокого и очень высокого риска или текущая неконтролируемая гипертензия; АСТ $> 5 \times$ верхний предел нормы (ВПН) на скрининге; АЛТ $> 5 \times$ верхний предел нормы (ВПН) на скрининге; снижение массы тела, определяемое как $\geq 7\%$ массы тела, в результате бариатрической хирургии в последние 5 лет или запланированная на время проведения исследования бариатрическая операция (включая бандажирование желудка и рукавную резекцию желудка); не синусовая аритмия; хроническая сердечная недостаточность ПБ ФК III-IV в соответствии с функциональной классификацией NYHA; инфаркт миокарда (ИМ) или острый коронарный синдром в анамнезе; для лиц в возрасте от 40 до 65 лет 10-летний абсолютный риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE $> 4\%$ (высокий) – в случае возможности адекватного применения данной шкалы; расстояние от кожи передней брюшной стенки по средней линии живота на уровне 4-5 поясничных позвонков до капсулы печени > 70 мм, определенным методами УЗИ/МРТ/КТ; инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе; острые воспалительные заболевания почек или обострение хронического процесса; хроническая болезнь почек 2, 3, 4 или 5 стадии в соответствии с классификацией KDOQI, которая определяется по скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле СКД-ЕРІ; активные серьезные инфекции, требующие парентеральной терапии (парентерального введения антибиотиков или противогрибковых препаратов), в течение 30 дней до визита скрининга; желудочно-кишечное кровотечение: признаки активного кровотечения из язвы желудка, 12-перстной кишки или пищевода; острые или хронические

диспепсические расстройства; острое или частые обострения хронического инфекционного заболевания органов дыхательной системы (трахеит, бронхит, пневмония); ревматические заболевания; злокачественная опухоль: наличие в анамнезе злокачественной опухоли в течение 2-х лет до начала набора в данное исследование; СД 1 типа; прием лекарственных препаратов (нифедипин, тамоксифен, амиодарон, аспирин, глюкокортикоиды, дилтиазем, метотрексат) на постоянной основе; текущее или планируемое лечение методом лучевой терапии, цитотоксическими химиотерапевтическими средствами и иммуномодулирующими агентами (такими как интерлейкины и интерфероны); беременность; грудное вскармливание; наличие любого другого состояния, клинического или лабораторного отклонения от нормы или результата обследования, которое, по мнению исследователя, подвергает пациента неприемлемому риску, который может повлиять на соблюдение требований исследования.

Критерии исключения пациентов из исследования аналогичны критериям невключения, возникшим после включения пациентов в исследование.

38 пациентов были исключены из исследования на этапе набора в связи с их несоответствием критериям включения и/или наличием критериев исключения. 24 пациента прекратили участие в исследовании и отозвали свое информированное согласие за счет субъективного ощущения личной неспособности полноценно участвовать в программе немедикаментозного лечения, запланированного в данном исследовании. Таким образом, в клиническую (исследуемую) группу по завершению этапа набора были включены 157 пациентов, в контрольную группу №2 (пациенты с НАЖБП) – 44 пациента. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

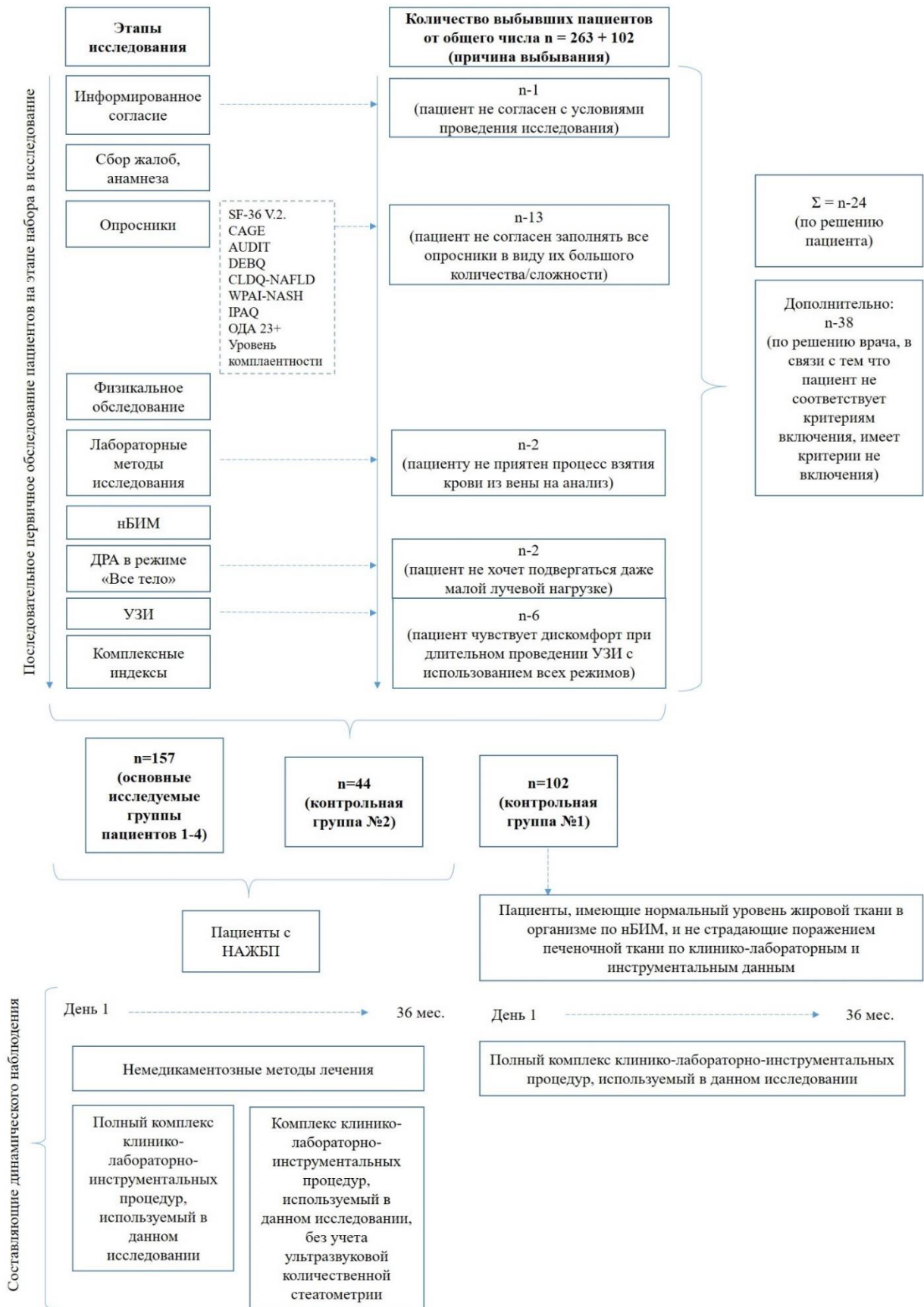


Рисунок 1. Дизайн исследования (2018-2020 гг.)

Примечание: контрольная группа 1 (пациенты, имеющие нормальный уровень жировой ткани в организме по данным нБИМ и не имеющие поражения печеночной ткани по клинико-лабораторным и инструментальным данным), контрольная группа 2 (пациенты, соответствующие критериям включения в исследование, имеющие НАЖБП, категорически отказавшиеся от биопсии печени – данной группе проводился идентичный комплекс клинико-лабораторно-инструментальных процедур, используемой в настоящем исследовании за исключением количественной ультразвуковой стеатометрии).

Распределение пациентов, не включенных в исследование на этапе набора согласно причине выбывания представлено на рисунке 2.



Рисунок 2. Распределение пациентов согласно причине выбывания из исследования (n=62).

Обследование и лечение (консервативная терапия) пациентов в отделениях многопрофильной больницы проводилось в соответствии с приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации и клиническими рекомендациями (приказы Министерства здравоохранения и социального развития

РФ № 571 от 21.07.2006 г. и № 811 от 27.12.2007 г.; приказы Министерства здравоохранения РФ № 669н и № 685н от 7.11.2012, № 786н от 9.11.2012, № 906н от 12.11.2012).

Пациенты (n=157) согласно комплексным данным первичного обследования на этапе набора были разделены на следующие группы: 1 группа - 47 пациента с НАС; 2 группа - 45 пациентов с НАСГ и клинически незначимым ФП (F0-F1); 3 группа - 32 пациента с НАСГ и клинически значимым ФП (F2-F3); 4 группа - 33 пациента с ОСП (по данным заключений исследований КТ и МРТ органов брюшной полости, выполненные по назначению лечащего врача для исключения наличия метастатического поражения печени и подтверждения очагового стеатоза печени).

Были обследованы 83 мужчины (53%) и 74 женщины (47%), которые распределились по возрасту от 18 до 75 лет (средний возраст $43,26 \pm 1,07$ года). Исследуемые проживали в Смоленской области; из них 76% (n=119) городских жителей, а 24% (n=38) - жителей сельской местности. Данные о распределении пациентов основной исследуемой группы по полу и возрасту представлены в таблице 1.

Таблица 1. Общая клиническая характеристика больных.

Группы	Средний возраст, лет	Мужчины		Женщины		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 группа - пациенты с НАС (n=47)	34,69±1,97	24	15,3	23	14,6	47	29,9
2 группа - пациенты с НАСГ с клинически незначимым ФП (F0-F1) (n=45)	51,42±1,42	24	15,3	21	13,4	45	28,7
3 группа - пациенты с НАСГ с клинически значимым ФП (F2-F3) (n=32)	49,34±1,91	18	11,5	14	8,9	32	20,4
4 группа - пациенты с ОСП (n=33)	43±2,64	17	10,8	16	10,2	33	21,0
Всего (n=157)	44,62±1,07	83	52,9	74	47,1	157	100

Примечание: $p < 0,05$

Контрольная группа 1 включала в себя 102 человека, имеющих нормальный уровень жировой ткани в организме по данным нБИМ и не страдающих поражением печеночной ткани по клинико-лабораторным и инструментальным данным. В число обследуемых пациентов вошли 54 мужчин (52,94%) и 48 женщин (47,06%). Средний возраст пациентов составил $37,12 \pm 1,41$ лет. В контрольной группе №1 был проведен весь диагностический комплекс настоящего исследования, идентичный с таковым у пациентов исследуемых групп (1-4) без назначения немедикаментозной терапии.

Контрольная группа 2 (n=44) включала в себя пациентов с НАЖБП, которые соответствовали всем критериям включения и у которых не было выявлено критериев невключения, и которым в последующем не проводилось исследование печени методом оценки КЗ УЗ-волны (количественной ультразвуковой стеатометрии), по результатам которой не были своевременно произведены корректирующие мероприятия по ведению основного заболевания. В контрольную группу 2 изначально рассматривались пациенты, категорически отказывающиеся от проведения биопсии печени (для увеличения объема выборки пациентов, в которой возможно морфологическое подтверждение имеющихся изменений в паренхиме печени). В число обследуемых пациентов вошли 22 мужчин (50%) и 22 женщин (50%). Средний возраст пациентов составил $41,36 \pm 1,95$ лет. (таблица 2).

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов контрольной группы 2.

Группы	Средний возраст, лет	Мужчины		Женщины		Всего	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 группа – пациенты с НАС (n=11)	$31,27 \pm 3,37$	5	11,4	6	13,6	11	25
2 группа – пациенты с НАСГ с клинически незначимым ФП (F0-F1) (n=15)	$47,6 \pm 2,0$	9	20,5	8	18,2	15	34
3 группа – пациенты с НАСГ с клинически значимым ФП (F2-F3) (n=9)	$49,44 \pm 4,47$	5	11,4	5	11,4	9	20,5

Продолжение таблицы 2							
4 группа – пациенты с ОСП (n=9)	35,22±3,73	3	6,8	3	6,8	9	20,5
Всего (n=44)	41,36±1,95	22	50	22	50	44	100

Примечание: $p < 0,05$

Все пациенты на стадии набора в исследование были обследованы по единому диагностическому алгоритму, который включал в себя 8 этапов:

1 этап. Выявление жалоб, которые свидетельствуют о наличии заболевания печени; Распределение пациентов 1-4 основных исследуемых групп согласно данному этапу представлено на рисунке 3.



Рисунок 3. Распределение жалоб среди пациентов основных исследуемых групп 1-4 (n=157): А – 1 группа (n=47), Б – 2 группа (n=45), В – 3 группа (n=32), Г – 4 группа (n=33).

Обращает на себя внимание отсутствие жалоб у части пациентов 1, 2 и 4 групп несмотря на явное наличие патологии.

2 этап. Сбор анамнеза жизни и заболевания пациента.

3 этап. Опросники. Всем пациентам предоставлялась стандартная инструкция, перечень вопросов и регистрационный бланк для фиксации ответов на каждый из используемых в исследовании опросников (в том числе электронный для удобства пациентов).

3.1. Оценка качества жизни с использованием краткой формы опросника SF-36 V. 2. (Healthy Status Survey) с последующим анализом физического и эмоционального состояния пациента, его жизненной активности и социального функционирования; Распределение средних показателей опросника среди пациентов основной группы представлено на рисунке 4.

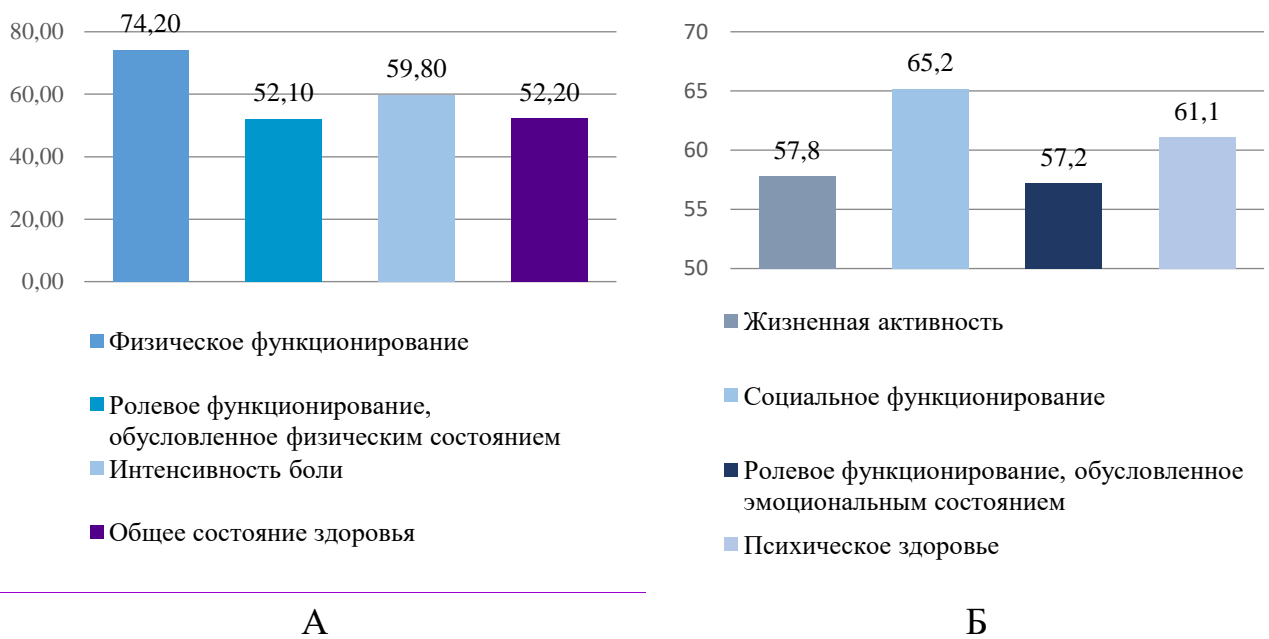


Рисунок 4. А. Распределение средних показателей 4 шкал опросника SF-36 (физический компонент здоровья) среди пациентов основной группы (n=157). Б. Распределение средних показателей 4 шкал опросника SF-36 (психологический компонент здоровья) среди пациентов основной группы (n=157).

Результаты интерпретации опросника SF-36 на первом визите пациентов в исследовательский центр показали результаты качества жизни незначительно ниже

средних уровней в общей популяции населения России. Все пациенты контрольной группы №1 показали результаты выше средних уровней (минимальные значения для физического компонента здоровья – 79, для психологического компонента здоровья – 72).

3.2. Уточнение характера употребления алкогольных напитков с использованием скрининговой методики оценки хронической алкогольной интоксикации CAGE (Cut-annoyed-Guilty-Eye) и теста для выявления расстройств, обусловленных употреблением алкоголя AUDIT (The Alcohol Use Disorders Identification Test) для определения соответствия пациента критериям включения. Все пациенты, включенные в исследование согласно опросникам получили < 2 баллов (по опроснику CAGE), <7 баллов (согласно тесту AUDIT).

3.3. Оценка типа пищевого поведения по результатам опросника DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) с определением ограничительного, эмоциогенного и экстернального типа нарушения пищевого поведения представлена на рисунке 5;

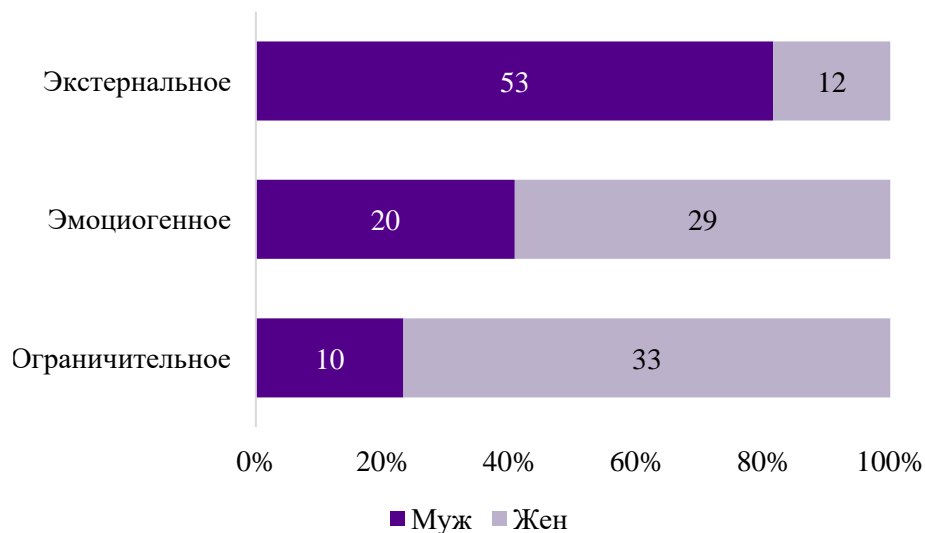


Рисунок 5. Распределение пациентов основной группы (n=157) по полу и типам пищевого поведения согласно опроснику DEBQ.

Было выявлено, что пациентам женского пола, принимающим участие в исследовании более характерно ограничительное пищевое поведение и эмоциогенное. Мужчинам более характерно экстернальное пищевое поведение.

Данная информация использовалась индивидуально при составлении программ РП в рамках немедикаментозного лечения.

3.4. Опросник CLDQ-NAFLD (Chronic Liver Disease Questionnaire – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) для оценки уровня качества жизни у пациентов с хроническими заболеваниями печени (в частности, НАЖБП) по 6 факторам: усталость, тревожность, эмоциональная функция, абдоминальные симптомы, системные симптомы, активность. Результат распределения ответов пациентов исследуемых групп на опросник представлен на рисунке 6.

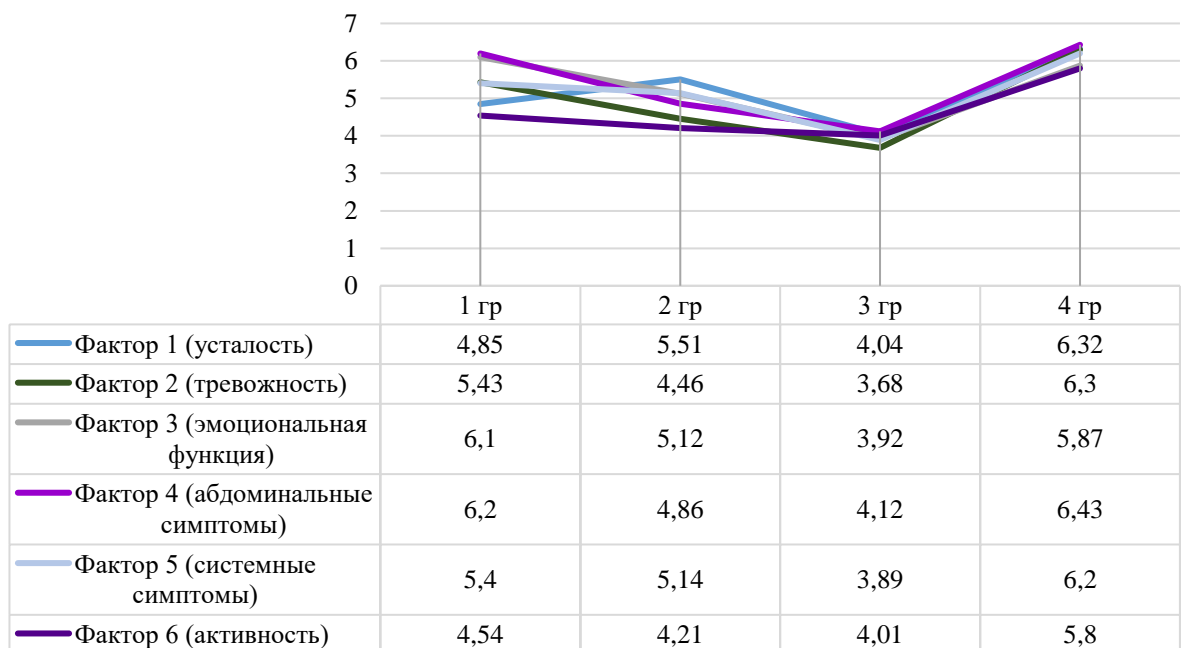


Рисунок 6. Распределение ответов пациентов исследуемых групп на опросник CLDQ-NAFLD (n=157).

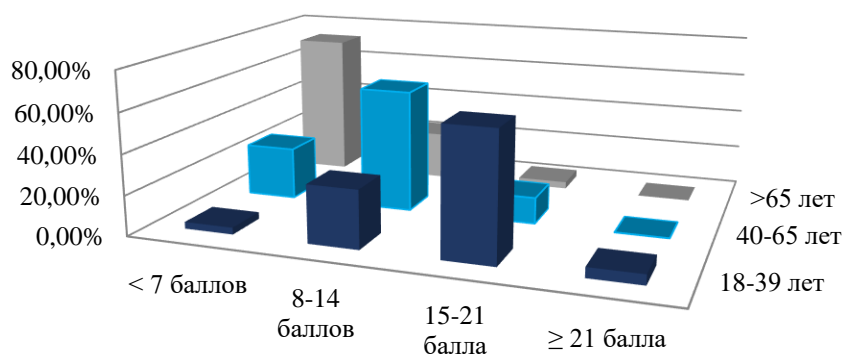
Пациенты всех исследуемых групп оценивают свое физическое и психологическое состояние выше среднего значения, высокие результаты отмечаются в группе 1 и 4, что, вероятно, связано с отсутствием у большинства представителей данной группы пациентов клинических проявлений НАЖБП.

3.5. Оценка уровня производительности труда и снижения активности у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом или жировой болезнью печени согласно опроснику WPAI-NASH (Work Productivity and Activity Impairment

Questionnaire: Nonalcoholic Steatohepatitis or Fatty Liver) за предшествующие 7 дней. У большинства пациентов (n=123) вопросы данного опросника вызвали затруднение в связи с тем, что помимо НАЖБП у них также имеется другая сопутствующая патология, и им сложно дифференцировать конкретную причину своего недомогания; а также в связи с тем, что часть пациентов не предъявляет никаких жалоб, несмотря на наличие НАЖБП. В связи с этим было принято решение использовать данный опросник только на визите скрининга с целью определения группы пациентов, которые могут связать уровень производительности труда и активности именно с НАЖБП (n=34).

3.6. Оценка уровня физической активности согласно опросникам:

3.6.1. Короткий опросник IPAQ (International Questionnaire on Physical Activity); Критерии гиподинамии по данному опроснику: 18-39 лет – менее 21 балла, 40-65 лет – менее 14 баллов, >65 лет – менее 7 баллов. У подавляющего большинства пациентов основных исследуемых групп имеется гиподинамия (n=137). Результат распределения ответов пациентов основных исследуемых групп на опросник представлен на рисунке 7.



	< 7 баллов	8-14 баллов	15-21 балла	≥ 21 балла
■ 18-39 лет	3,39%	28,81%	62,71%	5,08%
■ 40-65 лет	26,09%	60,87%	13,04%	0,00%
■ >65 лет	72,41%	24,14%	3,45%	0,00%

Рисунок 7. Распределение ответов пациентов исследуемых групп на опросник IPAQ (n=157).

3.6.2. Опросник двигательной активности ОДА23+ содержит 23 вопроса и позволяет оценить уровень двигательной активности в динамике, учитывает образ жизни пациента. Оценка уровней двигательной активности согласно следующим критериям: очень высокая двигательная активность – более или равно 109 баллов, высокая двигательная активность 85-108 баллов, умеренная двигательная активность 62-84 балла, низкая двигательная активность – 39-61 балл, очень низкая двигательная активность – менее 38 баллов. Результат распределения ответов пациентов исследуемых групп на опросник представлен на рисунке 8.

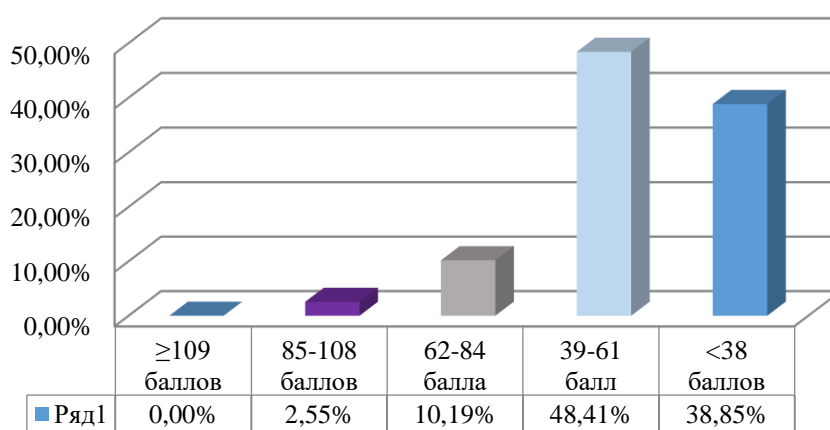


Рисунок 8. Распределение ответов пациентов исследуемых групп на опросник ОДА23+ (n=157).

3.7. Оценка уровня комплаентности пациента с использованием модифицированного опросника «Уровень комплаентности» (Россия). Сумма баллов, набранных пациентом, говорит о его степени комплаентности. Общая комплаентность представлена суммой всех показателей комплаентного поведения и выражается, следующим образом: от 0 до 40 баллов – низкий уровень комплаентности, от 41 до 80 баллов – средний уровень комплаентности, от 81 до 120 баллов – высокий уровень комплаентности. Для упрощения анализа полученных данных общая комплаентность пересчитывалась в процентном эквиваленте. Результаты опроса отражены в таблице 3.

Таблица 3. Распределение пациентов основной группы (n=157) по результатам опросника «Уровень комплаентности».

Уровень комплаентности	1 группа НАС, абс., n (отн., %)	2 группа НАСГ (ФП F0-F1), абс., n (отн., %)	3 группа НАСГ (ФП F2-F4), абс., n (отн., %)	4 группа ОСП, абс., n (отн., %)	Итого абс., n (отн., %)
Низкий	10 (21,28)	5 (11,11)	3 (9,38)	9 (27,27)	27 (17,2)
Средний	20 (42,55)	18 (40)	20 (62,5)	21 (63,64)	79 (50,32)
Высокий	17 (36,17)	22 (48,89)	9 (28,12)	3 (9,09)	51 (32,48)

Примечание: стандартная ошибка в группе низкой комплаентности – 2,33, средней – 1,22, высокой – 1,54.

Данные, полученные среди пациентов контрольной группы 1 (n=102): низкий уровень комплаентности – у 54,9% (n=56), средний уровень комплаентности – у 31,37% (n=32), высокий уровень комплаентности – у 13,7% (n=14). Данные, полученные среди пациентов контрольной группы 2 (n=44): низкий уровень комплаентности – у 18,18% (n=8), средний уровень комплаентности – у 65,91% (n=29), высокий уровень комплаентности – у 15,91% (n=7). Было выявлено, что наиболее выраженная социальная эмоциональная и поведенческая комплаентность у пожилых (старше 60 лет) не одиноких людей, второе место занимают люди в возрасте от 40 до 60 лет (преимущественно с наличием СД 2 типа), третье место занимают люди молодого возраста младше 40 лет.

Перед началом 4 этапа на скрининге всем пациентам основной исследуемой группы, которым когда-либо ранее (до визита скрининга) был поставлен диагноз НАЖБП (n=123) был задан вопрос о полученных рекомендациях/направлениях. Результаты распределения ответов представлены на рисунке 9.

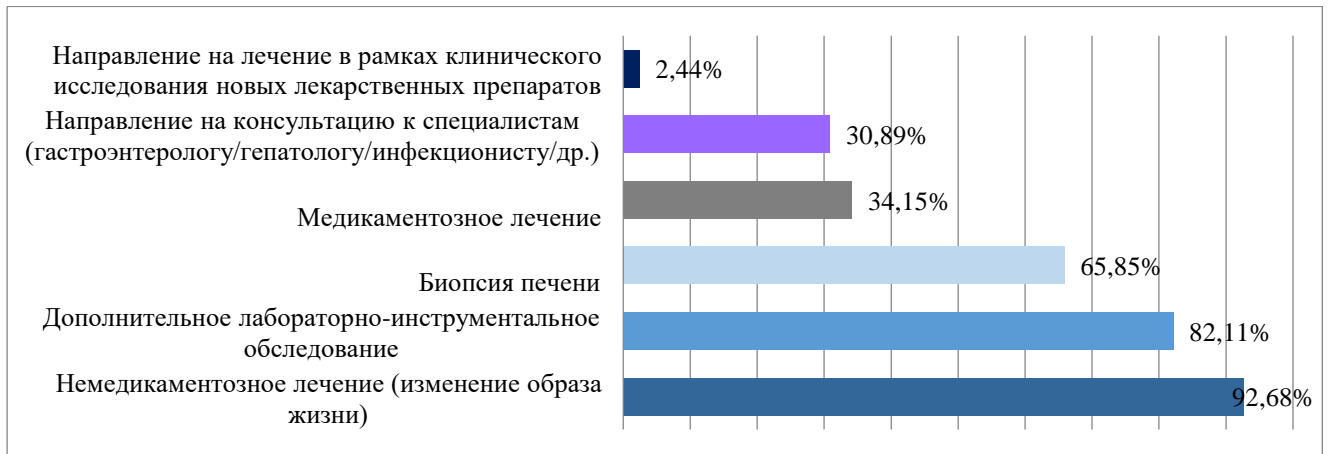


Рисунок 9. Распределение пациентов согласно первичным рекомендациям относительно впервые выявленной НАЖБП (n=123).

4 этап. Физикальный осмотр пациента с оценкой роста (см), веса (кг), индекса массы тела (кг/м²), объема талии (см), объема бедер (см), вычисление их соотношения, измерение АД (мм.рт.ст.). Проведение перкуссии и пальпации печени/селезенки. Оценка объективно выявляемых нейропсихологических и неврологических симптомов (когнитивных, эмоционально-волевых нарушений, нарушений ходьбы, координации движений, признаков пирамидной недостаточности) для решения вопроса о наличии у пациента дисциркуляторной энцефалопатии. Распределение пациентов согласно ИМТ представлено в таблице 4, на рисунке 10.

Таблица 4. Распределение пациентов основной группы (n=157) по результатам антропометрического исследования с вычислением ИМТ.

ИМТ, кг/м ² (интерпретация показателей)	1 группа - НАС, абс., n (отн., %)	2 группа - НАСГ (ФП F0-F1), абс., n (отн., %)	3 группа - НАСГ (ФП F2-F3), абс., n (отн., %)	4 группа - ОСП, абс., n (отн., %)
25-29,9 (избыток массы тела)	20 (42,55)	15 (33,33)	4 (12,5)	20 (60,61)
30-34,9 (ожирение I степени)	14 (29,79)	15 (33,33)	18 (56,25)	12 (36,36)

Продолжение таблицы 4				
35-39,9 (ожирение II степени)	11 (23,40)	13 (28,89)	9 (28,13)	1 (3,03)
>40 (ожирение III степени)	2 (4,26)	2 (4,44)	1 (3,13)	0 (0)

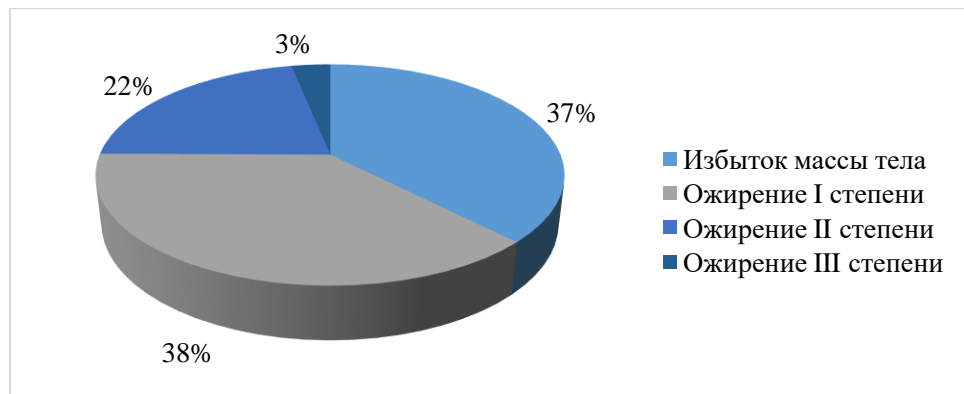


Рисунок 10. Общее распределение пациентов основной группы (n=157) с учетом индекса массы тела.

Обращает на себя внимание, что некоторые пациенты с разным уровнем ИМТ имели одинаковые показатели при проведении ультразвуковой стеатометрии. Так, у пациентов с нормальной и избыточной массой тела определялась степень стеатоза печени S1. А у пациентов с ожирением II и III степени определялась степень стеатоза S3, что подтверждает необходимость проведения дополнительных методов исследования у пациентов с повышенным ИМТ для диагностики НАЖБП.

5 этап. Клинический и биохимический анализы крови (с включением коагулограммы и липидограммы), общий анализ мочи.

6 этап. Инструментальное обследование.

6.1. Оценка DICOM файлов, протоколов, заключений исследований КТ/МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (у пациентов, имеющих показания для проведения данного исследования и/или наличия данных, которые оценивались ретроспективно).

6.2. Проведение нБИМ с оценкой выраженности жирового сектора организма (%) с последующим определением ИМЖ.

6.3. ДРА в режиме «Все тело», с оценкой качественных, полуколичественных и количественных результатов как для всего тела, так и локальных отделов (в том числе ПКЖ и ВЖТ).

7 этап. Ультразвуковое исследование печени: В-режим с оценкой толщины ВЖТ, размеров правой и левой долей печени (мм), эхогенности, звукопроводимости, визуализации крупных сосудов и желчных протоков с определением выраженности стеатоза печени с последующим определением степени стеатоза; определение ГРИ в В-режиме; режим цветового доплеровского картирования (ЦДК); УЗ ЭСВ 2D-SWE; количественная УЗ стеатометрия печени с визуальной и количественной оценкой КЗ УЗ волны (дБ/см); комбинированная эластография печени с визуальной и количественной оценкой КЗ УЗ волны (дБ/см/МГц), количественной оценкой активности воспалительного процесса, выраженности ФП [22].

8 этап. Определение комплексных индексов: индекс ожирения печени (FLI), оценка состояния печени по шкале фиброза при НАЖБП (NFS), индекс фиброза-4 (FIB-4).

9 этап на стадии набора в исследование представлял собой трепан-биопсию печени под УЗ-контролем с последующим исследованием микропрепаратов по шкале SAF [21]. В виду отсутствия у большинства пациентов явных жалоб, даже после длительной беседы с врачом-исследователем на данную процедуру согласились только 49 пациентов (32,7%). 4 пациентам (2,7%) биопсия печени была противопоказана. В связи с низкой комплаентностью пациентов к проведению биопсии печени в рамках исследования была создана мотивирующая социальная программа, одобренная местным локальным этическим комитетом (протокол № 22, от 28.09.2018 г.), предполагающее бесплатное УЗИ 1 области (щитовидная железа, молочные железы, предстательная железа, мочевого пузыря, мягкие ткани, кожа) 1 раз каждые 3 месяца во время участия пациента в данном исследовании врачом УЗ

диагностики. Данная социальная программа позволила повысить количество согласных на проведение биопсии печени пациентов с 25 до 49 человек.

В связи с разнородностью клинических групп и наличием продолжительного немедикаментозного лечения с постоянным комплексным динамическим наблюдением за пациентами диагностический алгоритм имел определенные особенности в различные временные промежутки: 1, 3 (частично), 4-8 этапы повторялись во время каждого визита пациента в 9 временных точках (с учетом визита скрининга): через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 месяцев (за исключением комбинированной эластографии печени, которая была внедрена на этапе промежуточной и/или финальной оценки печени пациентов, в виду ограниченного времени наличия необходимого медицинского оборудования на клинической базе проведения исследования); всем пациентам с СД 2 типа также проводилась ЭКГ перед первичным назначением физической нагрузки.

2.2. Данные лабораторного динамического наблюдения пациентов

Взятие биологического материала для проведения всех анализов проводились при единомоментном визите пациента в исследовательский центр утром с 8 до 11 утра натощак. Разрешалось пить негазированную воду. В случае, если пациент курит (n=14, 9,3%), его просили воздержаться от курения как минимум за 1 час до проведения исследования. Алкоголь (даже в минимальных количествах) не был разрешен в течение 1 суток до проведения забора крови. Непосредственно перед забором крови у каждого пациента было минимум 30 минут времени для ожидания в состоянии физического спокойствия (во время сбора жалоб, анамнеза, заполнения опросников). Динамика лабораторных показателей отслеживалась в одном медицинском учреждении при максимально сходных условиях.

При лабораторном анализе с определением основных показателей общего анализа крови (эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, СОЭ, тромбоциты) пациенты распределились следующим образом (табл. 5).

Таблица 5. Основные показатели общего анализа крови у пациентов основных исследуемых групп

Показатели общего анализа крови	1 группа - НАС (n=47)	2 группа - НАСГ (ФП F0-F1) (n=45)	3 группа - НАСГ (ФП F2-F3) (n=32)	4 группа - ОСП (n=33)
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,3±0,05	4,5±0,04	3,9±0,07	4,5±0,05
Гемоглобин, г/л	138,5±1,25	142±0,52	112±0,98	124±0,84
Лейкоциты, $10^9/л$	5,0±0,14	8,8±0,21	8,9±0,16	5,4±0,08
СОЭ, мм/ч	5,5±0,38	12±0,32	16±0,34	5,8±0,36
Тромбоциты, $10^9/л$	270±5,51	246±4,85	180±6,1	256±5,24

$p < 0,05$

Исходя из данных, полученных при проведении общего анализа крови был сделан вывод о четкой тенденции к анемизации и тромбоцитопении у пациентов 3 основной исследуемой группы на этапе набора в исследование.

При лабораторном обследовании пациентов с определением показателей коагулограммы (АПТВ, ПТИ, МНО, фибриноген, протромбиновое время, тромбиновое время) пациенты распределились следующим образом (табл. 6).

Таблица 6. Основные показатели коагулограммы у исследуемых пациентов

Показатели коагулограммы	1 группа - НАС (n=47)	2 группа - НАСГ (ФП F0-F1) (n=45)	3 группа - НАСГ (ФП F2-F3) (n=32)	4 группа - ОСП (n=33)
АЧТВ, сек	27±0,16	27±0,18	36,2±0,19	28±0,14
ПТИ, %	95±1,76	101±1,45	82±3,2	104±1,84
МНО, у.е.	0,84±0,23	0,93±0,27	2,0±0,45	0,8±0,31
Фибриноген, г/л	3,1±0,1	3,7±0,07	2,9±0,12	3,3±0,09
ПТВ, сек	12±0,44	14±0,45	15,6±0,82	13±0,38
ТВ, сек	17±0,28	19±0,34	15,8±0,95	18±0,65

$p < 0,05$

У пациентов 1, 2 и 4 основных исследуемых групп не было выявлено отклонений показателей коагулограммы от нормальных значений. У большинства

пациентов 3 основной исследуемой группы на этапе набора выявлено снижение свертывающей способности крови (удлинение протромбинового времени).

При обследовании пациентов с определением параметров биохимического исследования крови (общий белок, альбумины, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины, глюкоза) пациенты распределились следующим образом (табл. 7).

Таблица 7. Основные показатели биохимического исследования крови у исследуемых пациентов

Показатели биохимического исследования крови	1 группа – НАС (n=47)	2 группа – НАСГ (ФП F0-F1) (n=45)	3 группа – НАСГ (ФП F2-F3) (n=32)	4 группа – ОСП (n=33)
Общий белок, г/л	72±0,98	65±0,85	59±0,76	78±0,96
Альбумины, г/л	45±0,65	43±0,34	32±0,54	48±0,43
Билирубин общий, мкмоль/л	13,2±0,31	23,2±0,28	24,1±0,27	11,8±0,31
Билирубин прямой, мкмоль/л	3,2±0,08	6,1±0,12	6,3±0,12	2,8±0,16
АЛТ, ед/л	42±0,58	125±0,84	101±0,95	21±0,36
АСТ, ед/л	33±0,21	109±0,65	95±0,61	15±0,18
ГГТ, ед/л	31±0,26	63±0,37	59±0,35	20±0,22
ЩФ, ед/л	117±0,96	294±0,95	281±1,93	104±1,01
Креатинин, мкмоль/л	254±1,46	276±1,35	303±1,76	282±1,63
Мочевина, ммоль/л	5,0±0,18	4,1±0,09	3,8±0,12	5,3±0,14
С-реактивный белок	3,5±0,14	9,2±0,07	8,4±0,25	2,8±0,18

$p < 0,05$

Распределение пациентов 2 и 3 группы с НАСГ по уровню печеночных трансаминаз в зависимости от пола представлена на рисунке 11.

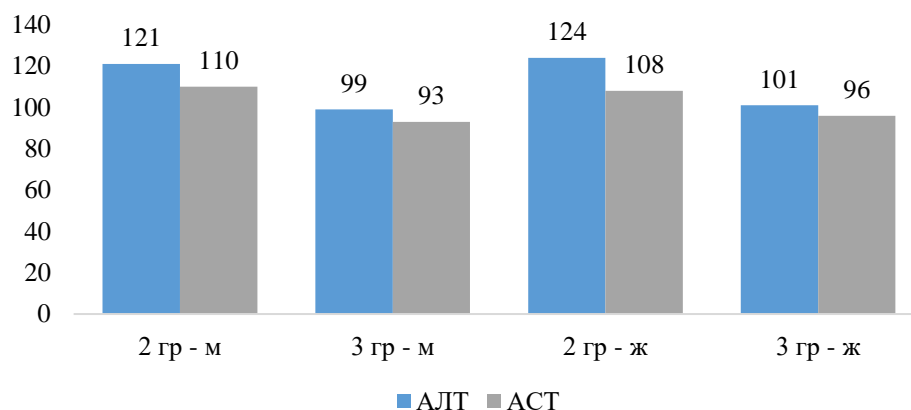


Рисунок 11. Распределение пациентов 2, 3 основной группы в зависимости от уровня АЛТ и АСТ.

В группе пациентов 1 и 4 повышения показателей печеночных ферментов не регистрировалось. В группах 2 и 3 отмечалось повышение уровня печеночных трансаминаз с преобладанием АЛТ. Дополнительно в 3 группе также отмечались изменения в сторону роста АЛТ, АСТ, ЩФ, общего и прямого билирубина.

Уровень глюкозы значительно различался в группах 1-4 ввиду наличия в каждой из групп пациентов с СД 2 типа. Распределение пациентов с учетом наличия данной патологии отражено в таблице 8.

Таблица 8. Средние значения уровня глюкозы натощак у пациентов основных исследуемых групп в зависимости от наличия/отсутствия СД 2 типа

Показатель биохимического исследования крови	Пациенты без СД 2 типа (n=92)		Пациенты с СД 2 типа (n=65)	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
Глюкоза, ммоль/л (натощак) в венозной плазме	4,5±0,04	5,2±0,05	7,8±0,02	8,4±0,03

При обследовании пациентов основных исследуемых групп с определением параметров липидограммы (холестерин общий, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, триглицериды) пациенты распределились следующим образом (табл. 9).

Таблица 9. Основные показатели липидограммы у исследуемых пациентов

Показатели липидограммы	1 группа – НАС (n=47)	2 группа – НАСГ (ФП F0-F1) (n=45)	3 группа – НАСГ (ФП F2-F3) (n=32)	4 группа – ОСП (n=33)
Холестерин общий, ммоль/л	4,9±0,05	5,21±0,06	5,61±0,03	4,54±0,08
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,1±0,04	3,3±0,05	3,5±0,04	2,7±0,03
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	0,84±0,02	0,78±0,01	0,69±0,03	1,06±0,02
Триглицериды, ммоль/л	1,21±0,01	1,63±0,02	1,82±0,04	1,12±0,03

$p < 0,05$

У большинства пациентов основных исследуемых групп (кроме пациентов 1 и 4 групп) отмечалось снижение уровня ЛПВП, повышение ТГ и ЛПНП. У некоторых из них также отмечалось повышение уровня общего холестерина. Повышение уровня общего холестерина и ЛПНП рассматривались как факторы риска СД диабета и атеросклероза. Также выявлялось незначительное повышение уровня триглицеридов у пациентов с СД 2 типа. Соотнесение показателей липидограммы с ИМТ среди пациентов основных исследуемых групп представлено на рисунке 12.

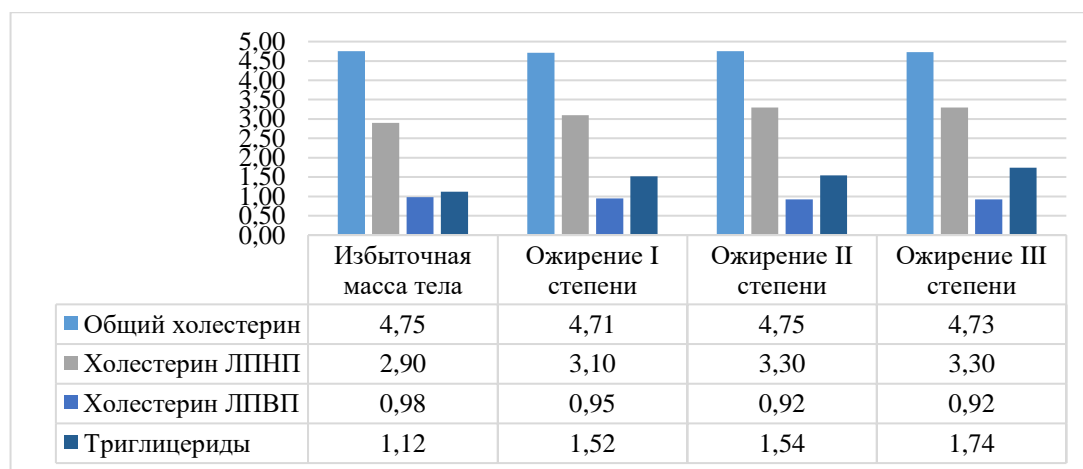


Рисунок 12. Распределение средних значений результатов липидограммы в сопоставлении с избыточностью массы тела у пациентов основных исследуемых групп.

С учетом наличия данных липидограммы, биохимического анализа крови, данных физикального осмотра была проведена комплексная оценка основного и дополнительных критериев метаболического синдрома, в результате которой среди пациентов основных исследуемых групп было выявлено 72 пациента (45,86%), имеющих основной критерий МС и, как минимум, два дополнительных, что позволяет судить о наличии у них данного синдрома.

Оцениваемые показатели общего анализа мочи (плотность, белок, лейкоциты) во всех группах пациентов (среди пациентов основных исследуемых групп и контрольной группы №2) имели нормальное значение.

Выявленные сопутствующие заболевания среди пациентов основных исследуемых групп (n=157) представлены на рисунке 13.

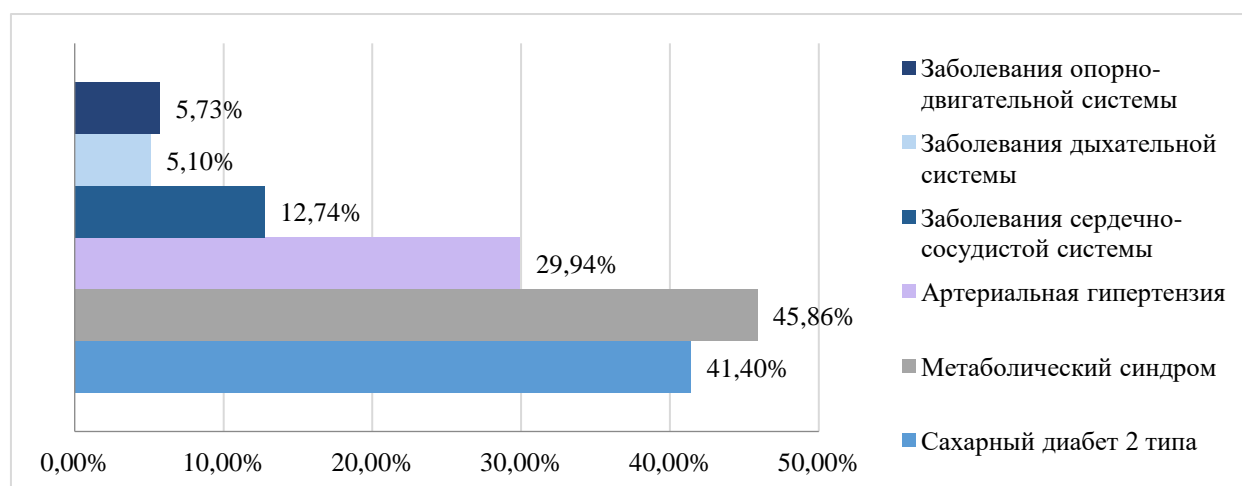


Рисунок 13. Сопутствующие заболевания у пациентов основных исследуемых групп 1-4 (n=157).

2.3. Методики инструментального обследования и морфологическая оценка биоптатов печени

У 84 пациентов ретроспективно был проведен анализ протоколов, (заключений и DICOM файлов, в случае наличия последних), КТ/МРТ органов брюшной полости нативных и/или с внутривенным контрастированием. Исследования были

выполнены на оборудовании Toshiba Aquilion 16 (МСКТ), Toshiba Vantage Titan 1,5 Т (МРТ). Данные исследования были назначены пациентам лечащими врачами с целью проведения дополнительной диагностики в рамках основного заболевания (n=21), были рекомендованы врачом УЗ диагностики для проведения дифференциальной диагностики метастатического поражения печени, лимфатических узлов, кистозных изменений и очагового стеатоза печени (n=38), были предоставлены пациентами по запросу врача-исследователя для ретроспективной оценки (n=25). На основании данного этапа в исследование были включены пациенты основной исследуемой группы 4 с ОСП (n=33) и была дополнена информация по пациентам 1-3 основных исследуемых групп о выраженности стеатоза печени и наличия/отсутствия ЦП и его осложнений (n=23). Результаты анализа протоколов, заключений DICOM файлов МСКТ/МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием среди основных исследуемых групп 1-4 отражены на рисунке 14.

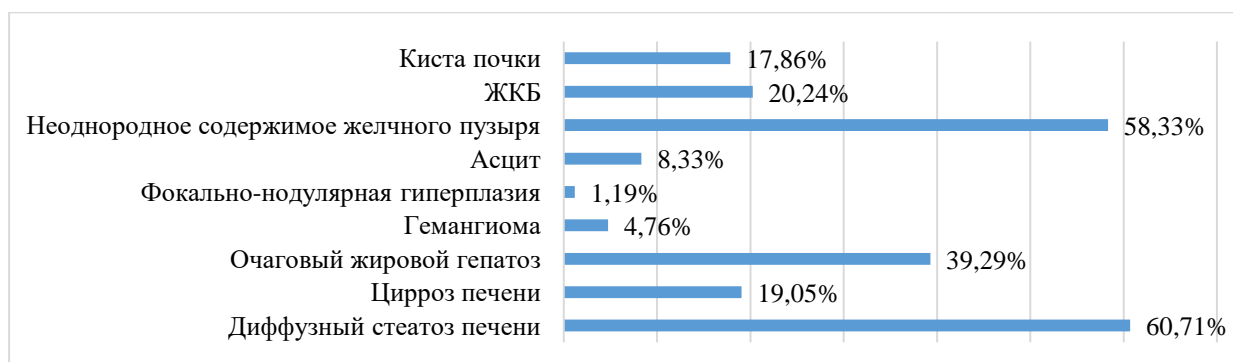


Рисунок 14. Результаты анализа протоколов, заключений DICOM файлов КТ/МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием среди исследуемых основных групп 1-4.

Лидирующую позицию занимает неоднородное содержимое желчного пузыря, что является характерной сопутствующей патологией у лиц с ожирением, МС и НАЖБП.

нБИМ была проведена всем пациентам после оценки роста (см) путем взвешивания в положении стоя утром натощак в нижнем белье на оборудовании

Gezatone (Франция) (рис. 15) с оценкой следующих показателей: вес (кг), водный сектор (%), жировой сектор (%), с последующим ручным вычислением индекса массы тела и индекса массы жира пациентов.



А



Б

Рисунок 15. Биоимпедансные весы Gezatone (А – общий вид, Б – процесс взвешивания).

В исследование были включены пациенты, чей жировой сектор превышал 33% у женщин, 20% у мужчин. Распределение пациентов согласно ИМЖ представлено на рисунке 16.

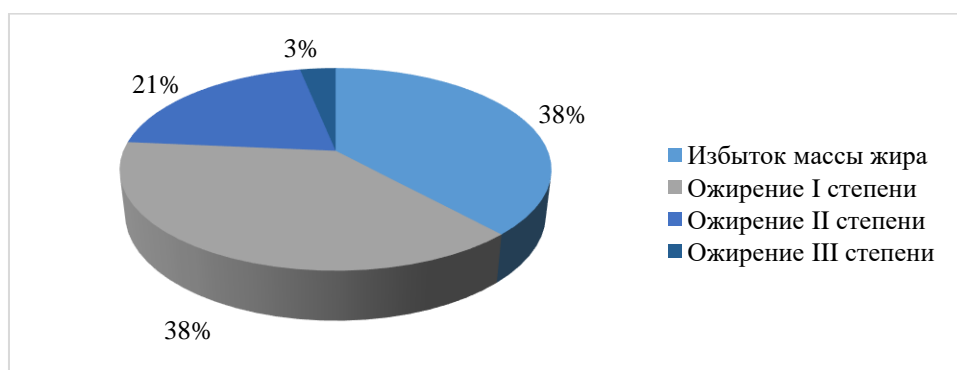
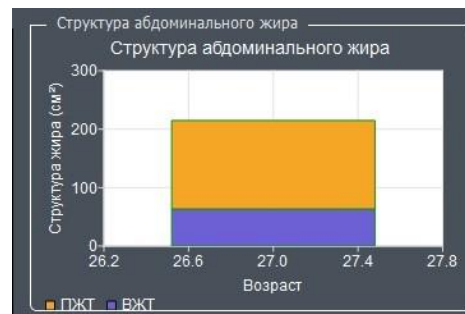
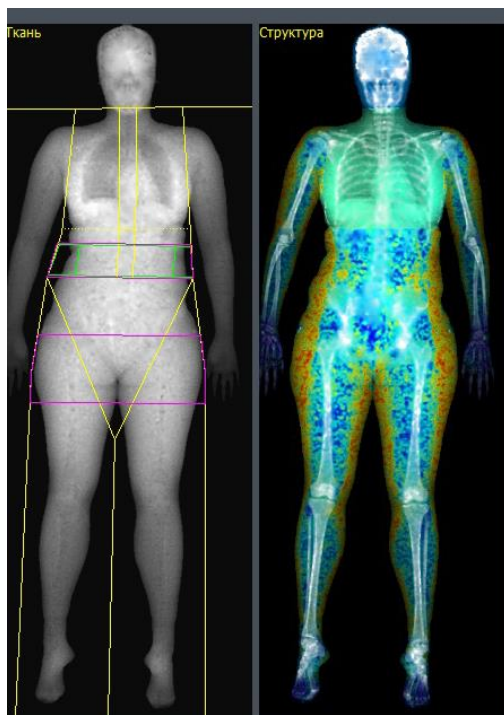


Рисунок 16. Распределение пациентов по индексу массы жира согласно данным неинвазивной биоимпедансометрии (n=157).

У всех пациентов, которые были исключены из исследования на данном этапе, дальнейшее обследование (этапы 6.3, 7, 8) не проводилось с целью оптимизации

рабочего процесса. нБИМ проводилась у всех пациентов основной исследуемой и контрольных групп на протяжении всего периода исследования с целью оценки динамики снижения массы тела за счет различных компартментов организма.

Также всем пациентам была проведена ДРА в режиме «Все тело» с использованием оборудования Stratos DR (Франция). Данный метод имеет минимальную лучевую нагрузку при максимальных настройках оборудования (до 3 мкЗв). В динамике оценивались показатели: общий вес тела (кг), ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), ИМЖ ($\text{кг}/\text{м}^2$), скорость метаболизма (ккал/день), количество тощей массы (%), количество костной массы (%), общее количество жировой ткани (%), процентное соотношение жира в андройдной и гиноидной областях, площадь ВЖТ и ПКЖ (см^2), масса ВЖТ и ПКЖ (кг), объем ВЖТ и ПКЖ (см^3), соотношение ВЖТ и ПКЖ (структура абдоминального ожирения), наличие избытка массы тела/массы жира, степень ожирения (I-IV), отдельное внимание уделялось соотношению показателей ИМТ и ИМЖ (рис. 21), а также соотношению структуре абдоминального жира - соотношению ВЖТ и ПКЖ (рис. 17).



Измерение	Результаты
Общий вес тела (кг)	71.588
Индекс Массы Тела ($\text{кг}/\text{м}^2$) (ИМТ)	25.28
Скор. метаболизма (ккал/день)	1520.0
% Жира всего тела	37.3
Масса жира/рост ² ($\text{кг}/\text{м}^2$) (ИМЖ)	9.9
Отнош.% жира Android/Gynoid	0.88
Отнош.% жира Тело/Ноги	1.37
Отнош. массы жира Тело/Конечн.	1.09
Площадь Висцерального жира (см^2)	63.0
Масса Висцерального жира (г)	205.0
Объем Висцерального жира (см^3)	215.8
Площадь Подкожного жира (см^2)	151.8

Рисунок 17. Оцениваемые результаты двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии (качественные, полуколичественные, количественные) в режиме «Все тело».

По результатам первичного исследования были получены результаты, отраженные в таблице 10.

Таблица 10. Распределение пациентов основной группы на основании индекса массы жира по данным ДРА в режиме «Все тело»

ИМЖ по данным ДРА в режиме «Все тело»	1 группа – НАС (n=47)		2 группа – НАСГ (ФП F0-F1) (n=45)		3 группа – НАСГ (ФП F2-F3) (n=32)		4 группа – ОСП (n=33)	
	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %
Избыток	13	27,66	13	28,89	8	25	19	57,58
Ожирение 1 ст.	16	34,04	18	40	9	28,13	12	36,36
Ожирение 2 ст.	14	29,79	13	28,89	14	43,75	2	6,06
Ожирение 3 ст.	4	8,51	1	2,22	1	3,12	0	0

В ходе динамической оценки данных ДРА были использованы референтные кривые по исследуемым показателям. В виду низкого уровня лучевой нагрузки данное исследование было одобрено для внедрения на всех этапах локальным этическим комитетом ОГБУЗ «Клиническая больница №1», г. Смоленска (протокол № 21 от 06.09.2018).

Из визуализирующих методов инструментальной диагностики НАЖБП к наиболее часто используемым в клинической рутинной практике используется УЗИ. Данный метод имеет различную диагностическую ценность в зависимости от поставленных целей. В нашем исследовании ультразвуковое исследование имело следующие задачи:

- раннее и своевременное выявление патологического процесса в печени;
- уточненная (детальная) диагностика форм заболеваний (как начальных, так и последующих), прогноз их течения;
- контроль за ходом и результатами лечения и восстановления структур и функций печени;

- диагностика факторов риска НАЖБП (при оценке толщины подкожного и висцерального жира).

Преимущества данного метода при НАЖБП: неинвазивность, быстрота получения результата, повышенный уровень воспроизводимости при проведении динамического контроля у одного врача на одном УЗ-оборудовании.

Работа выполнялась на оборудовании БИОСС Ангиодин Соно-П Ультра (Россия), Hitachi Prerius (Япония), Hitachi Aloka Arietta 850 (Япония). На данном оборудовании производилась количественная стеатометрия и комбинированная эластография с оценкой КЗ УЗ волны в тканях. С использованием ультразвукового оборудования Hitachi Prerius (Япония) проводилась оценка ГРИ. Применялись линейные и конвексные электронные датчики 3,5 и 5,0 МГц. УЗ диагностика также использовалась в качестве мониторинга за ходом выполнения прицельной трепан-биопсии. УЗИ было проведено всем (за исключением проведения количественной УЗ стеатометрии у пациентов контрольной группы №2).

В данном инструментальном блоке мы использовали следующие УЗ методики:

1. В-режим с оценкой толщины ВЖТ, размеров правой и левой долей печени (мм), однородности и эхогенности паренхимы, ее звукопроводимости, визуализации диафрагмы, крупных и мелких сосудов с последующим определением степени (1-3) выраженности стеатоза печени; диаметр холедоха (мм), наличия очаговых образований, регенеративных узлов, характера края печени, наличия свободной жидкости в брюшной полости. Также оценивались размеры селезенки (мм) с последующим определением ее площади (см²). Распределение пациентов по результатам УЗИ органов брюшной полости в В-режиме отражено в таблице 11.

Таблица 11. Распределение пациентов по степеням стеатоза печени по данным УЗИ в В-режиме.

Степень стеатоза печени	1 группа – НАС (n=47)		2 группа – НАСГ (ФП F0-F1) (n=45)		3 группа – НАСГ (ФП F2-F3) (n=32)		Итого (n=124)	
	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %
I степень	19	40,42	13	28,89	10	31,25	42	33,87
II степень	23	48,94	18	40	9	28,13	50	40,32
III степень	5	10,64	14	31,11	13	40,63	32	25,81

У пациентов 4 группы диффузный стеатоз печени отсутствовал.

2. Определение ГРИ с полуколичественной оценкой стеатоза печени В-режиме. Процентное выражение эхогенности с графическим построением гистограммы выполнялось автоматически. Далее вручную проводилось вычисление гепаторенального индекса, который равен отношению эхогенности паренхимы печени (%) к эхогенности паренхимы почки (%). У большинства пациентов при проведении оценки ГРИ был обнаружен значительный стеатоз печени, количество пациентов с выраженным стеатозом печени в данном исследовании превалирует над малыми и умеренными изменениями. Пациенты основных исследуемых групп согласно показателю ГРИ распределились согласно таблицы 12.

Таблица 12. Распределение пациентов основной группы согласно результатам УЗИ печени с оценкой ГРИ.

ГРИ (у.е.) (% гепацитов с жировой инфильтрацией)	1 группа – НАС (n=47)		2 группа – НАСГ (ФП F0-F1) (n=45)		3 группа – НАСГ (ФП F2-F3) (n=32)		Итого (n=124)	
	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %
> 1,49, < 2,23 (более 5%)	17	36,17	24	53,3	15	46,9	56	45,2
>2,23 (более 60%)	30	63,83	21	46,7	17	53,1	68	54,9

3. В режиме ЦДК оценивались показатели: визуализация крупных и мелких внутрипеченочных сосудов, диаметр воротной вены (мм), скорость тока крови в ее просвете (V_{min} , V_{max}), объем крови (FW) наличие тромбов, диаметр нижней полой вены, скорость тока крови в ее просвете (V_{min} , V_{max}), наличие тромбов, тип кровотока (гепатопетальный, 2-х фазовый, гепатофугальный), диаметр селезеночной вены, скорость тока крови в ней (V_{min} , V_{max}), объем (FW). Распределение пациентов основных исследуемых групп представлено в таблице 13.

Таблица 13. Распределение основных показателей, полученных при проведении ЦДК сосудов печени среди пациентов основных исследуемых групп.

Показатели УЗ ЦДК	1 группа – НАС (n=47)	2 группа – НАСГ (ФП F0- F1) (n=45)	3 группа – НАСГ (ФП F2-F3) (n=32)	4 группа – ОСП (n=33)
Просвет воротной вены, мм	10,5±0,54	12,2±0,83	19,2±1,23	10,8±0,9
V_{max} v. portae (см/сек)	15,2±0,82	14,2±3,56	13,7±3,45	15,9±0,76
FW v. portae (л/мин)	0,39±0,05	0,92±0,24	0,91±0,18	0,42±0,07
V_{max} v. lienalis (см/сек)	9,96±0,57	10,43±3,11	11,5±3,1	10,1±0,64
FW v. lienalis (л/мин)	0,91±0,34	0,45±0,08	0,8±0,28	0,89±0,28

Изменения печеночной и портальной гемодинамики в виде повышения удельного веса артериального кровотока, увеличения индекса артериальной пульсации, повышения жесткости стенок артериальных сосудов наблюдаются у пациентов с сопутствующей АГ уже на стадии стеатоза печени, что свидетельствует о хроническом повышении давления в системе печеночных артерий.

4. В рамках данного исследования была выполнена ЭСВ в виду ее высокой диагностической эффективности в большинстве печеночных сегментов. Количественная оценка ФП (F0-F4) производилась в кПа (соответственно с системой METAVIR). Стандартизация результатов проводилась с использованием эластографической линейки 2.0, согласно которой клинически незначимый ФП

(F0-F1) имеет место быть при показателях эластографии печени сдвиговой волны <7,0 кПа, F2 при получении показателей в интервале 7,1-8,0 кПа, F3 – в интервале 8,0-10,1 кПа, F4 - >10,1 кПа, соответственно. Распределение пациентов по результатам данного этапа представлены на рисунке 18.

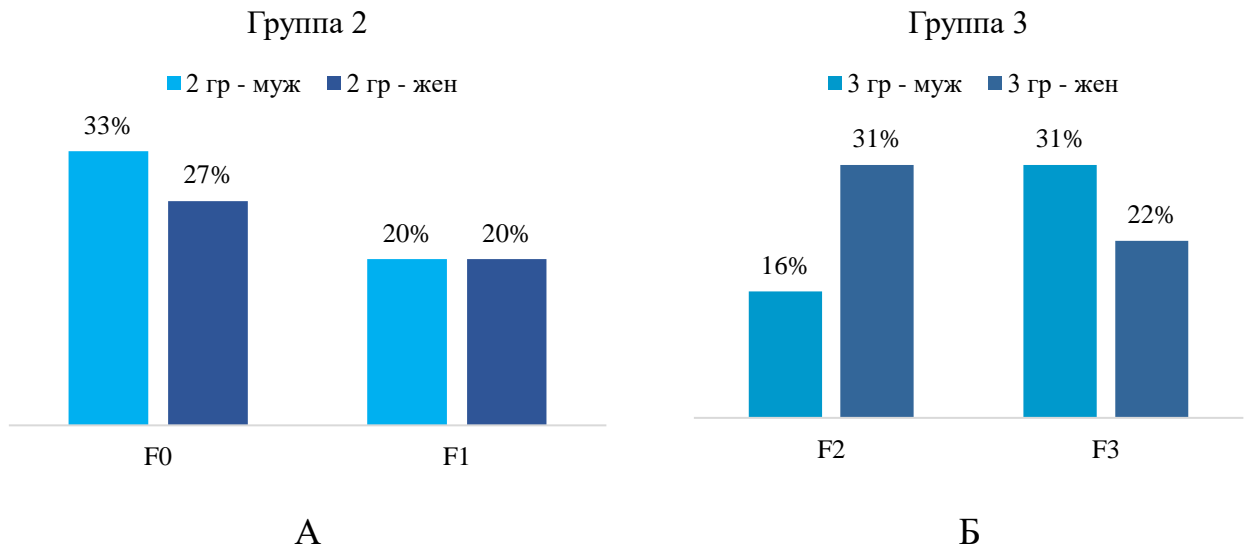


Рисунок 18. Распределение пациентов основных исследуем групп 2 (n=45) (А) и 3 (n=32) (Б) групп по уровню фиброза печени по данным ультразвуковой эластографии сдвиговых волн.

5. Количественная УЗ стеатометрия печени с визуальной и количественной оценкой КЗ УЗ волны (дБ/см) была проведена всем пациентам.

Дополнительно к основному исследованию был создан и протестирован новый способ дифференциальной диагностики кист печени и очагового стеатоза печени, который в дальнейшем был зарегистрирован в качестве патента на изобретение (Патент RU2715440C1 от 28.02.2020) [99].

Таким образом на начальном этапе и в течение первого года наблюдения все пациенты проходили комплекс клинико-лабораторно-инструментальных процедур, представленном на рисунке 19.

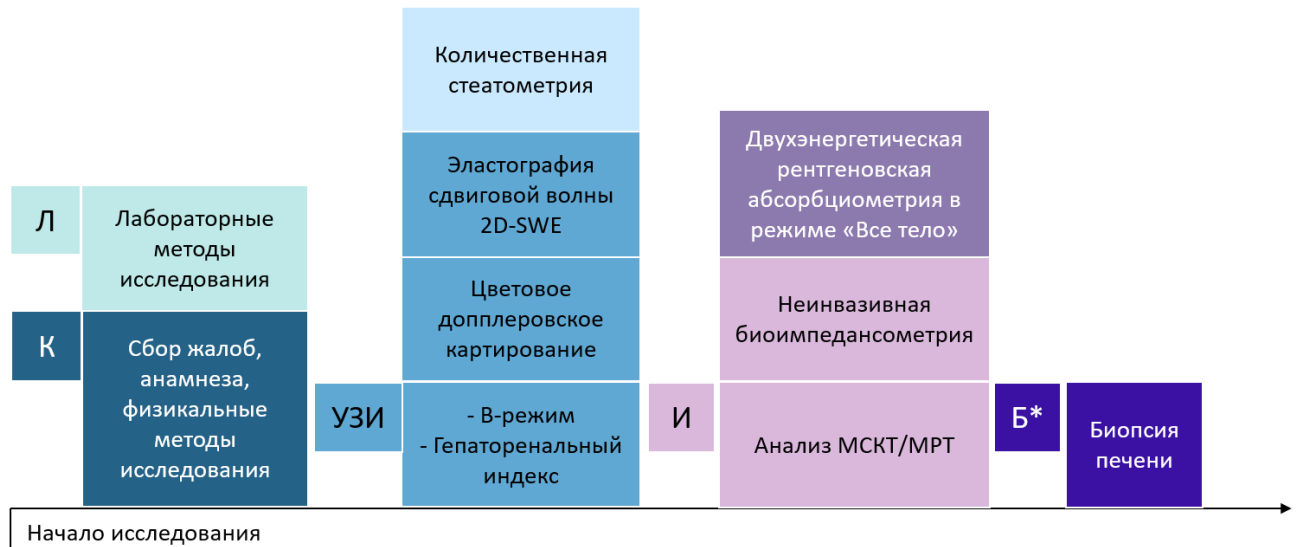


Рисунок 19. Комплекс клинико-лабораторно-инструментальных процедур, применявшийся у пациентов исследуемой группы в течение первого года наблюдения (Б* - биопсия печени, проводилась опционально у пациентов, давших согласие на проведение малоинвазивного вмешательства с последующим анализом гистологических микропрепаратов).

Трепан-биопсия печени под УЗ-контролем была выполнена в рамках диагностического алгоритма исследования у всех пациентов, согласных на проведение процедуры (n=49). С учетом все более широкого распространения информации (в том числе не достоверной) в сети Интернет о медицинских манипуляциях, убедить пациента в необходимости проведения биопсии печени и ее безопасности при соблюдении особых условий становится все сложнее. Ежегодно с 2014 года мы проводим опрос случайно выбранных пациентов (n=300/год) ОГБУЗ «Клиническая больница №1» о их гипотетическом согласии на проведение чрескожной биопсии печени с подробным описанием хода процедуры, потенциальной пользы и возможных осложнений. Количество пациентов, согласных на проведение процедуры стремительно падает, а количество отказавшихся – возрастает (рис. 20).

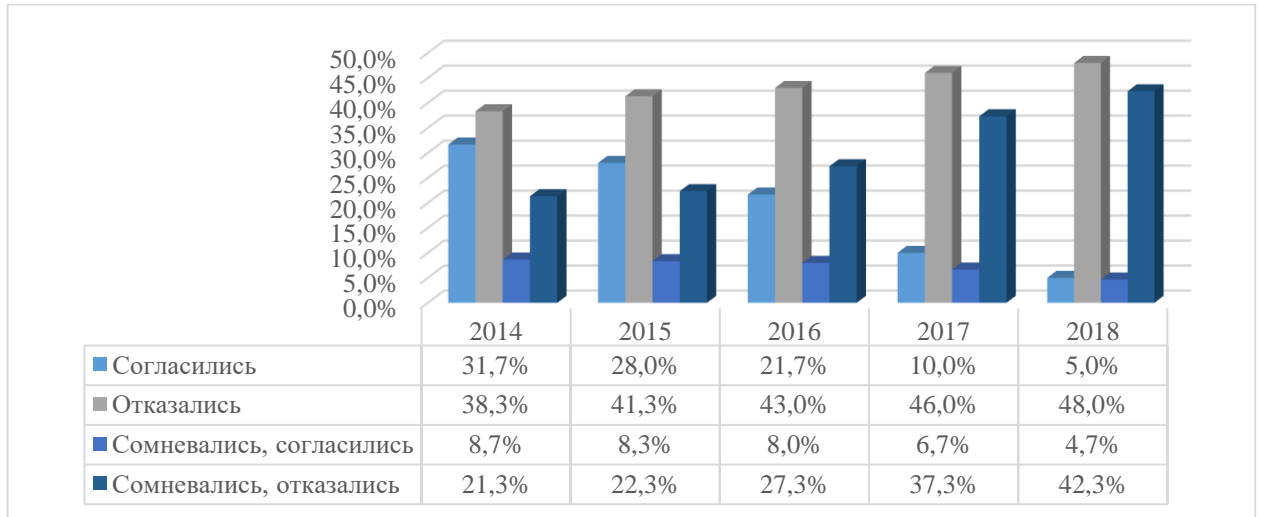


Рисунок 20. Результаты ежегодного опроса случайно выбранных пациентов многопрофильного стационара (2014-2018 гг.) об их потенциальной готовности к проведению чрескожной биопсии печени в случае необходимости таковой для верификации диагноза НАЖБП. С 2018 года вышеописанная тенденция сохранялась.

Среди пациентов, участвующих в настоящем исследовании (с учетом контрольной группы №2) выявленная тенденция сохранилась (рис. 21).

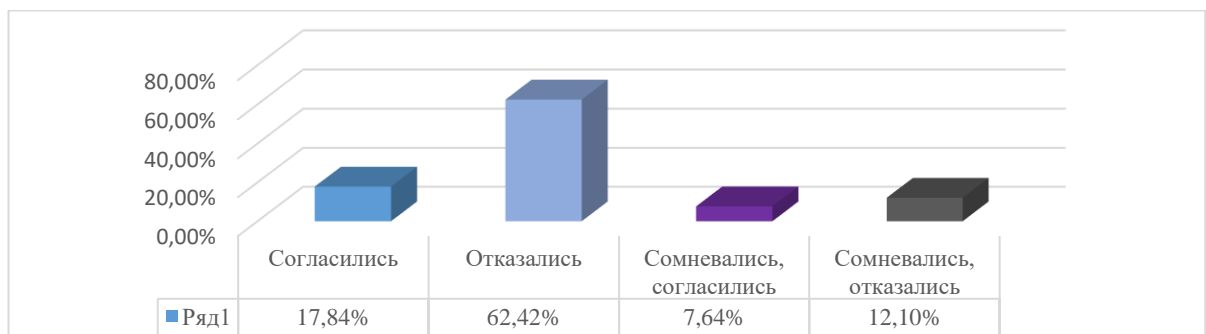


Рисунок 21. Результаты опроса пациентов (n=181), участвующих в исследовании об их готовности к проведению чрескожной биопсии печени под ультразвуковым контролем.

Противопоказания к чрескожному способу биопсии в исследуемой группе пациентов:

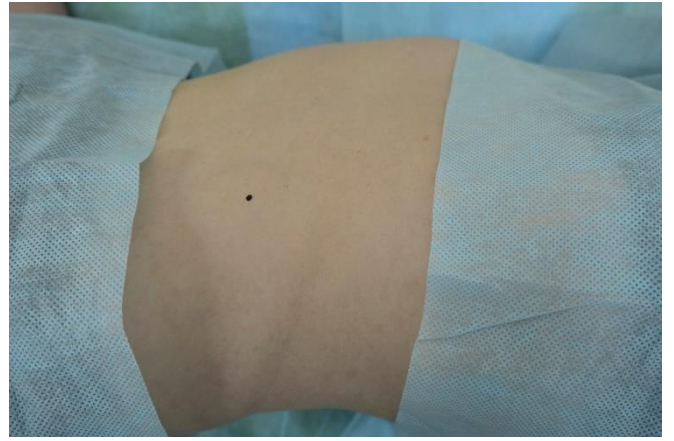
- абсолютные: невозможность установления полноценного контакта с пациентом; отсутствие добровольного информированного согласия на проведение малоинвазивной процедуры; тенденция к повышенной кровоточивости: протромбиновое время более 4 с контрольного, МНО >1,5; количество тромбоцитов < 56 000/мл (США, 2009); невозможность переливания крови; экстрапеченочная билиарная обструкция; инфекция правой плевральной полости и/или области ниже правой половины диафрагмы.

- относительные: асцит; морбидное ожирение; предполагаемая гемангиома печени или другие сосудистые опухоли; подозрение на эхинококкоз; амилоидоз; синдром портальной гипертензии; гипербилирубинемия; хроническая сердечная недостаточность ПА, ПБ.

Биопсия печени под УЗ контролем выполнялась в положении пациента лежа на спине, правая рука за головой. После нахождения оптимального УЗ окна в В-режиме для проведения биопсии с визуализацией участка паренхимы печени без крупных сосудов и желчных протоков проводилась дополнительная оценка стеатоза печени методом количественной УЗ стеатометрии, а также УЗ ЭСВ для оценки ФП. Зону пункции обрабатывали антисептиком (йод + спирт), ограничив салфетками поле для биопсии. По верхнему краю ребра вводился раствор местного анестетика (иглы G22-G25, раствор лидокаина 1%, ни у кого из пациентов не было отмечено аллергии), избегая попадания в межреберный нерв и сосуды, идущие по нижнему краю. Биопсия выполнялась с использованием биопсийного пистолета Stery-lab Fast-Gun, (Италия). Полученный материал отправлялся на гистологическое исследование. В рамках проводимого исследования имело место возникновение осложнений у 1 пациента (2%) - болевой синдром, был купирован в течение первых двух часов. Основные моменты проведения трепан-биопсии биопсийным пистолетом отражены на рисунке 22.



А



Б



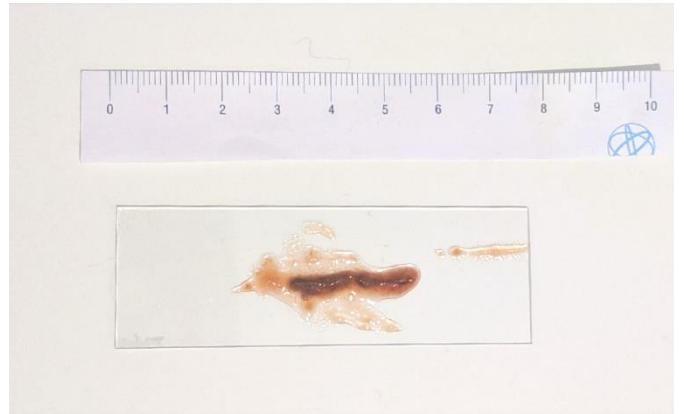
В



Г



Д



Е

Рисунок 22. Техника проведения трепан-биопсии с использованием биопсийного пистолета. А – предварительная ультразвуковая навигация зоны интереса в печени с проведением точечной разметки кожи; Б – положение пациента, подготовленная зона кожи для проведения пункции; В – позиция рук врача в начале проведения пункции печени биопсийным пистолетом - «упор» в кожный покров; Г – позиция

рук врача при ультразвуковой навигации зоны интереса и одновременном удержании биопсийного пистолета; Д - забор тканевого материала; Е – тканевой материал печени на предметном стекле.

Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизон. При микроскопическом исследовании биоптатов оценивались дистрофические, воспалительные, некротические и склеротические изменения печени. В результате микроскопического исследования биопсийного материала изменения в печени оценивались по шкале SAF (steatosis, activity and fibrosis). Шкала NAS (NAFLD activity scores) в данном исследовании не использовалась в виду того, что она рекомендована к применению не для диагностики НАЖБП, а для оценки тяжести заболевания после установления диагноза. Все пациенты были распределены на группы в зависимости от выраженности стеатоза печени, некротических изменений и склеротических процессов в печени (рис. 23).

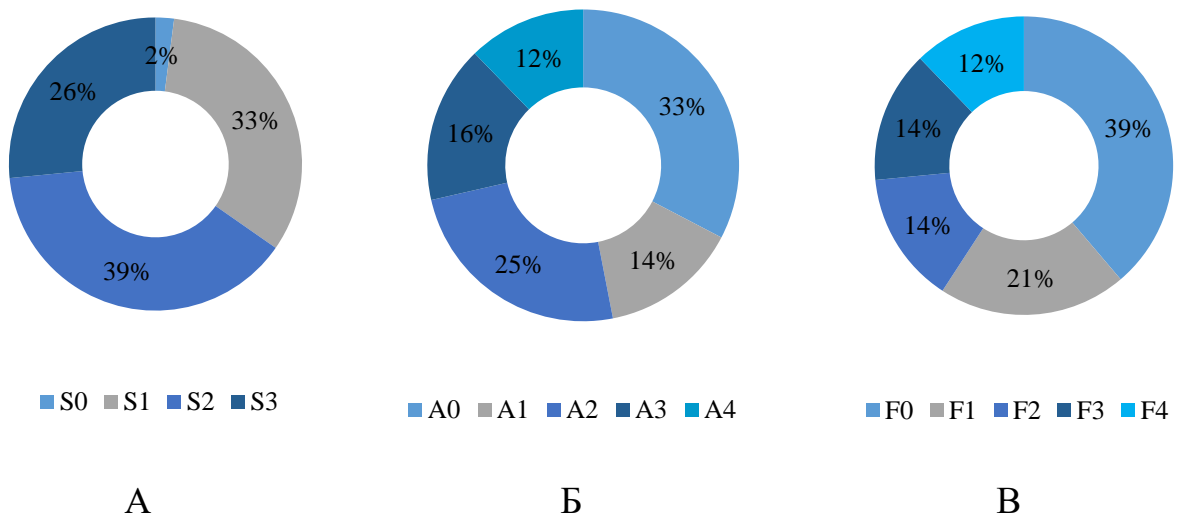


Рис. 23. Распределение пациентов (n=49) на группы в зависимости от выраженности жировой инфильтрации (А), воспалительной активности (Б), выраженности фиброза печени (В) по результатам гистологического исследования микропрепаратов печени по шкале SAF.

После завершения полной программы немедикаментозной терапии из 49 пациентов, давших согласие на проведение биопсии печени в начале исследования, только 17 (34,69%) согласились на повторное проведение манипуляции с последующим исследованием гистологических микропрепаратов по шкале SAF.

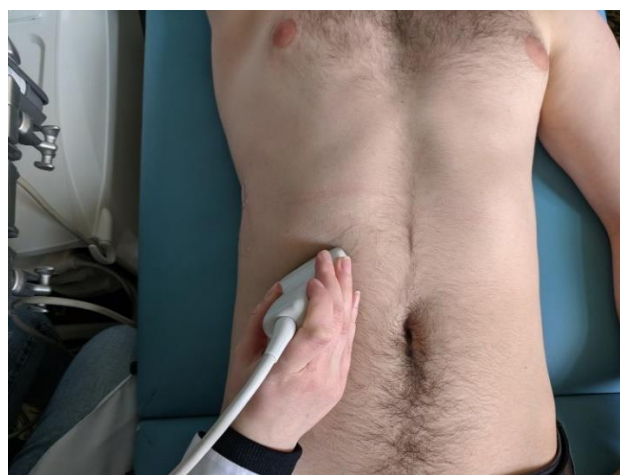
2.4. Способ проведения количественный ультразвуковой стеатометрии печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Относительно недавно на рынке УЗ оборудования в России появилась возможность проведения новой методики – оценки КЗ УЗ волны в тканях с последующим автоматическим вычислением количественного выражения стеатоза печени в дБ/см и в дБ/см/МГц (в зависимости от фирмы-производителя). Данная методика качественно отличается от уже известной методики CAP Fibroscan (Франция) наличием визуализационного окна в серошкальном режиме, которое позволяет врачу-исследователю выбрать оптимальную зону интереса (без крупных сосудов и желчных протоков) для проведения максимально точного количественного исследования. В нашем исследовании была использована ультразвуковая система БИОСС Ангиодин Соно-П Ультра (Россия), конвексный датчик 3,5 МГц. Данное исследование проводилась в положении пациента на спине с максимальным отведением правой руки, движение датчика осуществлялось по *l. axillaris media* и *l. axillaris anterior* с перемещением вдоль VII-X межреберьев. В случае нахождения оптимальной зоны визуализации в размере 5x10 мм (менялся при изменении глубины исследования) в сегментах IV, V, а также во фрагментах VIII и I датчик располагался по *l. medioclavicularis* с последующим перемещением вдоль IV-VI межреберьев, или же с УЗ-датчиком под реберной дугой при увеличении печени, висцероптозе, особенностях конституции пациента. Методика количественной ультразвуковой стеатометрии отражена в результатах собственных исследований [28, 29]. Параллельно всем пациентам в ходе

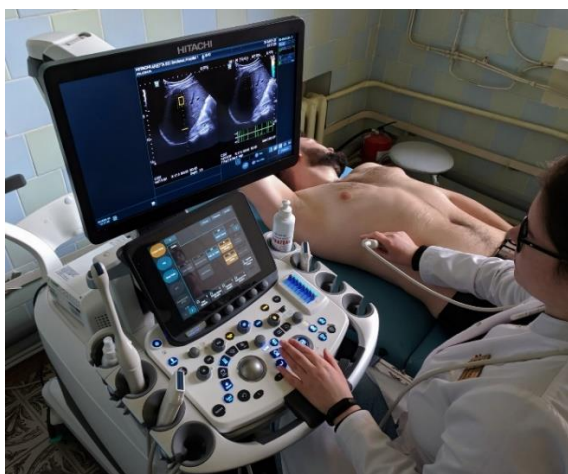
исследования (на промежуточном и/или финальном этапе) было выполнено количественное определение стеатоза печени, уровня воспалительной активности и фиброза на оборудовании Hitachi Aloka Arietta 850 (Япония), конвексный датчик 1-6 МГц в рамках метода комбинированной эластографии (количественная стеатометрия, КЭ, ЭСВ) с определением выраженности стеатоза печени в дБ/см/МГц. Общий вид проведения УЗ количественной стеатометрии печени с корректной постановкой руки представлен на рисунке 24.



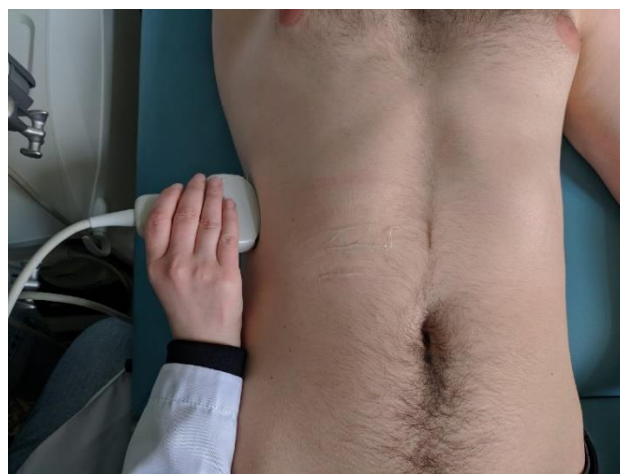
А



Б



В

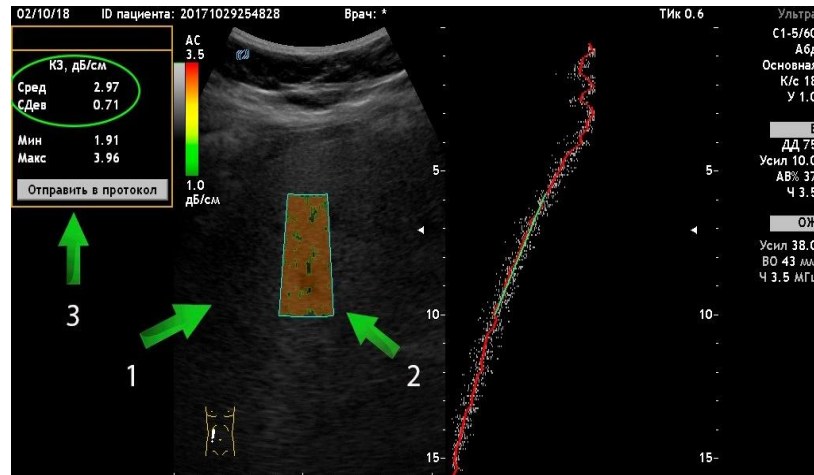


Г

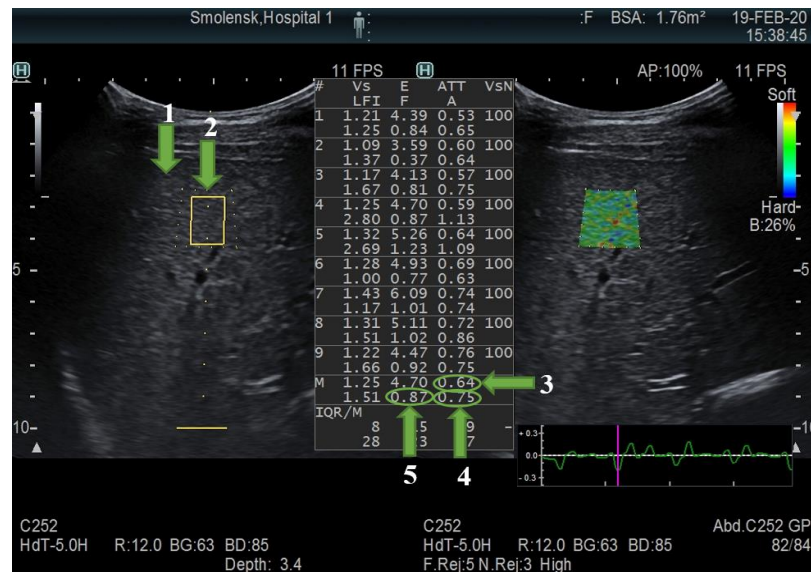
Рис. 24. Общий вид проведения ультразвуковой количественной стеатометрии печени и комбинированной эластографии с корректной постановкой руки (А, Б – визуальная оценка правой доли печени в В-режиме, поиск нижней полой вены в качестве ориентира; В, Г – непосредственное проведение УЗ количественной

стеатометрии в выбранном межреберье). Примечание: в комнате присутствует естественное освещение с целью выполнить фото-снимок.

Окно результатов и основные показатели, оцениваемые при проведении количественной УЗ стеатометрии представлены на рисунке 25.



А



Б

Рис. 25. А. Окно результатов ультразвуковой стеатометрии: 1 - печень, 2 - активная зона измерения, 3 - показатель КЗ УЗ волны. Б. Окно результатов комбинированной эластографии: 1 - печень, 2 - активная зона измерения КЗ УЗ волны, 3 - показатель КЗ УЗ волны, 4 – количественный показатель воспалительной активности (A-index), 5 – количественный показатель выраженности фиброза печени (F-index).

Для определения выраженности стеатоза, определенного на оборудовании БИОСС Ангиодин Соно-П Ультра изначально использовалась шкала (дБ/см), коррелирующая со степенью стеатоза по данным биопсии печени.

S0 – нет стеатоза; < 2,19 дБ/см;

S1 – минимальный стеатоз, < 5% гепатоцитов со стеатозом; 2,2-2,29 дБ/см;

S2 – умеренный стеатоз, < 6-32% гепатоцитов со стеатозом; 2,3-2,9 дБ/см;

S3 – выраженный стеатоз, < 33-100% гепатоцитов со стеатозом; >2,9 дБ/см.

Для определения выраженности стеатоза, определенного на оборудовании Hitachi Aloka Arietta 850 использовалась шкала (дБ/см/МГц), коррелирующая со степенью стеатоза по данным биопсии печени.

S0 – нет стеатоза; < 0,6 дБ/см/МГц;

S1 – минимальный стеатоз, <5% гепатоцитов со стеатозом; 0,61-0,66 дБ/см/МГц;

S2 – умеренный стеатоз, <6-32% гепатоцитов со стеатозом; 0,67-0,72 дБ/см/МГц;

S3 – выраженный стеатоз, <33-100% гепатоцитов со стеатозом; >0,73 дБ/см/МГц.

Распределение пациентов основных исследуемых групп согласно результатам количественной ультразвуковой стеатометрии представлено в таблице 14.

Таблица 14. Распределение пациентов согласно результатам количественной ультразвуковой стеатометрии.

Степень выраженности стеатоза печени	1 группа – НАС (n=47)		2 группа – НАСГ (ФП F0-F1) (n=45)		3 группа – НАСГ (ФП F2-F3) (n=32)		4 группа* – ОСП (n=33)	
	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %
S1	27	57,45	18	40	13	40,62	19	57,58
S2	13	27,66	16	35,56	10	31,25	13	39,39
S3	7	14,89	11	24,44	9	28,13	1	3,03

*в группе пациентов 4 основных исследуемых групп с очаговым стеатозом печени зона интереса выбиралась в проекции патологического очага.

Распределение пациентов по результатам комбинированной эластографии (по параметру КЗ УЗ волны) представлено в таблице 15.

Таблица 15. Распределение пациентов согласно результатам комбинированной эластографии (по параметру затухания коэффициента ультразвуковой волны).

Степень выраженности стеатоза печени	1 группа – НАС (n=47)		2 группа – НАСГ (ФП F0-F1) (n=45)		3 группа – НАСГ (ФП F2-F3) (n=32)	
	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %	абс., n	отн., %
S1	28	59,57	20	44,44	17	53,13
S2	14	29,79	13	28,89	10	31,25
S3	5	10,64	12	26,67	5	15,62

Распределение полученных результатов с использованием разных методов (количественная ультразвуковая стеатометрия и комбинированная эластография) представлена на рисунке 26.

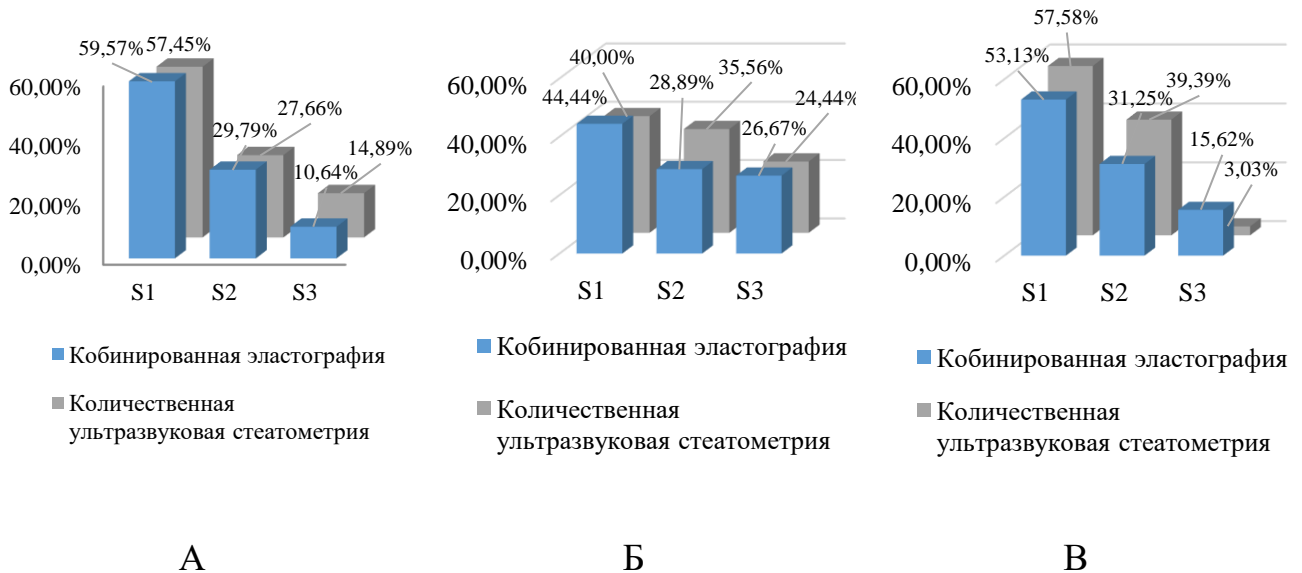


Рис. 26. Распределение полученных результатов с использованием методов ультразвуковая стеатометрия и комбинированная эластография (А – в 1 группе, Б – во 2 группе, В – в 3 группе пациентов).

Пациентам с СД 2 типа проводилась ЭКГ перед назначением физической нагрузки. Противопоказаний к физической нагрузке по результатам данного исследования ни у кого из пациентов не было обнаружено.

На следующем этапе у всех пациентов определялись комплексные индексы: индекс ожирения печени, оценка состояния печени по шкале фиброза при НАЖБП, индекс фиброза-4. У 145 пациентов основной группы (92,35%) индекс ожирения печени (fatty liver index; FLI) был выше 60, что свидетельствует о наличии стеатоза печени. У 41 пациента 1 группы (87,23%) и у 29 пациентов 4 группы (87,88%) индекс NAFLD fibrosis score; NFS составил $<-1,455$. У 40 пациентов 2 группы (86,9%) находился в промежутке $-1,455 - 0,675$. У всех пациентов 3 группы ($n=32$, 100%) индекс был выше 0,675, что соответствует фиброзу F3-F4 (в рамках данного исследования – F3). Результаты определения индекса фиброза-4 (fibrosis 4 calculator; FIB-4) у пациентов 1-4 основных исследуемых групп распределились в процентном соотношении 97,9% - 88,8% - 81,25% - 93,9%, соответственно, согласно данному индексу (F1-F4).

2.5. Программа немедикаментозного лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

У всех пациентов основной группы были проведены мероприятия немедикаментозной коррекции состояния с учетом общих принципов снижения и поддержания веса: обучение пациентов особенностям правильного образа жизни с обязательным изменением питания (с участием врача терапевта); физические упражнения, диета с пониженным калоражем, ведение онлайн дневника. Перед началом исследования со всеми пациентами была проведена мотивационная беседа с объяснением причин, по которым необходимо соблюдать все рекомендации относительно РП и ФА, всем был продемонстрирован созданный для исследования мотивационный фильм по лечению НАЖБП. В качестве одного из основных

методов лечения использовалось РП без допущения голодания пациентов. Для повышения эффективности немедикаментозного лечения перед формированием основной и корректирующей программ РП были проанализированы основные рекомендации российского, европейского и американского научных сообществ, занимающихся изучением заболеваний печени. Уже имеющиеся рекомендации и алгоритмы были нами преобразованы и дополнены с учетом выраженности стеатоза печени по данным количественной УЗ стеатометрии. В настоящем исследовании целью длительного динамического мониторинга являлось достижение суточной калорийности, при котором пациент теряет вес и в последствие его поддерживает на нормальном уровне, не чувствует голода, у него не снижается настроение и нет ухудшения общего самочувствия. Для составления сбалансированной диеты рассчитывалось количество калорий, которое за сутки допустимо употребить с учетом индивидуальных энергозатрат. Известна формула расчета скорости основного обмена. В нашем исследовании скорость основного обмена рассчитывалась автоматически при проведении ДРА в режиме «Все тело» с использованием показателей: возраст, пол, масса тела (кг). Индивидуальная суточная потребность килокалорий рассчитывалась вручную посредством умножения скорости основного обмена на коэффициент ФА: 1,1 – низкая, 1,3 – умеренная, 1,5 – высокая (который определялся врачом-исследователем после назначения пациентам индивидуальной ФА). Из индивидуальной суточной потребности килокалорий у каждого пациента вычиталось от 500 ккал до 900 ккал в зависимости от степени стеатоза, определенного методом количественной УЗ стеатометрии, в итоге было получено числовое значение суточной калорийности рациона пациента.

Ежедневное меню составлялось пациентами самостоятельно или при необходимости с помощью врача-исследователя с учетом его вкусовых пристрастий и финансовых возможностей после прохождения курса обучения основам рационального питания с демонстрацией и разбором примера меню на 1 месяц (Табл. 16) с соблюдением следующих правил: соблюдение суточной

калорийности рациона, рассчитанной индивидуально для каждого пациента; 6 приемов пищи: 3 основных, 3 дополнительных; на долю жиров должно приходиться не более 30% от общего числа калорий в суточном рационе, животных жиров — до 10% и растительных — до 20%; доля углеводов в суточном рационе должна составлять 50% (предпочтение отдается продуктам с низким ГИ); суточная норма потребления белка составляет 15-20% суточного рациона; исключение из рациона мучных продуктов, белого сахара, газированных напитков; включение в рацион продуктов с повышенным содержанием растительной клетчатки, мононенасыщенных и ω 3-полиненасыщенных жирных кислот; включение в рацион питания продуктов с низким ГИ. Согласно опросу пациентов было определено процентное соотношение пациентов с учетом ГИ наиболее часто употребляемых продуктов питания – данные представлены на рисунке 27.

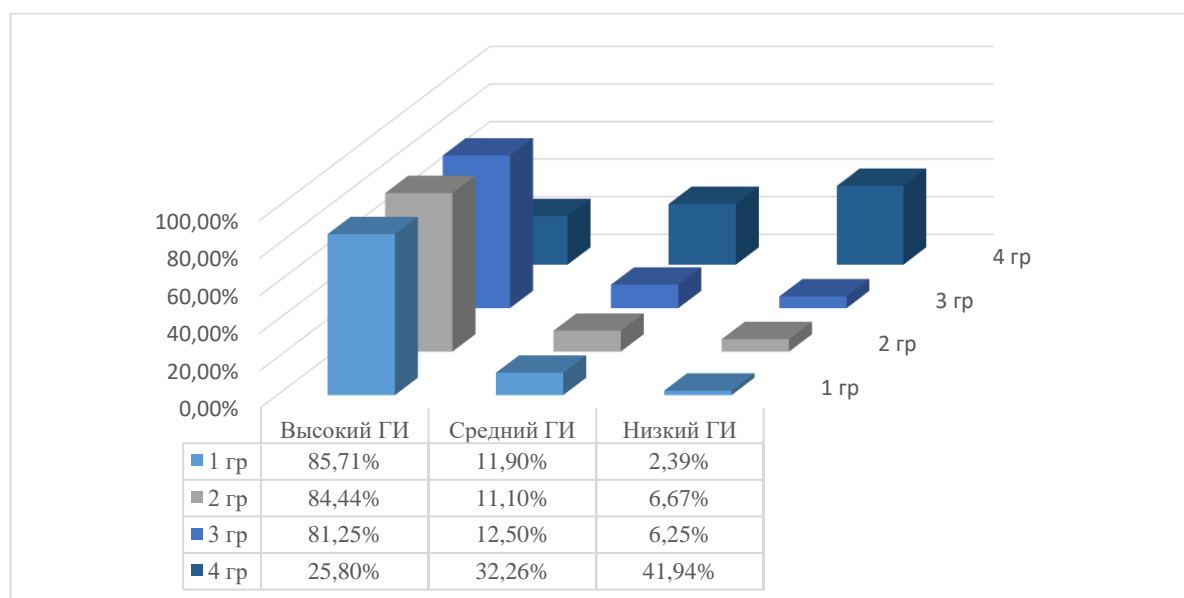


Рисунок 27. Распределение пациентов исследуемых групп с учетом гликемического индекса наиболее часто употребляемых продуктов питания (высокий ГИ >70, средний ГИ 56-69, низкий ГИ <55).

Целевой показатель потери веса- 2-4 кг/мес, 7-10% от общей массы тела в 12-месячный период (как предиктор значительного уменьшения стеатоза печени). Потребление жидкости из расчета 30 мл/1 кг веса. 1 раз в неделю всем пациентам

разрешалось употребление одного блюда на их усмотрение и желание согласно системе «Cheat meal». Пример меню на 1 день представлен в таблице 17.

Табл. 17. Пример меню на 1 день для пациентки Р., 23 лет, с суточной калорийностью рациона 1515 ккал/сут.

Время	Прием пищи	Блюдо	Соотношение Б:Ж:У (белков, жиров, углеводов)*
08:00	Завтрак	Овсяный блин с творожным сыром, зеленью и томатами	Б – 10,6 г, Ж – 10,9 г, У – 17,3 г
11:00	Второй завтрак	Мягкий творог (200 гр) + 1 яблоко	Б – 14 г (+0,8 г), Ж – 2 г (+0,2 г), У – 6 г (+8 г)
14:00	Обед	2 котлеты (любое мясо 200 гр), рис отварной - 4 ст.л., тушеные овощи (до 100 гр)	Б – 27,2 г (+1 г + 2,9 г) Ж – 22,4 г (+0,1 г + 0,7 г) У – 7,6 г (+10,5 г + 10,6 г)
16:00	Второй обед	Ряженка 1 стакан + 1 хлебец (цельнозерновой)	Б – 6 г (+2,4 г), Ж – 2 г (+0,4 г), У – 8,4 г (+12 г)
19:00	Ужин	Куриный бульон с отварной курицей (без кожи), 1 бутерброд (черный цельнозерновой хлеб с творожным сыром, помидором, зеленью)	Б – 5,8 г (+22,6 г + 2,4 г + 0,5 г + 5,0 г), Ж – 0,4 г (+17,0 г + 0,4 г + 0,1 г + 2,1 г), У – 1,4 г (+0 г + 12 г + 1,6 г + 6,2 г)
22:00	Поздний ужин	1 груша, 1 стакан натурального йогурта без добавок (жирность не более 2,5%)	Б – 0,2 г (+6,4 г), Ж – 0,1 г (+5,0 г), У – 5,8 г (+9,4 г)

*рассчитано согласно базе данных химического состава пищевых продуктов, используемых в Российской Федерации (ФГБУН «ФИЦ питания и нанотехнологий»).

Представленный выше общий план питания применялся у пациентов основной группы с НАС и ОСП, а также у участников контрольной группы №1. Алгоритм принятия решения о программе РП для пациентов данных групп принимался согласно алгоритму, продемонстрированному на рисунке 28.



Рисунок 28. Алгоритм принятия решений о составе и программе рационального питания у пациентов, принимающих участие в исследовании с учетом степени стеатоза печени.

В случае наличия у пациента СД, МС, заболевания ССС, гепатита, патологий дыхательной системы – производилась индивидуальная коррекция питания совместно с лечащим врачом.

Общая схема изменения характера рационального питания (корректирующая программа) для пациентов основных исследуемых групп с сопутствующими заболеваниями представлена в таблице 1.

Таблица 17. Общая схема изменения характера РП (корректирующая программа) для пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Сопутствующая патология	Количество пациентов, абс., n (отн., %)	Назначения
Сахарный диабет 2 типа	65 (41,40)	Пациенты, получающие по назначению эндокринолога сахароснижающие препараты, принимают их в установленном порядке и режиме. Рациональное питание – по общей схеме, определенной в данном исследовании.
Метаболический синдром	72 (45,86)	Рациональное питание – по общей схеме, определенной в данном исследовании с коррекцией в случае наличия у пациента артериальной гипертензии.
Заболевания сердечно-сосудистой системы	67 (42,74)	Рациональное питание – по общей схеме, определенной в данном исследовании с дополнениями: исключение из рациона крепкого чая, кофе, острых, соленых, копченых продуктов; снижение употребления соли до 3-5 г/сут, минимум 1/3 – растительные жиры, жидкость (включая супы) не более 1 литра в сутки. Возможно индивидуальное рассмотрение вопроса о снижении содержания в рационе жиров до 20% за счет повышения уровня углеводов до 60%.
Патология дыхательной системы	8 (5,1)	Рациональное питание – по общей схеме, определенной в данном исследовании с дополнениями: исключение из рациона кофе, типичных триггеров аллергических реакций.

Алгоритм принятия решений о составе и программе рационального питания у пациентов, принимающих участие в исследовании представлен на рисунке 29.

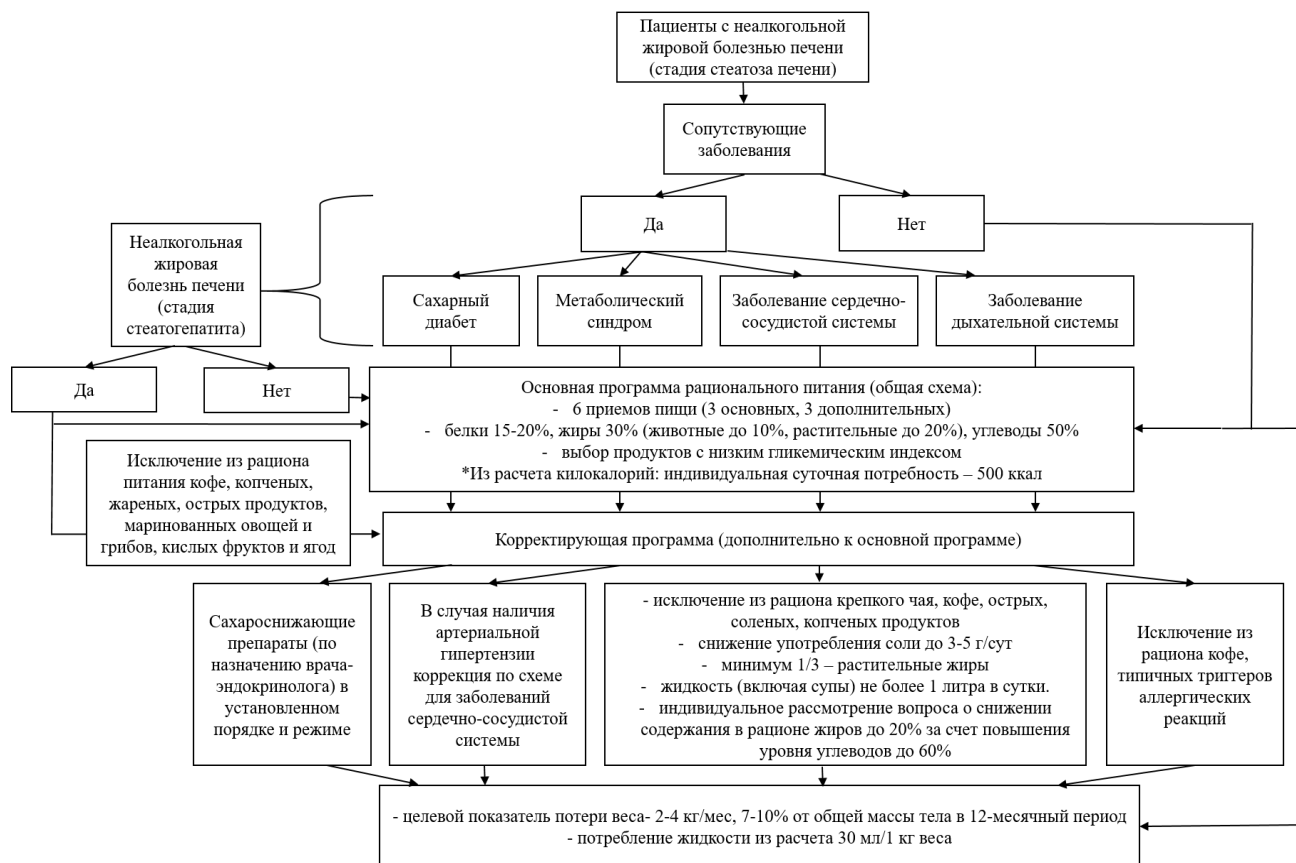


Рисунок 29. Алгоритм принятия решений о составе и программе рационального питания у пациентов, принимающих участие в исследовании с учетом наличия сопутствующих заболеваний. *Расчет килокалорий производился с поправкой на степень стеатоза печени, определенного с использованием УЗ стеатометрии.

У пациентов с ССЗ потребление жидкости из расчета на массу тела определялось индивидуально, комплексно, в зависимости от результатов лабораторных и инструментальных методов исследования (с учетом состояния сердца, почек). ФА подбиралась для каждого пациента индивидуально с учетом его возраста, пола, роста, веса, процентного содержания жировой ткани в организме, количества желаемой потери веса (кг/мес), сопутствующих заболеваний, субъективной готовности выполнять ту или иную физическую нагрузку. В исследовании использовались понятия – базовая (аэробная, кардио-нагрузка) и дополнительная (упражнения с собственным весом, упражнения для развития выносливости). В случае физической и моральной готовности пациента

выполнять энергичные упражнения в качестве базовой нагрузки назначался бег с предпочтительным режимом 150–200 мин в неделю за 3–5 сеансов ввиду того, что бег предпочтительнее быстрой ходьбы, в том числе при НАСГ и ФП. Однако, ФА любого уровня (или увеличение активности в сравнении с предыдущим уровнем) лучше, чем гиподинамия. Таким образом, в случае наличия противопоказаний, возникновения трудностей с учетом высокого ИМТ или отсутствия желания пациента в базовой активности бег заменялся на один из следующих типов физической нагрузки: ходьба, плавание в бассейне, занятия на велотренажере, занятия на эллиптическом тренажере (в случае наличия таковых у пациентов или доступности в спортивном зале) в аналогичном режиме - 150–200 мин в неделю за 3–5 сеансов. С целью увеличения уровня комплаентности отдельно взятого пациента на протяжении всего времени исследования, тип аэробной физической нагрузки подбирался с учетом индивидуальных предпочтений. Вся ФА и РП регистрировались пациентом в дневнике питания/физической нагрузки. Варианты базовой ФА представлены на рисунке 30.

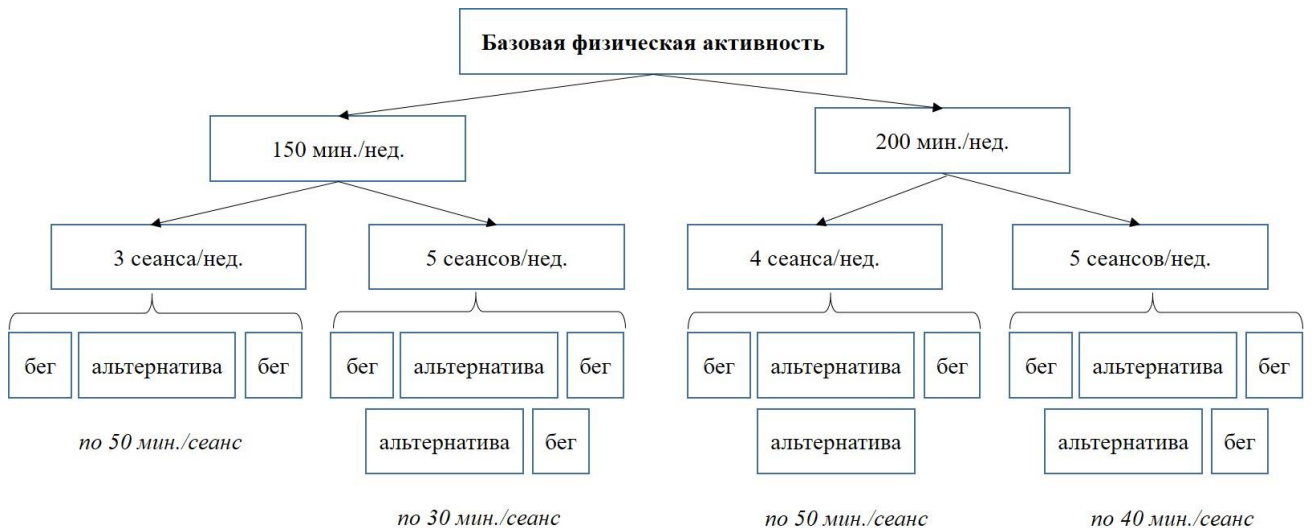


Рисунок 30. Варианты базовой физической активности у пациентов, принимающих участие в исследовании.

Эффективность кардио-нагрузки у пациентов с начальным уровнем ФА согласно опросникам выше средней оценивалась с учетом показателя целевого пульса, равного 60-70% от максимальной частоты сердечных сокращений, которую рассчитывали по формуле «220-возраст» (данная схема применялась у пациентов основных исследуемых групп и контрольной группы №2 без ССЗ, в случае если у пациента было ССЗ, данный показатель устанавливался коллегиально при консультации кардиолога); У пациентов с начальным уровнем ФА согласно опросников ниже средней данный показатель также подбирался индивидуально с учетом снижения доли от максимальной частоты сердечных сокращений до 40-50% с последующим планомерным ее повышением.

После оценки врачом-исследователем соматического состояния пациента индивидуально решался вопрос о необходимости назначения дополнительной ФА в виде упражнений с собственным весом. Упражнения назначались по системе круговой тренировки: Круг 1: упражнение 1 – упражнение 2 – упражнение 3 (3 – минимальное количество упражнений в рамках дополнительной физической нагрузки) – упражнение n (где n – количество упражнений) – отдых 60-90 секунд. Круг 2 – повторение круга 1 и т.д. Минимальная нагрузка: 2 круга по 3 упражнения по 10 повторений (15 секунд для планки) в каждом. В качестве упражнения: приседания обычные/плие, отжимания от стены/с колен/с прямых ног, подъемы ног прямых/согнутых вверх/в сторону в положении упора на локтях, гиперэкстензия на полу, имитация становой тяги с прямых ног и ног, согнутых в коленях (без дополнительного утяжеления), скручивание/подъем туловища в положении лежа на спине (в вариациях вперед, в бок), подъем ног прямых/согнутых в положении лежа на спине (в вариациях вверх, в бок), планка на прямых руках/на руках, согнутых в локтевом суставе. Общая схема дополнительной физической активности представлены на рисунке 31.



Рисунок 31. Общая схема дополнительной физической активности у пациентов, принимающих участие в исследовании.

После назначения определенного типа и объема дополнительной физической нагрузки всем пациентам (которым она была назначена) была объяснена правильная техника выполнения данных упражнений посредством предоставления видеозаписи от профессионального тренера. В случае наличия у пациента СД, МС, заболевания ССС, гепатита, заболеваний опорно-двигательного тракта, патологии дыхательной системы (которые тем не менее позволили ему принять участие в данном исследовании согласно критериям включения/исключения) – производилась индивидуальная коррекция ФА совместно с лечащим врачом в направлении уменьшения объема/снижения кратности и длительности выполнения/облегчения программы тренировок. Общая схема изменения физической нагрузки для пациентов с сопутствующими заболеваниями представлена в таблице 18.

Таблица 18. Общая схема коррекции физической нагрузки для пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Сопутствующая патология	Количество пациентов, абс., n (отн., %)	Назначения
Сахарный диабет 2 типа	65 (41,40)	Пациенты, получающие по назначению эндокринолога сахароснижающие препараты, стимулирующие секрецию инсулина, выполняли только базовую физическую нагрузку с временным ее прекращением в случае ощущения признаков гипогликемии. У остальных пациентов физическая активность определялась с учетом результатов ЭКГ.
Метаболический синдром	72 (45,86)	Базовая и дополнительная физическая нагрузка за исключением случаев наличия артериальной гипертензии и холестеринемии (только базовая нагрузка).
Заболевания сердечно-сосудистой системы	67 (42,74)	Базовая физическая нагрузка с исключением бега
Заболевания опорно-двигательного тракта	9 (5,73)	Базовая физическая нагрузка с выбором оптимальной для пациента, рассмотрение вопроса о дополнительной нагрузке с исключением упражнений, в которых задействуется патологическая зона
Патология дыхательной системы	8 (5,1)	Базовая физическая нагрузка с исключением бега, дополнительная физическая нагрузка – в медленном и умеренном темпе

У пациентов 2-3 основной групп также производилась коррекция ФА: гепатит – повышение уровня печеночных трансаминаз до 2 раз: базовая нагрузка с рассмотрением вопроса о введении дополнительной; выше 3 раз: только базовая нагрузка с рассмотрением вопроса о полной ее отмене; клинически значимый ФП

(F2-F3) – базовая нагрузка с рассмотрением вопроса о введении дополнительной. Распределение типов физической нагрузки среди пациентов основной группы представлено на рисунке 32.

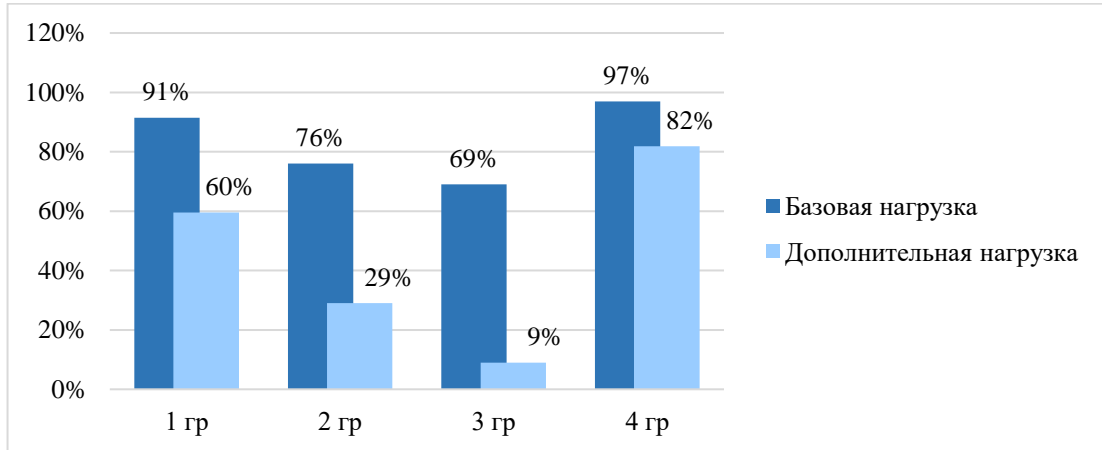


Рисунок 32. Распределение типов физической нагрузки среди пациентов основных исследуемых групп.

Медикаментозное и хирургическое лечение в данном исследовании отдельно не оценивалось. Всем пациентам были объяснены особенности использования электронного дневника РП и ФА FatSecret, который необходимо было заполнять ежедневно. Необходимая для введения информация: вес (кг) (взвешивание один раз в 7 дней), тип продукта, количество (прим.: яблоки красные, 200 гр.), тип физической активности, продолжительность (прим.: быстрая ходьба, 50 мин.) Далее программа автоматически рассчитывала калорийность и состав употребленных продуктов (как по отдельности, так и общую совокупность за сутки/неделю/месяц/квартал/полгода/год) с построением диаграмм распределения белков, жиров и углеводов, интенсивности ФА (ккал). Также в динамическом наблюдении учитывалось наличие у пациента умственной активности в трудовой/учебной деятельности для более детальной оценки расхода килокалорий. Данная программа имеет возможность динамического визуального наблюдения за весом пациента (кг), что в совокупности дает широкое представление о ходе немедикаментозного лечения пациента вне исследовательского центра (рис. 33).

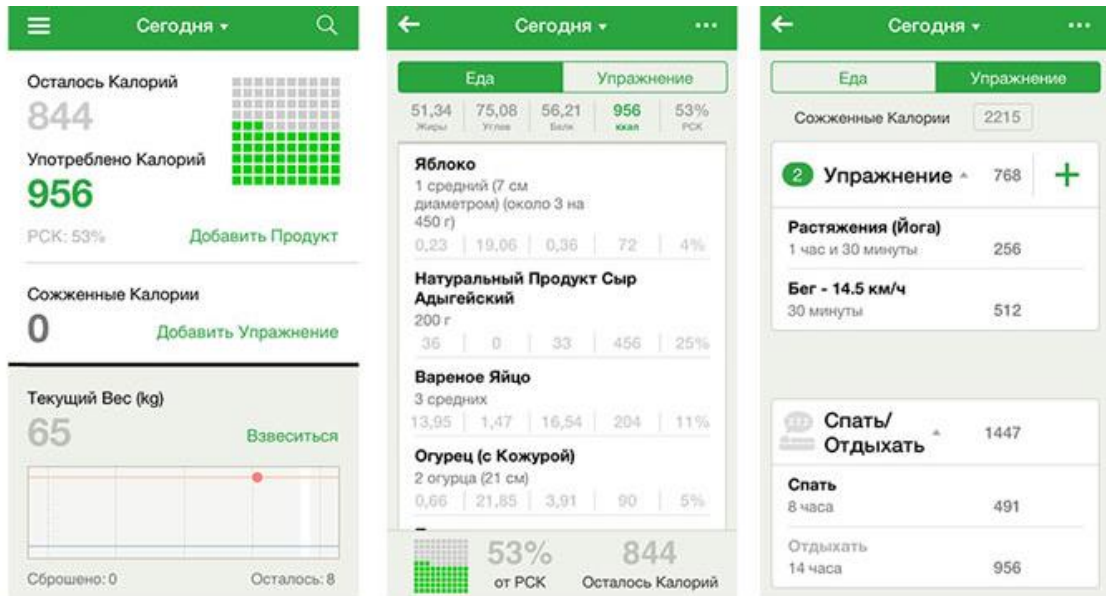


Рисунок 33. Электронный дневник FatSecret пациентки Н., 47 лет.

Врач-исследователь в режиме реального времени имел доступ к электронным дневникам FatSecret пациентов с целью наблюдения и коррекции программы. У всех пациентов также оценивалось первичное снижение веса (кг) на протяжении первых 3 месяцев, успешное поддержание веса (%). Периодичность проверки заполнения дневника: в течение 2 недель – ежедневно, далее еженедельно в течение 5 месяцев, далее 1 раз в две недели до конца исследования. В случае обнаружения снижения уровня комплаентности с пациентом проводилась беседа о необходимости проводимых мероприятий. Параллельно ходу исследования пациенты наблюдались у профильных специалистов. В случае возникновения необходимости прекращения и/или изменения программы РП и/или ФА, данный вопрос решался в рамках индивидуальной беседы с лечащим врачом и пациентом [30].

2.6. Статистические методы обработки результатов исследования

Для сбора и обработки информации использовался персональный компьютер AMD Ryzen 2600. Статистическая обработка результатов исследования и их

графическое представление проводилась в базе данных Microsoft Excel 2017 по методикам статистического анализа, описанным Трухачевой Н.В., Халафян А.А., Медиком В.А., Токмачевым М.С., Фишманом Б. Б. и Лямец Л.Л. В соответствии с целями и задачами исследования в ходе статистической обработки данных выполнялся расчет статистических показателей: средних величин, стандартных ошибок распределения, стандартных отклонений величины и 95% доверительного интервала. Статистический анализ данных проводился методами описательной статистики и сравнения выборок (с использованием параметрических и непараметрических критериев). Первоначально было выполнено определение соответствия исследуемых показателей в выборках закону нормального распределения признака с использованием критерия χ^2 и показал, что не все данные имеют нормальное распределение (значимость в диапазоне $p \leq 0,05$). Значимость различий определяли в зависимости от соответствия закону нормального распределения признака в представленной выборке. При нормальном типе распределения (характеристика распределения была определена с использованием критерия Колмогорова-Смирнова) значимость различий определяли посредством параметрического метода (t-критерий Стьюдента для независимых групп использовался для оценки статистической значимости различий). Результаты исследования представляли в виде $M \pm s$, где M является средним арифметическим значением признака («мера положения» признака), s – его средним квадратическим отклонением («мера рассеяния» признака). Если изучаемый признак не соответствовал нормальному закону распределения признака в выборке, то результаты представляли в форме Me (интерквартильный размах), где Me – это медиана, за интерквартильный размах принимали значения признака 25 и 75 процентелей, отражающих степень разброса признака в выборке.

Исследования сходства и различия между изучаемыми группами по результатам клинических, лабораторных, инструментальных и в том числе данных количественной ультразвуковой стеатометрии осуществлялись приемами непараметрической статистики с использованием критерия Краскела-Уоллиса и

путем построения диаграмм размаха данных с указанием среднего значения со стандартным отклонением. Измерение связи между списками переменных, между одной переменной и несколькими переменными, между двумя множествами переменных осуществлялось расчетом корреляции Спирмена и гамма-корреляции. Значения абсолютных и относительных частот использовали для описания качественных признаков. Анализ различий частот двух независимых групп проводили с помощью двустороннего критерия Фишера. Если степень вероятности безошибочного прогноза была равна 95% и более ($p \leq 0,05$), то выборка считалась достоверной. Далее была выполнена стандартизация данных состояния органа, данных метода диагностики 1 и метода диагностики 2 для последующего их сравнения и анализа. В рамках исследования проверялись гипотезы: H_0 – имеет место нормальное распределение изучаемых выборок при уровне значимости $p > 0,05$; H_1 - данные в полученной выборке не подчиняются нормальному закону распределения при уровне значимости $p < 0,05$. Уровень значимости α при проверке статистической гипотезы H_0 использовался равный 0,05. Проверка гипотезы о наличии зависимости данных метода 1 и степени поражения органа осуществлялась путем сопоставления показателей метода 1 и показателей референтных методов исследования (биопсия ткани органа, метод 2) у пациентов с патологией органа. Для разработки прогноза на основании данных метода 1 проводилось сравнение данного метода с показателями референтных методов исследования путем расчета показателей прогнозирования (прогностической ценности с помощью ROC-анализа (Receiver Operator Characteristic). Корреляционный анализ с определением ранговой корреляции Пирсона использовался для оценки взаимосвязи между двумя переменными. Коэффициент корреляции r больше 0 при $p \leq 0,05$ принимался за достоверный. По результатам исследования коэффициента корреляции необходимо сделать вывод, что между показателями существует сильная корреляция ($\geq 0,75$), и, как следствие, сильная взаимосвязь между факторами и результирующими показателями. Определялись показатели прогностической ценности (чувствительность и специфичность).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Всего было обследовано 157 пациентов с НАЖБП: 47 пациентов с НАС, 45 пациентов с НАСГ и клинически незначимым ФП (F0-F1), 32 пациента с НАСГ и клинически значимым ФП (F2-F3), 33 пациента с ОСП. Распределение по полу было следующим: 83 мужчины (53%) и 74 женщины (47%), которые распределились по возрасту от 18 до 65 лет (средний возраст $43,26 \pm 1,07$ года).

Пациенты основной группы были обследованы по плану: выявление жалоб, сбор анамнеза, опросники, общий физикальный осмотр, использование пальпаторных, перкуторных, аускультативных методов исследования; лабораторные методы диагностики, включающие клинические, биохимические анализы крови, оценку свертывающей системы крови, липидограмма, общий анализ мочи; инструментальные методы диагностики: ретроспективная оценка изображений и заключений МРТ/КТ; нБИМ; ДРА в режиме «Все тело»; УЗИ органов брюшной полости в В-режиме, с дополнительной оценкой ГРИ, с проведением ЦДК, ЭСВ, количественной стеатометрии, комбинированной эластографии; ЭКГ у пациентов с СД 2 типа; определение комплексных индексов: индекс ожирения печени, оценка состояния печени по шкале фиброза при НАЖБП, индекс фиброза-4. Исследование по данному алгоритму, в основной исследуемой группе проводилось при поступлении, через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 месяцев;

Контроль за выполнением рекомендаций врача-исследователя относительно ФА и РП в рамках немедикаментозного лечения производился еженедельно с использованием электронного дневника FatSecret.

3.1. Результаты клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

В ходе всего исследования пациенты получали немедикаментозную терапию и на каждом визите проходили комплекс клинико-лабораторно-инструментальных процедур для оценки результативности проводимого лечения. В течение всего

процесса немедикаментозного лечения на разных этапах часть пациентов была исключена из исследования в связи с различными причинами, итоговое количество пациентов, дошедших до финального этапа – 36 мес. терапии составило 142.

Распределение средних показателей опросника SF-36 (физический и психологический компоненты здоровья) среди пациентов основных исследуемых групп на момент исследования 36 мес. (учитывалось то количество пациентов, которые прошли полный курс немедикаментозной терапии) представлен на рисунке 34.

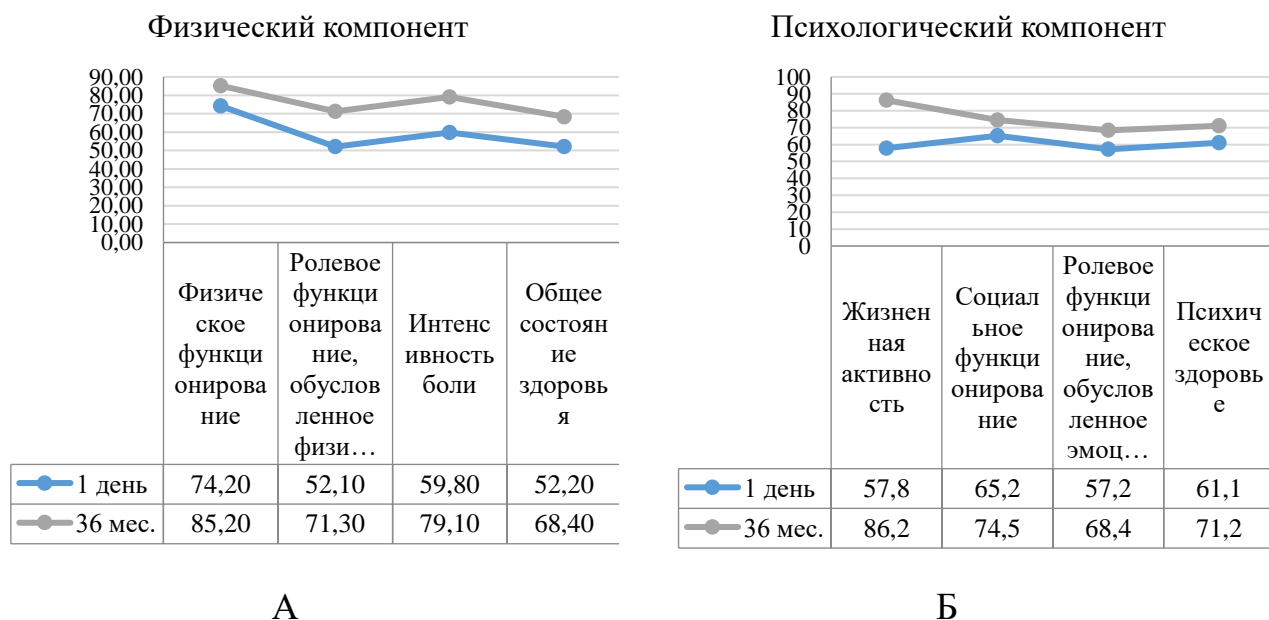


Рисунок 34. Распределение средних показателей опросника SF-36 (А - физический компонент здоровья, Б – психологический компонент здоровья) среди пациентов основных исследуемых групп (n=142) на момент исследования 36 мес. по сравнению с результатами на визите День 1.

Согласно опроснику DEBQ (Dutch Eating Behavior Questionnaire) с определением ограничительного, эмоциогенного и экстернального типа нарушения пищевого поведения пациенты в течение немедикаментозного лечения распределились согласно таблице 19.

Таблица 19. Распределение пациентов основных исследуемых групп 1-4 согласно типу нарушения пищевого поведения в течение всего времени немедикаментозного лечения.

			Ограничительный	Эмоциогенный	Экстернальный	Нет нарушения
День 1 (n=157)	м	n	10	20	53	0
		%	6,37	12,74	33,76	0
	ж	n	33	29	12	0
		%	21,02	18,47	7,64	0
12 мес. (n=151)	м	n	6	15	24	34
		%	3,97	9,93	15,89	22,52
	ж	n	28	21	8	15
		%	18,54	13,91	5,30	9,93
24 мес. (n=143)	м	n	5	13	20	37
		%	3,50	9,09	13,99	25,87
	ж	n	24	18	7	19
		%	16,78	12,59	4,90	13,29
36 мес. (n=142)	м	n	2	12	15	46
		%	1,41	8,45	10,56	32,39
	ж	n	18	15	6	28
		%	12,67	10,56	4,23	19,72

Графическое представление распределения пациентов разного пола основных исследуемых групп на каждом году немедикаментозного лечения в зависимости от типа нарушения пищевого поведения представлено на рисунке 35.

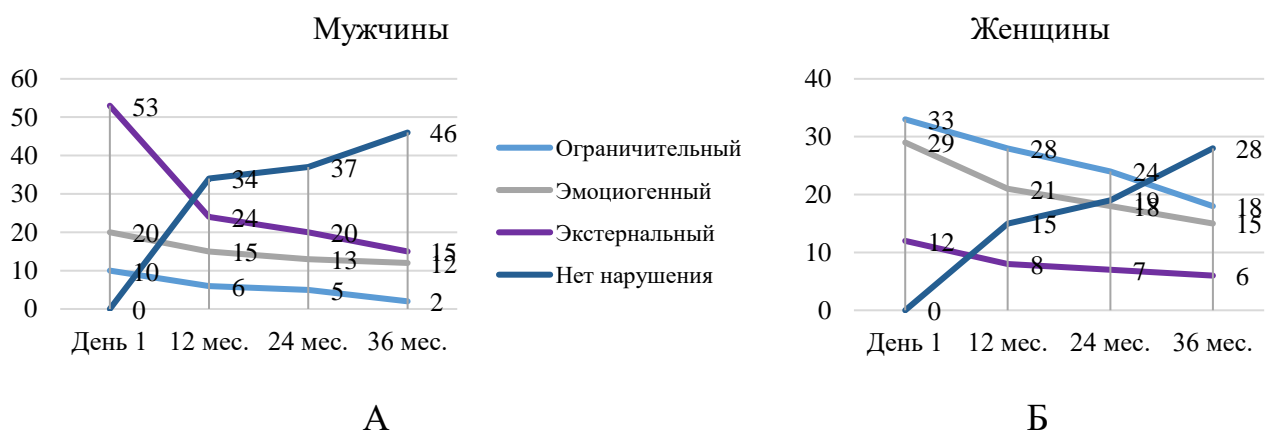


Рисунок 35. Графическое представление распределения пациентов основных исследуемых групп 1-4 согласно типу нарушения пищевого поведения в течение всего времени немедикаментозного лечения (А – мужчины, Б – женщины).

Результат распределения ответов пациентов исследуемых групп на опросник IPAQ среди пациентов основных исследуемых групп (n=142) разных возрастов на момент исследования 36 мес. по сравнению с результатами на визите День 1 без учета выбывших до финала исследования пациентов представлен на рисунке 36.

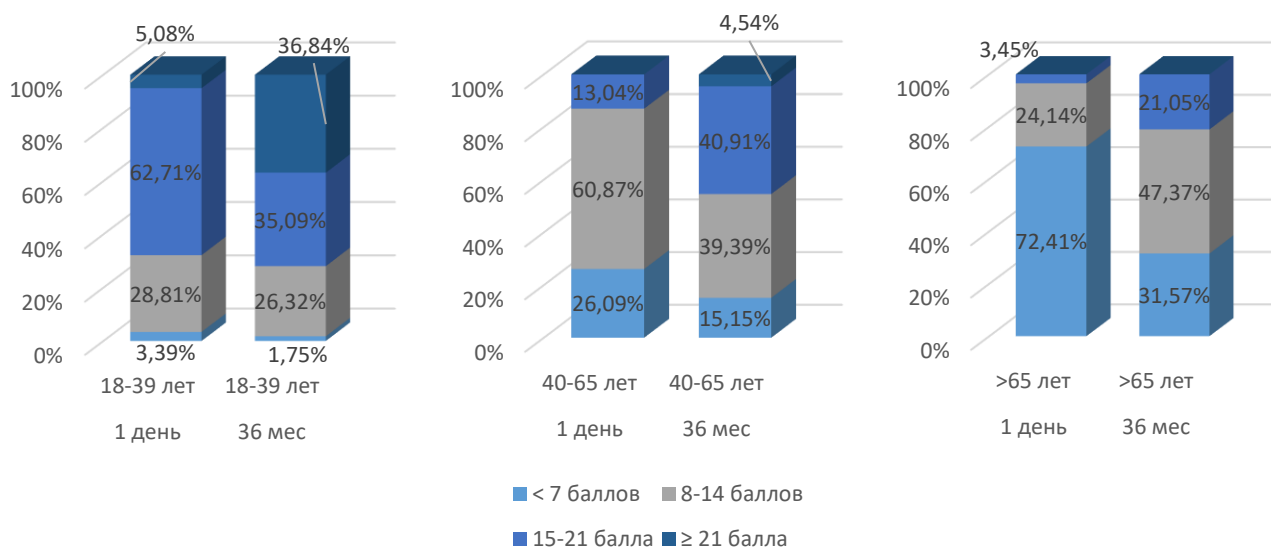


Рисунок 36. Распределение средних показателей опросника IPAQ среди пациентов основной группы (n=142) на момент исследования 36 мес. по сравнению с результатами на визите День 1.

Результаты распределения ответов пациентов основных исследуемых групп на опросник ОДА23+ в течение всей продолжительности немедикаментозного лечения представлен на рисунке 37.

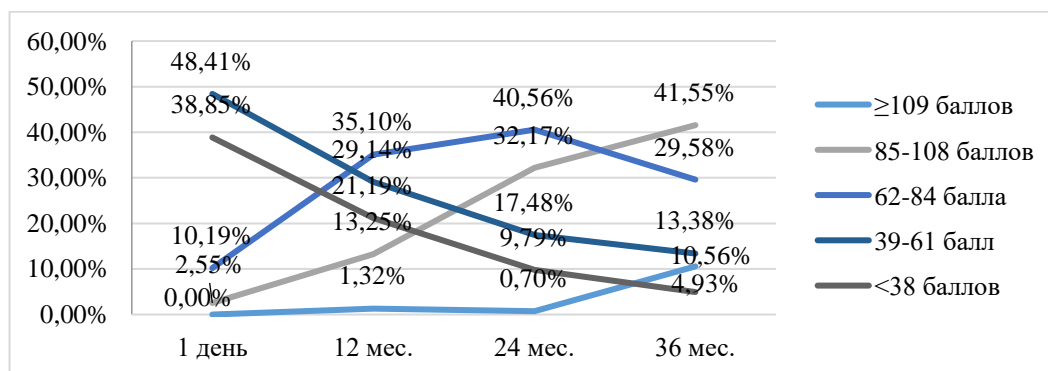


Рисунок 37. Распределение ответов пациентов основных исследуемых групп на опросник ОДА23+ в течение немедикаментозного лечения (1 день – 12 мес. – 24 мес. - 36 мес.).

Результаты распределения средних показателей ИМТ, ОТ/ОБ у пациентов основных исследуемых групп в течение всей продолжительности немедикаментозного лечения представлен на рисунке 38.

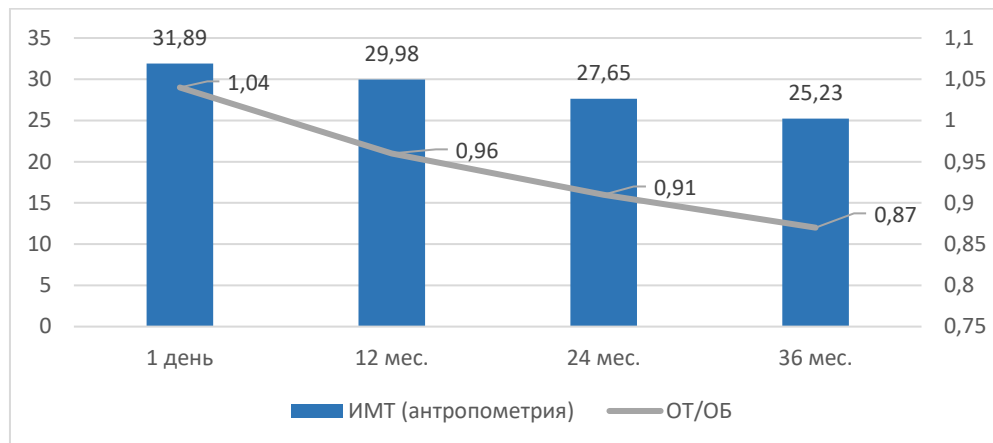


Рисунок 38. Распределение средних показателей ИМТ, ОТ/ОБ у пациентов основных исследуемых групп в течение немедикаментозного лечения (1 день – 12 мес. – 24 мес. - 36 мес.).

АД у всех пациентов основных исследуемых групп в течение всей продолжительности немедикаментозного лечения снижалось.

Результаты общего анализа крови в 1 и 4 группах соответствовали норме на всем протяжении немедикаментозной терапии за исключением единичных случаев подъема уровня лейкоцитов и СОЭ при возникновении у пациентов сопутствующих острых инфекционных заболеваний (ОРЗ, ОРВИ). У пациентов 2 и 3 основных исследуемых групп на фоне НАСГ имело место умеренное повышение уровня лейкоцитов в различные временные промежутки наблюдения.

Результаты распределения показателей печеночных трансаминаз у пациентов основных исследуемых групп 2-3 в течение всей продолжительности немедикаментозного лечения представлен на рисунке 39.

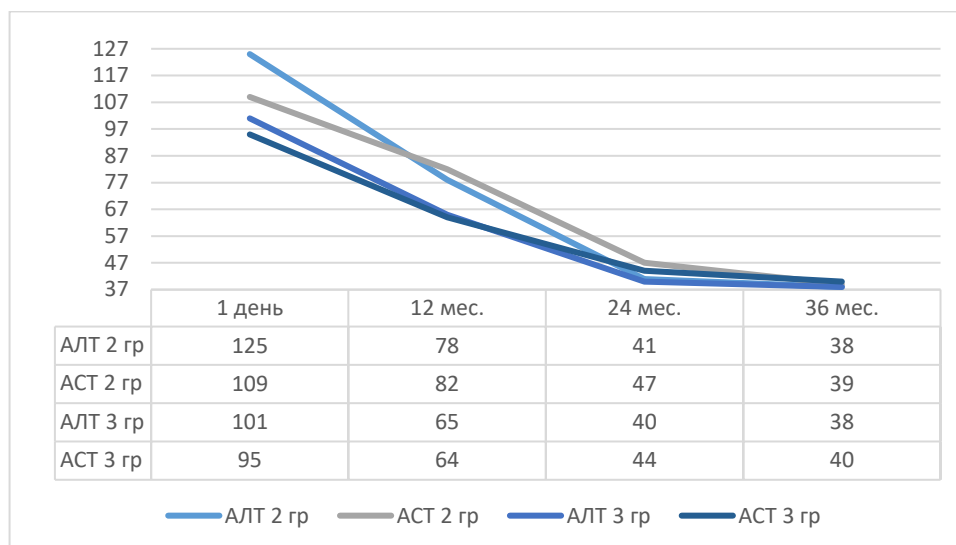


Рисунок 39. Результаты распределения показателей печеночных трансаминаз у пациентов основных исследуемых групп 2-3 в течение всей продолжительности немедикаментозного лечения (1 день – 12 мес. – 24 мес. - 36 мес.).

Результаты распределения показателей глюкозы у пациентов основных исследуемых групп с СД 2 типа в течение всей продолжительности немедикаментозного лечения представлен на рисунке 40.

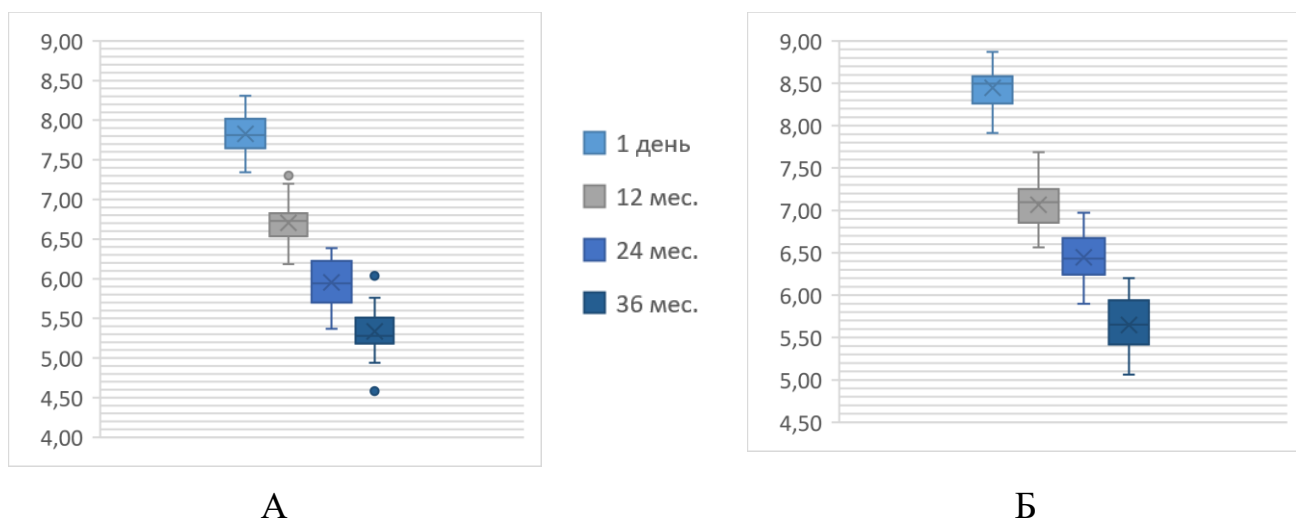


Рисунок 40. Результаты распределения показателей глюкозы у пациентов основных исследуемых групп с сахарным диабетом 2 типа в течение всей продолжительности немедикаментозного лечения (1 день – 12 мес. – 24 мес. - 36 мес.). (А – мужчины, Б – женщины).

Результаты распределения показателей коагулограммы у пациентов основной исследуемой группы 3 в течение всей продолжительности немедикаментозного лечения представлены на рисунке 41. Данные показатели прицельно оценивались у пациентов данной группы с учетом наличия у них клинически значимого ФП с возможностью переходов по вектору F2 → F3 и F3 → F4.

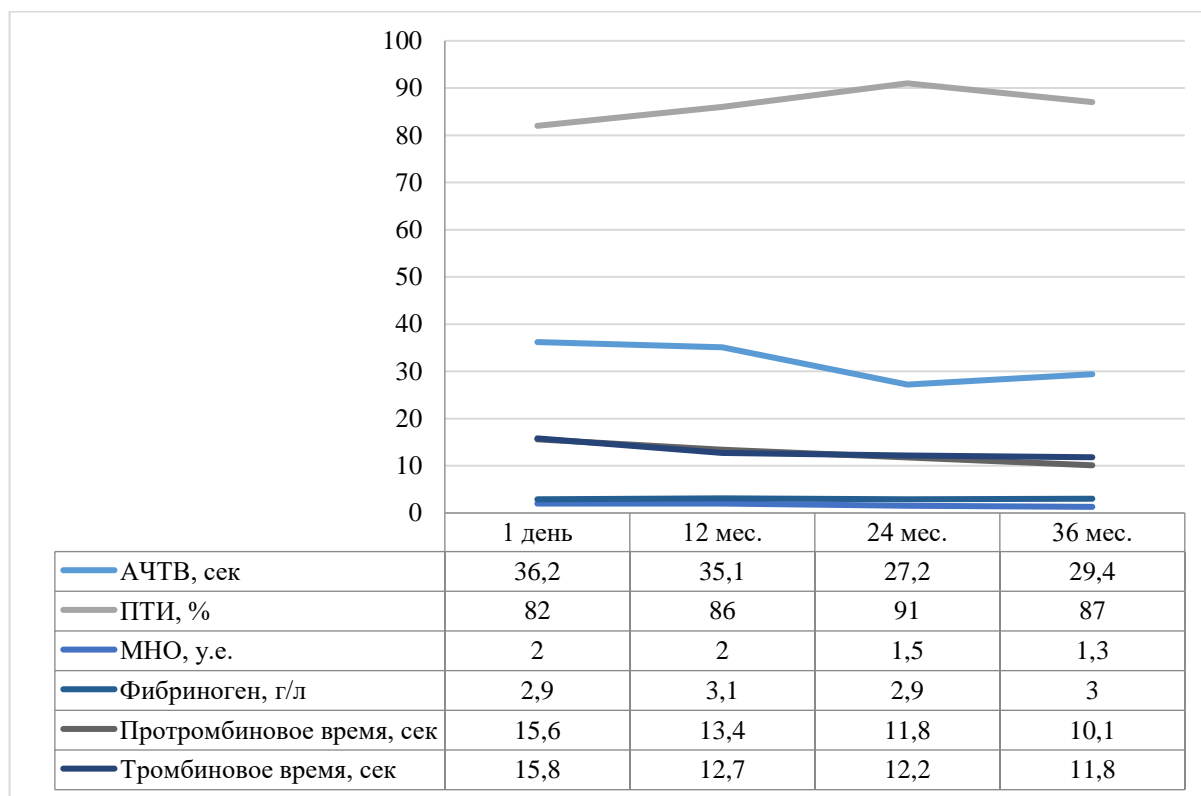
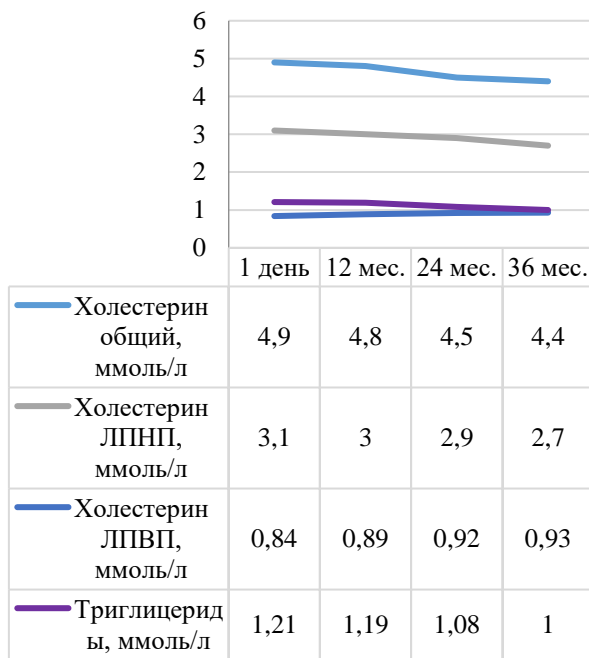
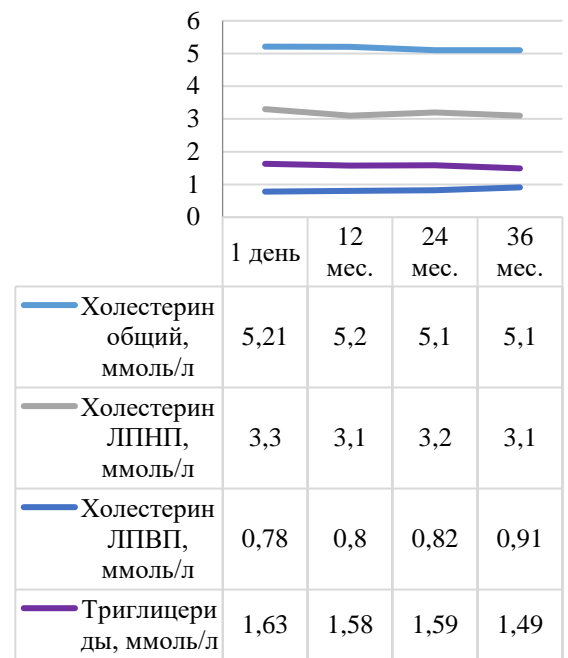


Рисунок 41. Результаты распределения показателей коагулограммы у пациентов основной исследуемой группы 3 в течение всей продолжительности немедикаментозного лечения (1 день – 12 мес. – 24 мес. - 36 мес.).

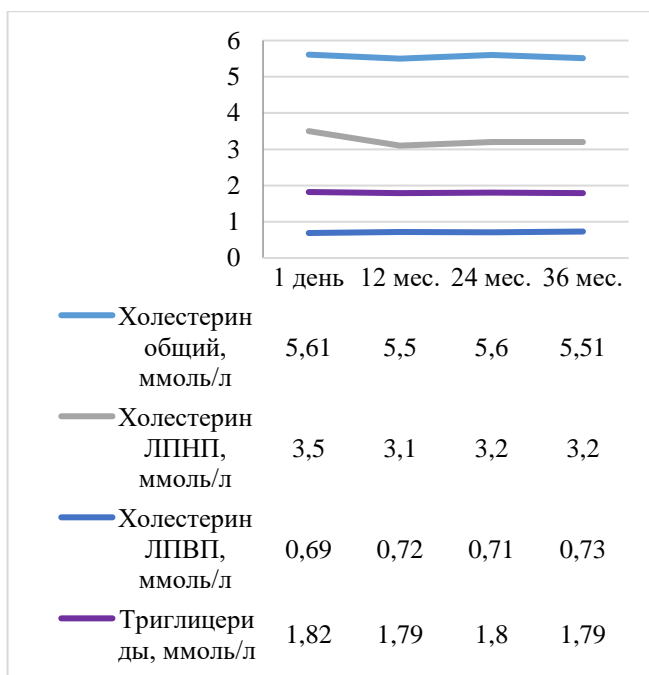
Результаты распределения показателей липидограммы у пациентов основных исследуемых групп в течение всей продолжительности немедикаментозного лечения представлены на рисунке 42.



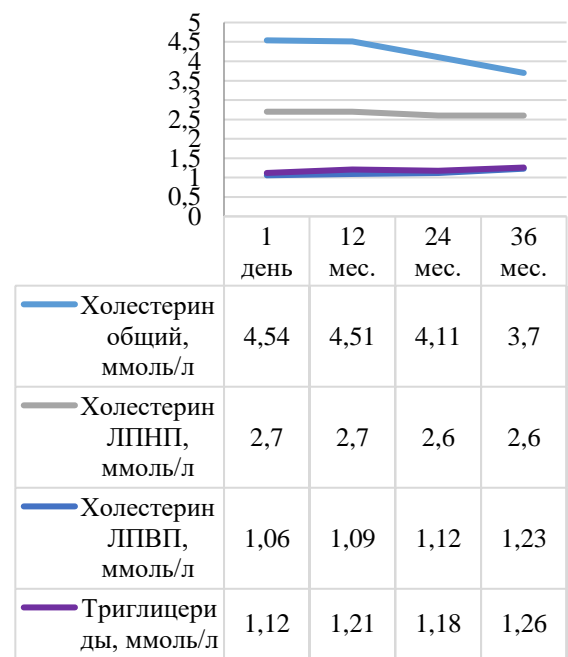
А



Б



В



Г

Рисунок 42. Результаты распределения средних показателей липидограммы у пациентов основных исследуемых групп в течение всей продолжительности немедикаментозного лечения А – 1 группа, Б – 2 группа, В – 3 группа, Г – 4 группа (1 день – 12 мес. – 24 мес. - 36 мес.).

нБИМ применялась на всех этапах динамического наблюдения. Полученные результаты (ИМЖ) отражены на рисунке 43.

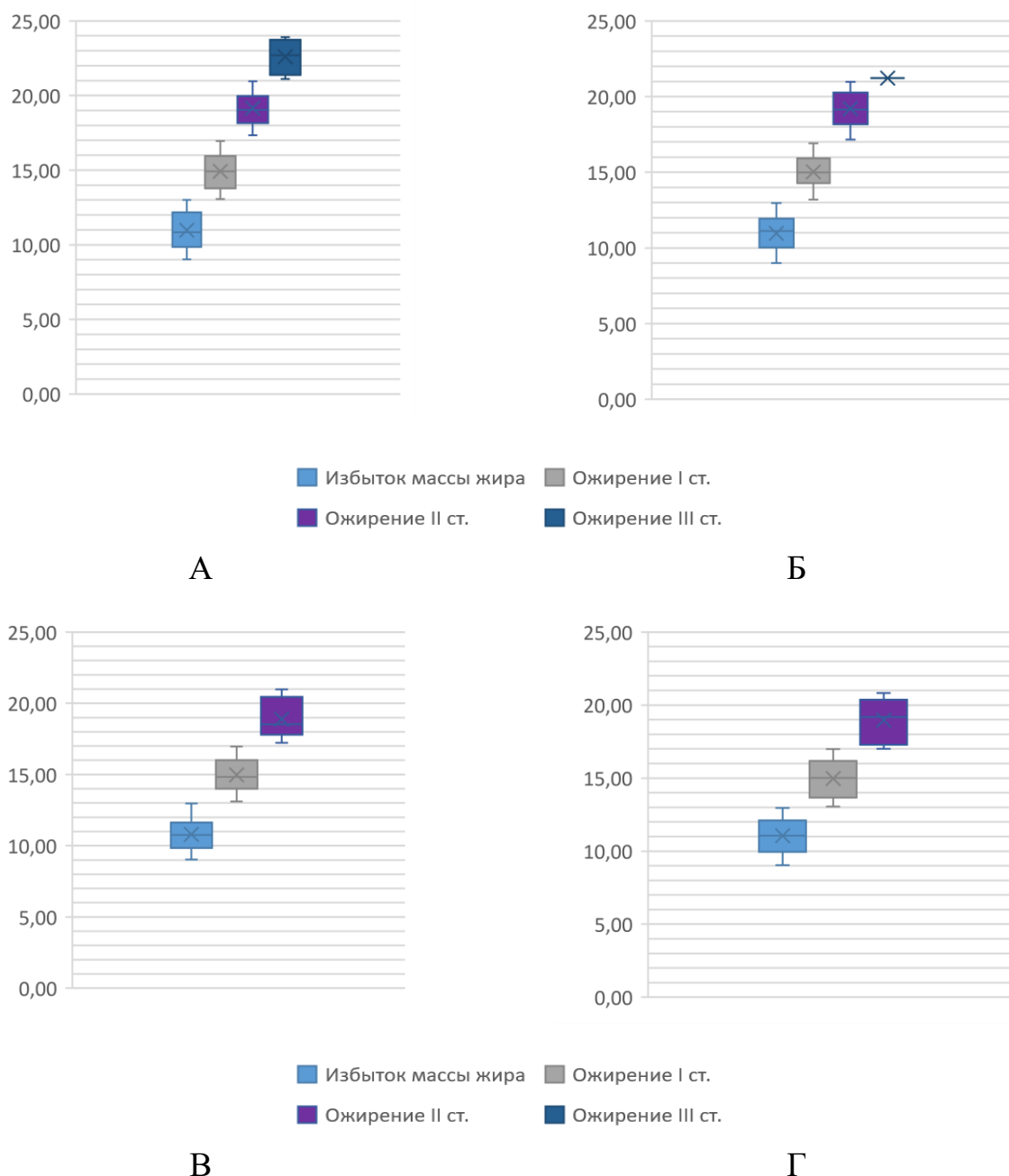


Рисунок 43. Динамическое изменение показателей неинвазивной биоимпедансометрии (ИМЖ) у пациентов 1-4 основных исследуемых групп в период 0-36 мес. (А – 1 день, Б – 12 мес., В – 24 мес., Г – 36 мес.).

На финальном этапе исследования 24-36 мес. все пациенты с ожирением III степенью частично выбыли из исследования, частично перешли в группу с

меньшим ИМЖ, что позволило отнести их в группу с ожирением II степени. ДРА в режиме «Все тело» применялась на всех этапах динамического наблюдения. Полученные результаты (ИМЖ) отражены на рисунке 44.

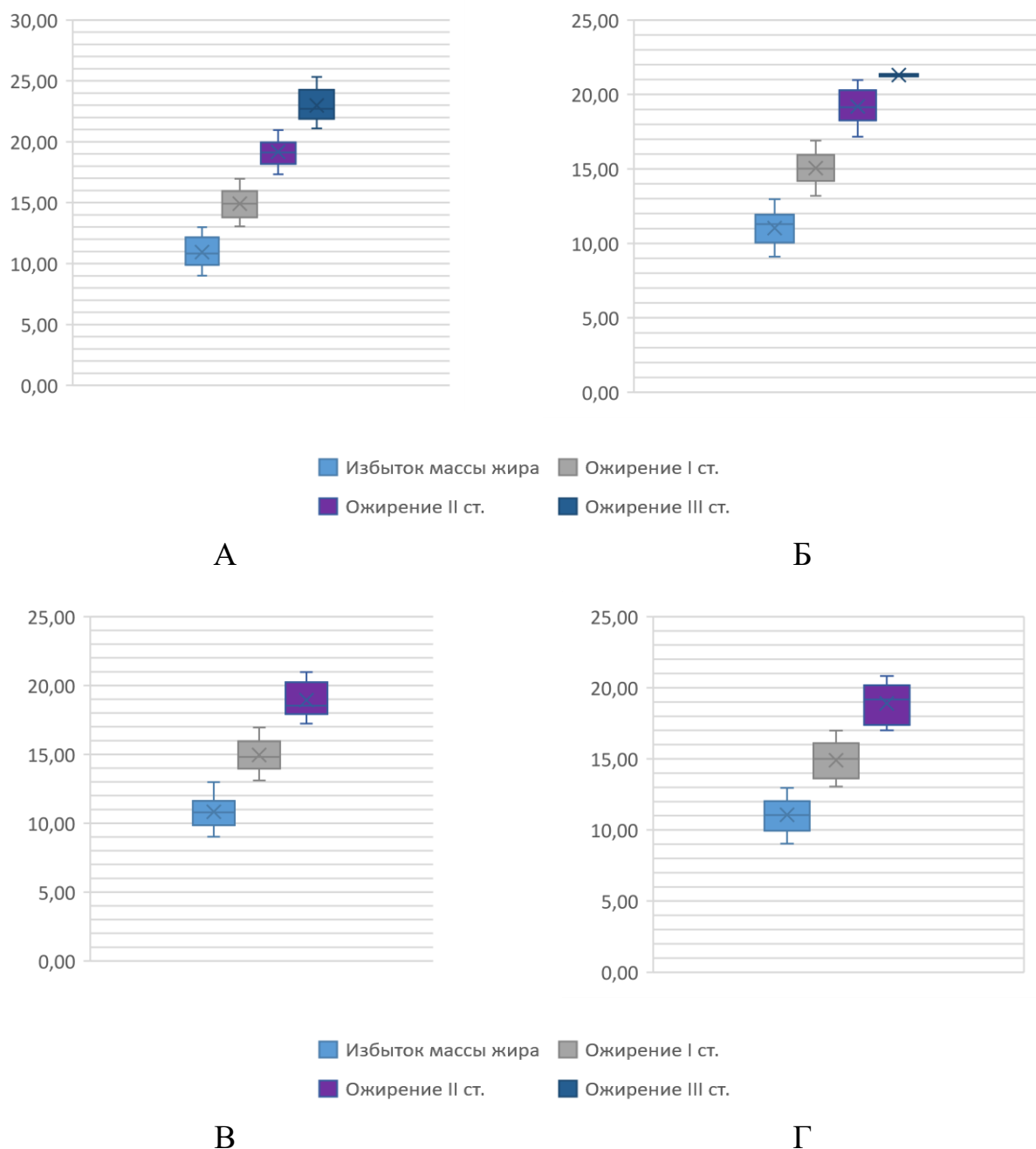


Рисунок 44. Динамическое изменение показателей двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело» (ИМЖ) у пациентов 1-4 основных исследуемых групп в период 0-36 мес. (А – 1 день, Б – 12 мес., В – 24 мес., Г – 36 мес.).

Изменения параметров, оцениваемых при цветовом доплеровском картировании у пациентов основных исследуемых групп 1-4 с учетом выбывания части пациентов на разных этапах представлены в таблице 20.

Таблица 20. Распределение основных показателей, полученных при проведении ЦДК сосудов печени среди пациентов основных исследуемых групп 1-4 через 12, 24, 36 месяцев после начала немедикаментозной терапии.

Показатели УЗ ЦДК	1 группа – НАС	2 группа – НАСГ (ФП F0-F1)	3 группа – НАСГ (ФП F2-F3)	4 группа – ОСП
	Через 12/24/36 месяцев после начала немедикаментозной терапии*			
Просвет воротной вены, мм	10,6±0,52/	12,1±0,82/	14,3 ±1,13/	11,1±0,88/
	9,43±0,34/	11,9±0,76/	14,0±1,43/	11,0 ±0,84/
	9,1±0,53	12,0±0,53	13,7±1,72	10,9±0,91
V _{max} v.portae (см/сек)	14,9±0,72/	14,0±3,32/	14,4±2,35/	15,4±0,71/
	15,8±0,65/	14,1±3,12/	14,1±2,25/	15,6±0,72/
	14,2±0,65	14,1±3,76	14,6±2,35	15,7±0,73
FW v.portae (л/мин)	0,44±0,15/	0,90±0,31/	0,88±0,19/	0,42±0,07/
	0,42±0,04/	0,94±0,64/	0,84±0,59/	0,41±0,06/
	0,41±0,06	0,90±0,18	0,80±0,43	0,42±0,07
V _{max} v.lienalis (см/сек)	9,91±0,27/	10,48±2,95/	11,1±3,24/	9,9 ±0,62/
	10,11±0,50/	9,43±3,01/	11,8±3,0/	10,2±0,63/
	9,5±0,64	10,23±3,02	11,1±3,23	10,0±0,65
FW v.lienalis (л/мин)	0,90±0,44/	0,47±0,07/	0,87±0,23/	0,89±0,27/
	0,93±0,24/	0,46±0,09/	0,83±0,34/	0,88±0,24/
	0,88±0,32	0,44±0,09	0,88±0,31	0,89±0,29

*Количество пациентов через 12 мес.: 1 гр. (n=46), 2 гр. (n=44), 3 гр. (n=30), 4 гр. (n=31); через 24 мес.: 1 гр. (n=43), 2 гр. (n=41), 3 гр. (n=32), 4 гр. (n=28); через 36 мес.: 1 гр. (n=42), 2 гр. (n=41), 3 гр. (n=32), 4 гр. (n=28).

У всех пациентов с ОСП, НАС и НАСГ в ходе динамического мониторинга с использованием ЭСВ печени определен клинически незначимый ФП <7,0 кПа

(стадия F0-F1 фиброзных изменений по METAVIR), у пациентов с НАСГ - клинически значимый ФП – 7,1-8,0 кПа, 8,0-10,1 кПа (что отражает стадии F2, F3 соответственно). ЭСВ печени применялась на всех этапах динамического наблюдения. Полученные результаты отражены на рисунке 45.

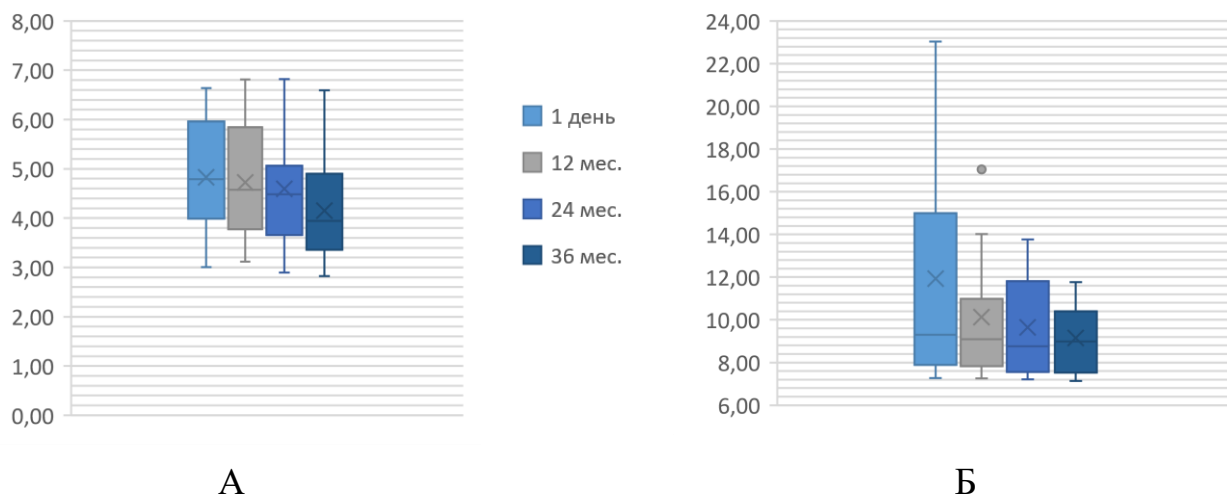


Рисунок 45. Динамическое изменение показателей жесткости печени по данным эластографии сдвиговой волны у пациентов А – 2 (НАСГ, F0-F1), Б – 3 (НАСГ, F2-F3) основных исследуемых групп в период 0-36 мес.

В данном исследовании помимо основных исследуемых групп принимали участие пациенты условно здоровые с нормальным ИМЖ и без патологических изменений в ткани печени, которые вошли в состав контрольной группы №1 (n=102), а также пациенты с НАЖБП, у которых в основной диагностический алгоритм не была включена количественная УЗ стеатометрия, как метод диагностики и мониторинга немедикаментозной терапии контрольной группы №2 (n=44). У пациентов контрольной группы №1 все показатели (клинические, лабораторные, инструментальные) в большинстве точек измерений оставались в пределах нормы (за исключением случаев острой сезонной инфекционной патологии – ОРЗ, ОРВИ). Распределение пациентов контрольной группы 2 по полу согласно форме/стадии НАЖБП (согласно клинико-лабораторно-инструментальным методам исследования) представлено на рисунке 46.

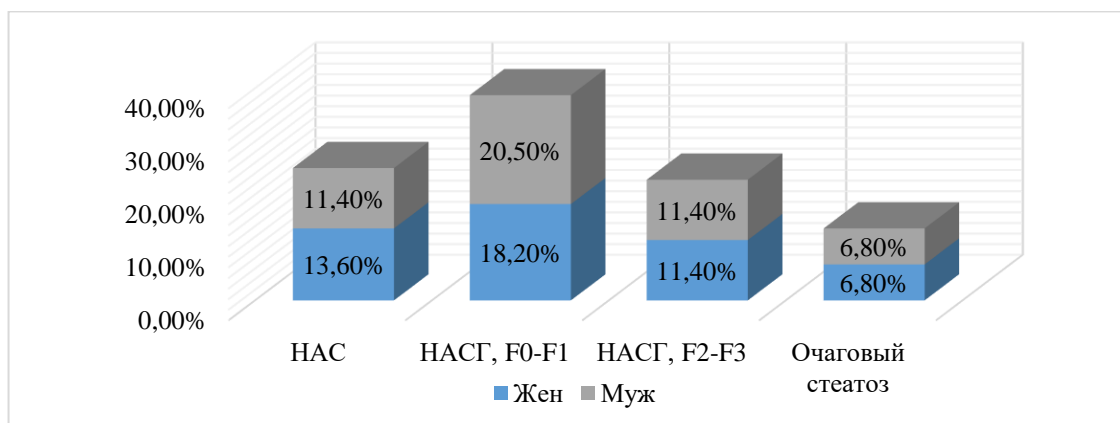


Рисунок 46. Распределение пациентов контрольной группы 2 по полу согласно форме/стадии НАЖБП (на этапе набора в исследование).

Степень стеатоза печени у данных пациентов определялась комплексно без учета данных количественной УЗ стеатометрии (рис. 47).

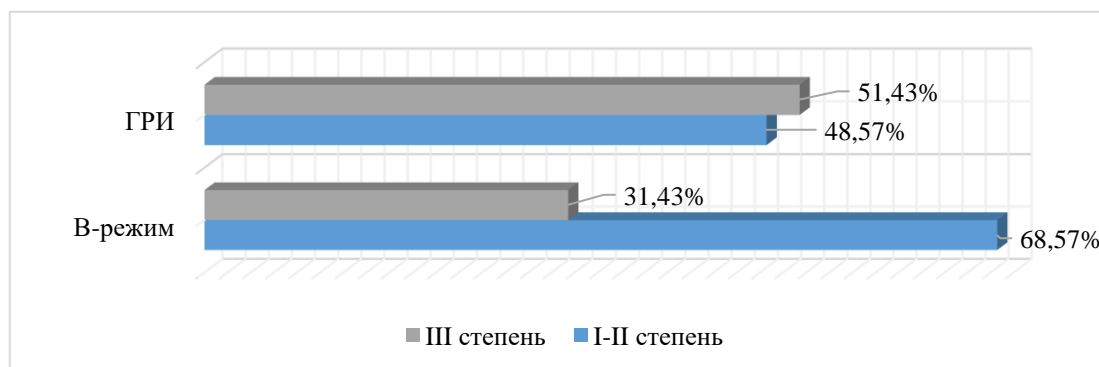


Рисунок 47. Распределение пациентов контрольной группы 2 согласно степени стеатоза печени по данным ультразвукового метода исследования на момент набора в исследование.

Сравнительная характеристика основных исследуемых групп 1-4, контрольной группы 1 и контрольной группы 2 за весь период немедикаментозного лечения представлена на рисунках 48-49.

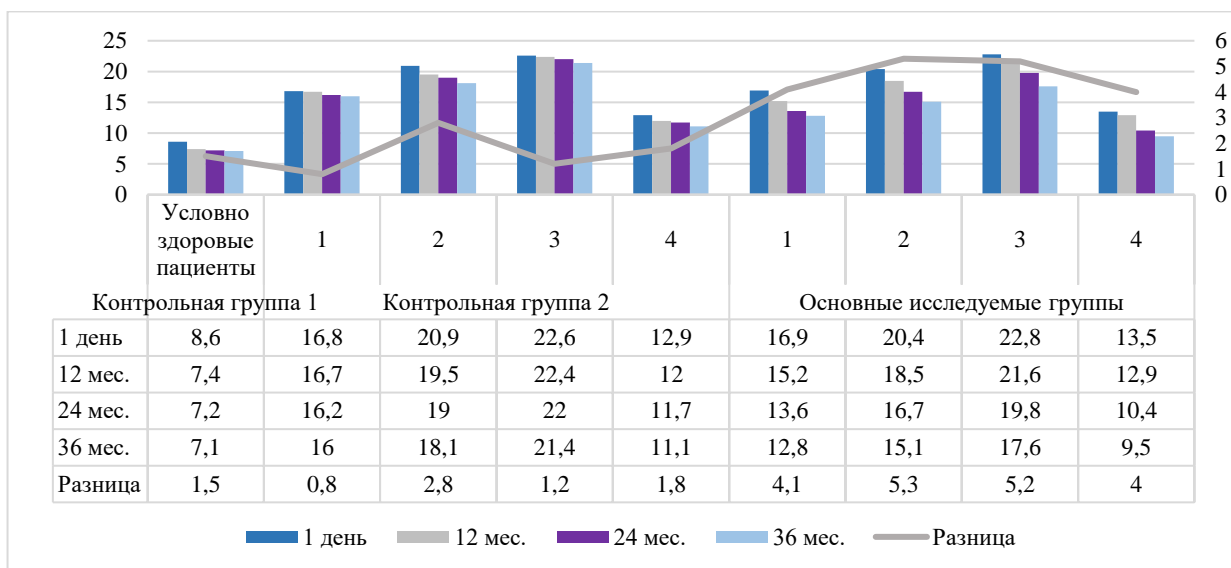


Рисунок 48. Сравнительна характеристика основных исследуемых групп 1-4, контрольной группы 1 и контрольной группы 2 за период 1 день – 36 мес. с учетом средних показателей параметра ИМЖ по данным ДРА в режиме «Все тело».

Так, у пациентов контрольной группы 2 по сравнению с соответствующими им основным исследуемым группам на протяжении всего курса немедикаментозного лечения ИМЖ имел тенденцию к снижению, однако в меньшей степени и с меньшей скоростью.

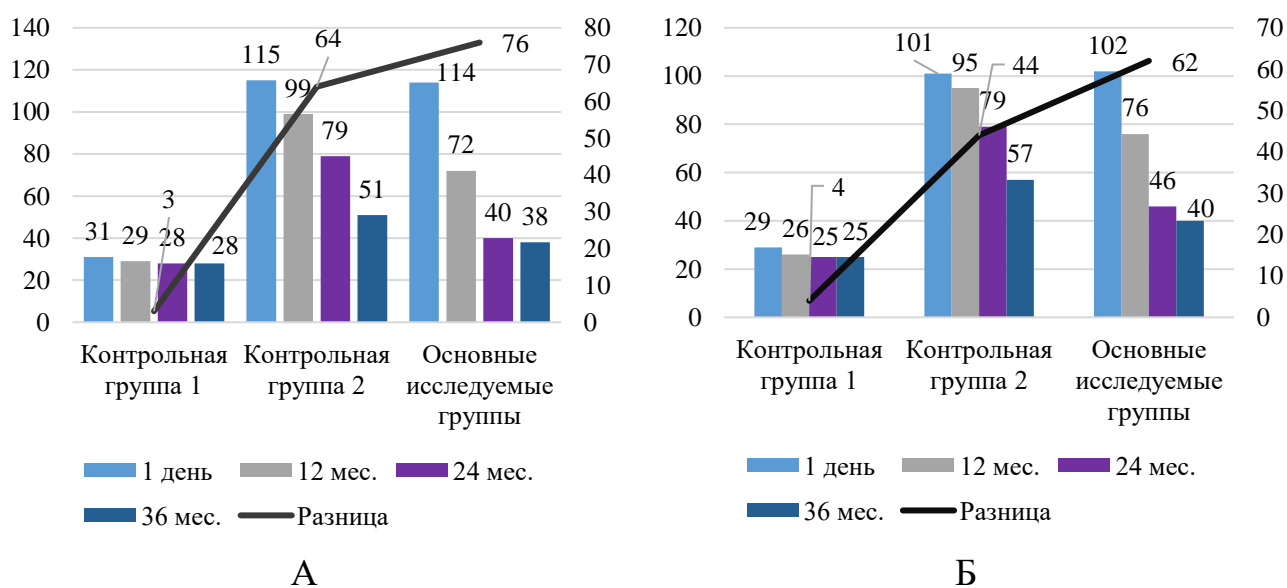
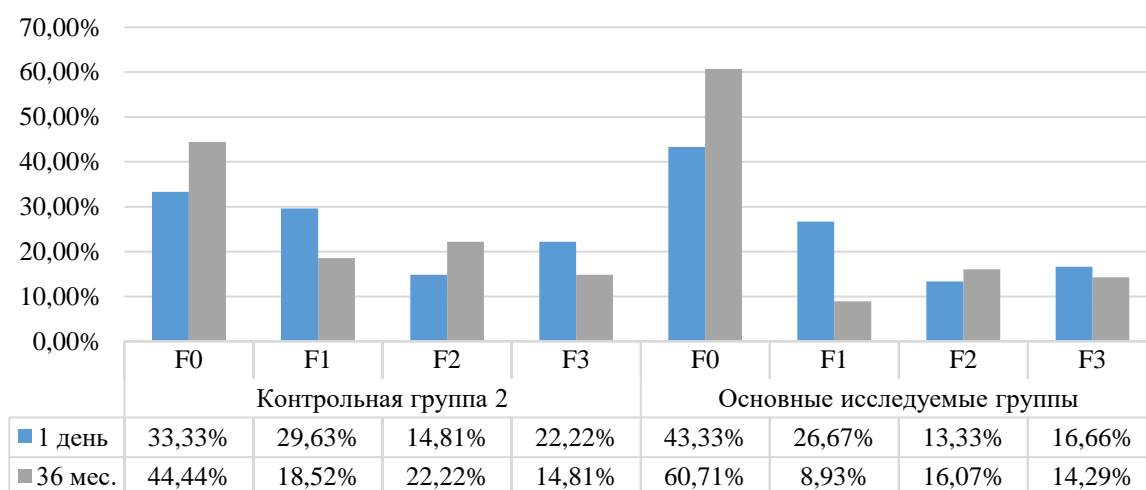


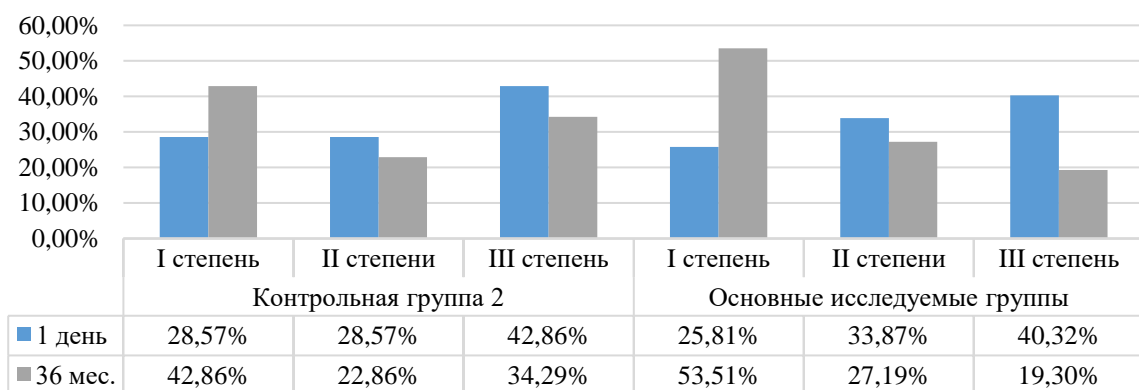
Рисунок 49. Сравнительна характеристика основных исследуемых групп 2, 3, контрольной группы 1 и контрольной группы 2 за период 1 день – 36 мес. с учетом средних показателей АЛТ (А) и АСТ (Б).

У пациентов контрольной группы 2 с НАСГ по сравнению с соответствующими им основным исследуемым группам на протяжении всего курса немедикаментозного лечения средние показатели АЛТ и АСТ снижались в меньшей степени и с меньшей скоростью.

Сравнительная характеристика динамики фиброзных и жировых изменений в печени по данным комплексного УЗИ представлена на рисунке 50.



А



Б

Рисунок 50. Сравнительна характеристика основных исследуемых групп 1-4, контрольной группы 1 и контрольной группы 2 за период 1 день – 36 мес. с учетом наличия фиброза печени (А) по данным эластографии сдвиговых волн (2D-SWE) и стеатоза печени (Б) по данным В-режима.

Тенденция снижения показателя жесткости печени с уменьшением ФП в контрольной группе 2 и основных исследуемых группах была единой, однако у пациентов, результаты немедикаментозной терапии которых контролировались дополнительно с использованием количественной УЗ стеатометрии в большем объеме переходили в группы по вектору уменьшения жесткости паренхимы печени. Такие же выводы были сделаны относительно сравнения динамики изменения стеатоза печени у контрольной группы 2 и основных исследуемых групп. Таким образом, комплекса клинико-лабораторно-инструментальных процедур, представленном на рисунке 51 недостаточно для получения высоких результатов снижения массы жира, уменьшения показателей воспалительной активности в печени, уменьшения показателей фиброза и стеатоза печени на фоне немедикаментозной терапии НАЖБП.

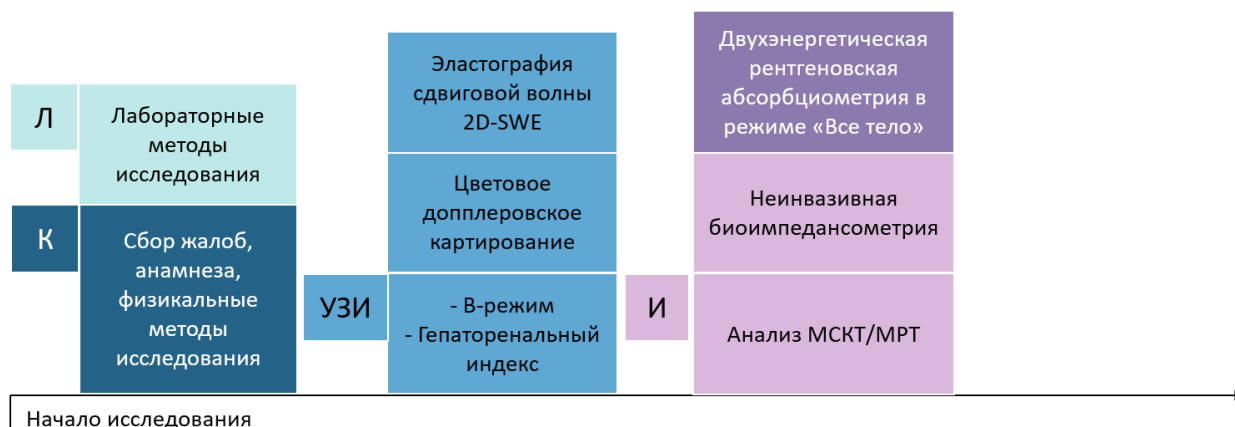


Рисунок 51. Сокращенный комплекс клинико-лабораторно-инструментальных процедур, предлагаемый для обследования пациентов контрольной группы 2 на протяжении всего курса немедикаментозной терапии НАЖБП 1 день – 36 мес. (Примечание: биопсия печени пациентам данной группы не проводилась в связи с категорическим отказом).

Ввиду определенной доступности и стоимости различных методов клинической, лабораторной, инструментальной диагностики (рис. 52), оптимально дополнение методов исследования, используемых у пациентов контрольной

группы 2 количественной УЗ стеатометрией для оценки динамики изменения патологического процесса (стеатоза) в печени.



Рисунок 52. Комплекс клинико-лабораторно-инструментальных процедур, предлагаемый для обследования пациентов настоящего исследования с учетом их доступности и стоимости.

3.2. Результаты оценки уровня комплаентности к проведению биопсии печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Трепан-биопсия печени с последующим гистологическим исследованием была проведена у 49 пациентов при поступлении (низкий уровень комплаентности к проведению данной процедуры среди основной выборки – 31,21%).

После завершения полной программы немедикаментозной терапии из 49 пациентов, давших согласие на проведение биопсии печени в начале исследования, 17 (34,69%) пациентов с высоким уровнем комплаентности к немедикаментозному лечению согласились на повторное проведение манипуляции с последующим исследованием гистологических микропрепаратов по шкале SAF.

Среди пациентов, согласившихся на проведение биопсии печени в начале

исследования (n=49) был проведен опрос относительно причины отказа (n=32)/согласия (n=17) на проведение повторной биопсии печени. Распределение ответов представлено на рисунке 53.

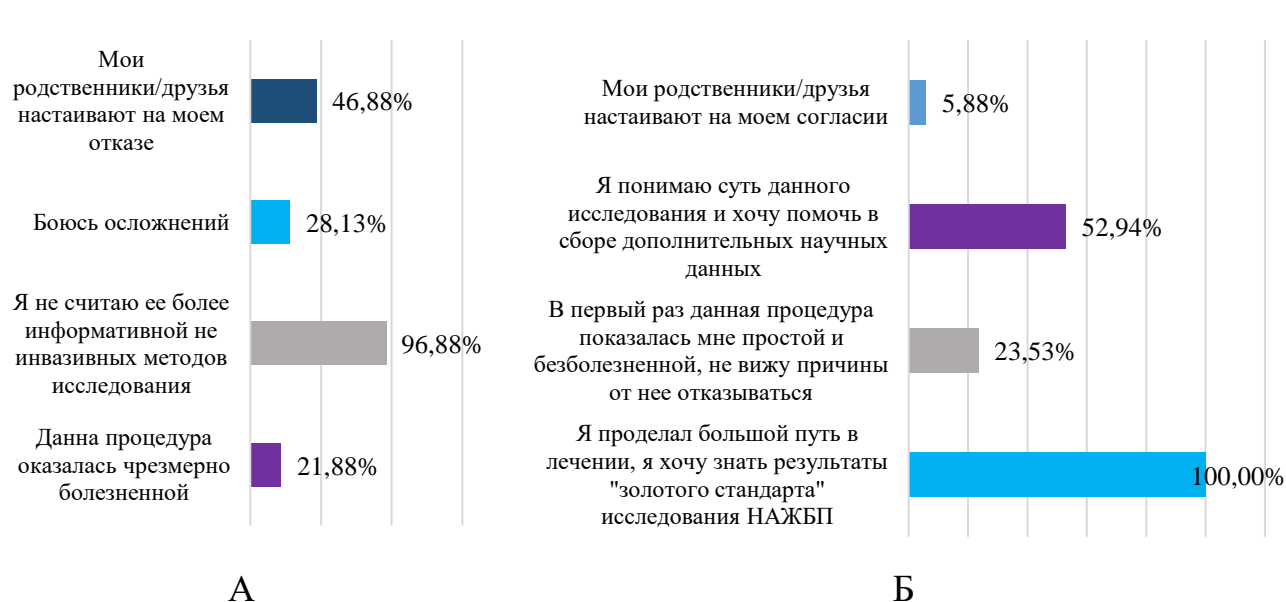


Рисунок 53. Причины А - отказа (n=32), Б – согласия пациентов на проведение повторной биопсии печени в финале исследования (n=17).

Как видно на графиках, среди всех пациентов отмечается низкий уровень согласия на проведение биопсии печени, даже среди активных пациентов, стабильно показывавших высокий уровень комплаентности к проводимой немедикаментозной терапии на протяжении всего исследования (данные по соответствию уровня комплаентности персонализированному немедикаментозному лечению НАЖБП представлены в результатах собственных исследований) [27].

Распределение результатов биопсии печени пациентов, давших согласие на проведение повторной биопсии по степени выраженности стеатоза (S0-S3), активности воспалительного процесса (A0-A4) и фиброза (F0-F3) представлены в таблице 21.

Таблица 21. Динамика изменения выраженности стеатоза печени по данным гистологического исследования биоптатов печени по шкале SAF у пациентов основных исследуемых групп 1-3.

	Доля пациентов (%), согласившихся на проведение биопсии печени в начале исследования (n=49)	Доля пациентов (%), согласившихся на проведение биопсии печени в начале исследования (n=17)*	Доля пациентов (%), согласившихся на проведение биопсии печени в финале исследования (n=17)
Выраженность стеатоза печени			
S0	2,04	0	5,88
S1	32,65	29,41	58,82
S2	38,78	41,18	17,65
S3	26,53	29,41	17,65
Активность воспалительного процесса в печени			
A0	32,65	23,53	52,94
A1	14,29	17,65	23,53
A2	24,49	29,41	17,65
A3	16,33	23,53	5,88
A4	12,24	5,88	0
Выраженность ФП			
F0	38,78	35,29	64,71
F1	20,41	23,53	5,88
F2	14,29	23,53	11,76
F3	14,29	11,76	11,76

*те же пациенты, согласившиеся на проведение повторной биопсии печени в финале исследования.

Таким образом, в исходе исследования у всех пациентов, завершивших полный курс немедикаментозного лечения, отмечается снижение всех показателей в сторону улучшения состояния печени (снизился уровень стеатоза, активности воспалительного процесса и ФП). Преимущественно, более выраженное снижение показателей стеатоза печени наблюдалось в исследуемой группе 1 (пациенты с НАС) и в группе 2 (пациенты с НАСГ и клинически незначимым ФП F0-F1); снижение показателей активности воспалительного процесса наблюдалось в исследуемой группе 2, а также в группе 3 (пациенты с НАСГ с клинически значимым ФП (F2-F3); снижение показателей фиброза - в исследуемой группе 2. Пациентов исследуемой группы 4 среди лиц, согласившихся на проведение повторной биопсии печени не оказалось. Показатели УЗ стеатометрии печени с определением КЗ УЗ волны (дБ/см),

комбинированной эластографии с определением стеатоза печени (дБ/см/МГц) через 36 месяцев и гистологического исследования биоптатов печени по шкале SAF у пациентов (n=17), согласившихся на повторное проведение биопсии печени представлены на рисунке 54.

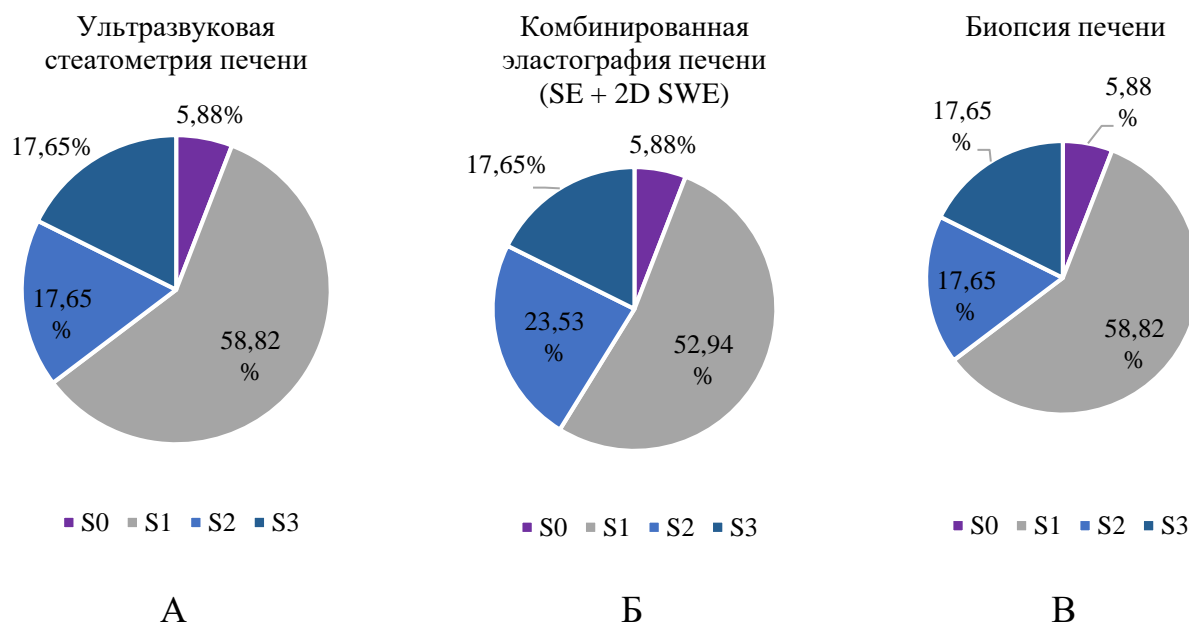


Рисунок 54. Соотношение показателей А – ультразвуковой стеатометрии печени с определением коэффициента затухания ультразвуковой волны (дБ/см), Б – комбинированной эластографии с определением стеатоза печени (дБ/см/МГц) и В – гистологического исследования биоптатов печени по шкале SAF у пациентов (n=17), согласившихся на повторное проведение биопсии через 36 месяцев после начала исследования.

Так, выявлено совпадение данных УЗ стеатометрии печени с данными комбинированной эластографии с определением стеатоза печени при степенях стеатоза печени S0, а также S3, в промежуточных интервалах S1-S2 наблюдалось расхождение данных на 1 пациента в каждой из групп. В данной группе пациентов наблюдалось полное соответствие данных, полученных с использованием ультразвуковой стеатометрии печени с данными, полученными при гистологическом исследовании биоптатов [17, 22].

Распределение пациентов (n=17) по показателям ИМЖ и объема висцерального жира (см³) по данным ДРА в режиме «Все тело» представлено на рисунке 55.

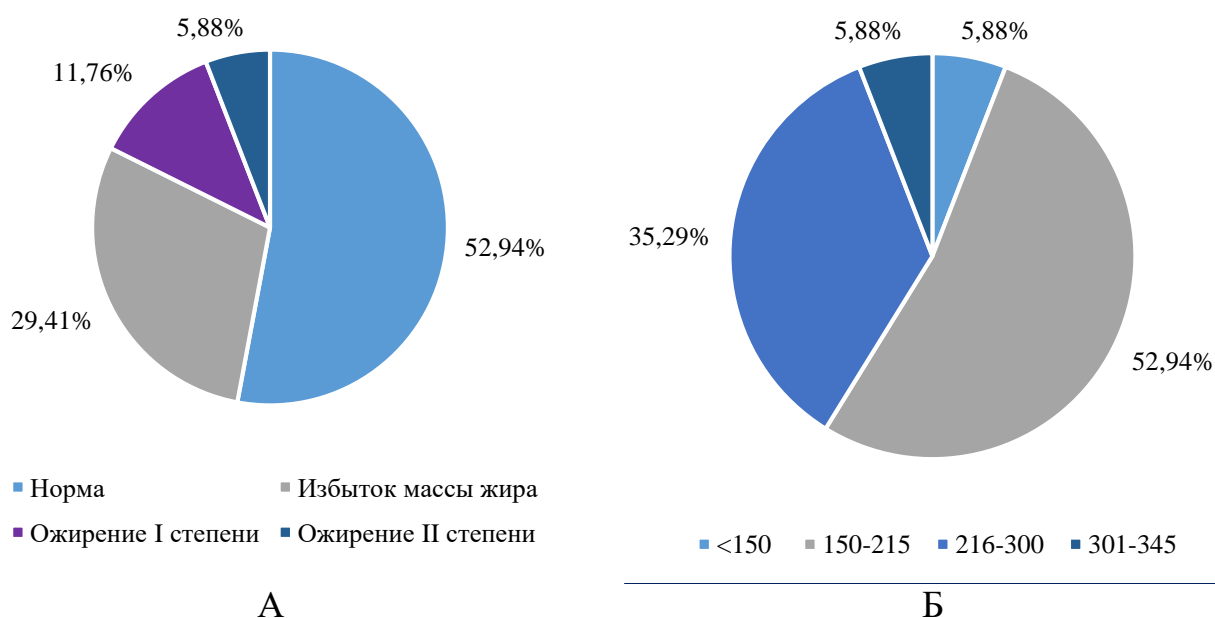


Рисунок 55. Распределение пациентов (n=17) А – по показателю ИМЖ, Б – по показателю объема висцерального жира (см³) по данным ДРА в режиме «Все тело».

С с учетом близкого соответствия данных (полученных у пациентов с высоким уровнем комплаентности к немедикаментозному лечению и согласившихся на проведение повторной биопсии печени) с использованием УЗ стеатометрии печени, ДРА в режиме «Все тело» и гистологического исследования биоптатов печени по шкале SAF, возможно рассмотрение оптимизации комплекса клиничко-лабораторно-инструментальных процедур, используемого нами на начальном этапе и в течение первого года наблюдения. Предлагаемая оптимизация представлена на рисунках 56, 57.

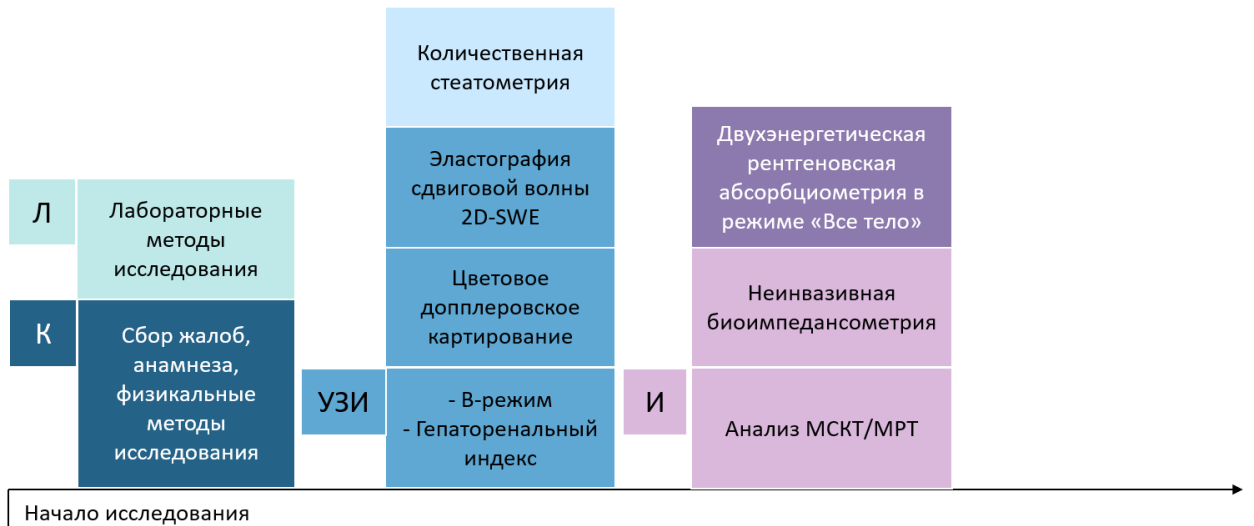


Рисунок 56. Сокращенный комплекс клинико-лабораторно-инструментальных процедур №2, предлагаемый для обследования пациентов исследуемой группы в течение второго года наблюдения (возможна отмена проведения биопсии печени у пациентов с высоким уровнем комплаентности к немедикаментозному лечению НАЖБП со 2 года терапии).

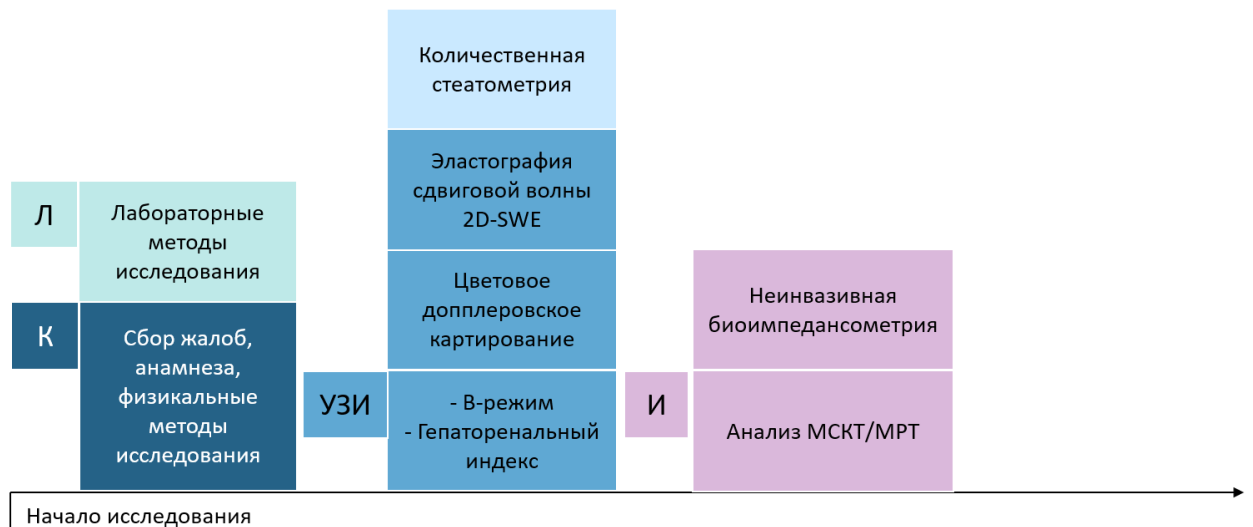


Рисунок 57. Сокращенный комплекс клинико-лабораторно-инструментальных процедур №3, предлагаемый для обследования пациентов исследуемой группы в течение третьего года наблюдения (возможна отмена проведения биопсии печени и ДРА в режиме «Все тело» у пациентов с высоким уровнем комплаентности к немедикаментозному лечению НАЖБП с 3 года терапии).

3.3. Ультразвуковая стеатометрия в алгоритме мультипараметрического ультразвукового исследования и в сравнении с морфологической оценкой биоптатов печени

В рамках настоящего исследования УЗ стеатометрия была проведена 157 пациентам (100%): с использованием метода количественной УЗ стеатометрии на всех этапах мониторинга (при поступлении, через 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36 месяцев или в рамках указанных интервалов до момента прекращения пациентом участия в исследовании) с выражением полученных показателей КЗ УЗ волны в дБ/см.

Комбинированная эластография печени с оценкой КЗ УЗ волны, была выполнена всем пациентам (n=157) в ходе исследования (на промежуточном и/или финальном этапе) на визитах в промежутке 30-36 мес. (с выражением показателей в дБ/см/МГц). Также на этом этапе с использованием данного метода было выполнено определение уровня воспалительной активности и ФП. В таблице 21 обозначены полученные данные у пациентов основной исследуемой и контрольной группы 1 по результатам УЗ количественной стеатометрии печени (с выражением показателей в дБ/см) в динамике (1 день, 12, 24, 36 месяцев), которые показали, что значения достоверно менялись внутри основной группы на этапах наблюдения ($p < 0,05$) т.е. полученные изменения были статистически значимыми. Количество пациентов S1.: 1 гр. (n=13), 2 гр. (n=18), 3 гр. (n=13), 4 гр. (n=19), контрольная группа №1 (n=102); S2.: 1 гр. (n=7), 2 гр. (n=16), 3 гр. (n=10), 4 гр. (n=13), контрольная группа №1 (n=102); S3.: 1 гр. (n=27), 2 гр. (n=11), 3 гр. (n=9), 4 гр. (n=1), контрольная группа №1 (n=102).

Таблица 21. Результаты ультразвуковой стеатометрии печени у пациентов основных групп 1-4 со стеатозом печени 1 степени (S1), 2 степени (S2), 3 степени (S3) и контрольной группы №1 в динамике (1 день, 12, 24, 36 месяцев).

Нозологическая форма	Количественная УЗ стеатометрия печени (дБ/см)			
	День 1 (M±SD)	12 мес. (M±SD)	24 мес. (M±SD)	36 мес. (M±SD)
	Стеатоз печени S1/S2/S3			
1 группа - пациенты с НАС	2,23±0,008/	2,22±0,008/	2,20±0,009/	2,19±0,009/
	2,64±0,075/	2,48±0,068/	2,35±0,071/	2,28±0,068/
	3,32±0,051	3,11±0,054	2,88±0,050	2,29±0,062
2 группа - пациенты с НАСГ с клинически незначимым ФП (F0-F1)	2,28±0,006/	2,26±0,007/	2,21±0,006/	2,20±0,007/
	2,58±0,051/	2,49±0,054/	2,37±0,051/	2,29±0,063/
	3,10±0,054	2,94±0,053	2,49±0,052	2,31±0,054
3 группа - пациенты с НАСГ с клинически значимым ФП (F2-F3)	2,27±0,007/	2,25±0,007/	2,23±0,006/	2,18±0,006/
	2,55±0,053/	2,51±0,053/	2,49±0,052/	2,30±0,054/
	2,92±0,054	2,87±0,053	2,71±0,052	2,52±0,054
4 группа - пациенты с ОСП	2,24±0,007/	2,23±0,006/	2,23±0,007/	2,22±0,006/
	2,58±0,058/	2,50±0,062/	2,44±0,059/	2,33±0,058/
	3,12	3,09	2,9	2,2
Контрольная группа №1 (n=102)	2,17±0,009/	2,16±0,008/	2,17±0,009/	2,17±0,008/
	2,17±0,009/	2,16±0,008/	2,17±0,009/	2,17±0,008/
	2,17±0,009	2,16±0,008	2,17±0,009	2,17±0,008

Наиболее выраженная жировая инфильтрация печени была выявлена у всех групп пациентов в начале исследования. Ни у одного пациента с высоким уровнем комплаентности показатели КЗ УЗ волны в тканях (дБ/см) в ходе немедикаментозного лечения не повысились. У пациентов 1 группы с НАС печени и у пациентов с НАСГ 2 и 3 групп уровень КЗ УЗ волны на начальных этапах (до 6 мес.) исследования всегда был выше, чем показатели контрольной группы; его массовое снижение (более чем у 50% пациентов) отмечалось, преимущественно, после 12 месяцев немедикаментозного лечения в случае соблюдения пациентами

рекомендаций врача. У всех пациентов с низким уровнем комплаентности отмечалось незначительное снижение, сохранение на начальном уровне и/или повышение показателя КЗ УЗ волны в тканях (дБ/см) на всех этапах исследования до момента выбывания данных пациентов из исследования. У пациентов 4 группы отмечались сложности с определением КЗ УЗ волны в тканях (дБ/см) в связи с тем, что ОСП у разных пациентов имел разный размер и площадь, в том числе площадь меньшую минимально возможной площади настраиваемой зоны интереса, что могло отразиться на полученных результатах в сторону их занижения. Соответствие и соотношение показателей, полученных с использованием УЗИ печени в В-режиме и УЗ количественной стеатометрии печени (с выражением показателей в дБ/см), а также полученных с использованием УЗИ печени с определением ГРИ и УЗ количественной стеатометрии печени у пациентов основных исследуемых групп 1-3 отражено на рисунке 58.

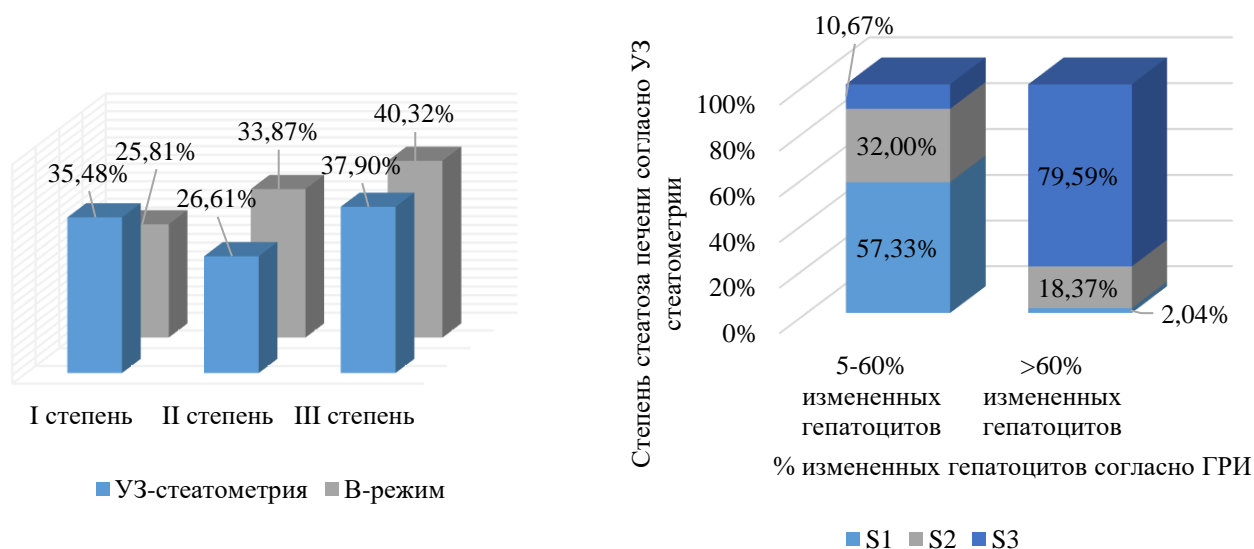


Рисунок 58. Соотношение показателей, полученных при А – ультразвуковой стеатометрии печени и ультразвуковом исследовании печени в В-режиме, Б – ультразвуковой стеатометрии печени и ультразвуковом исследовании печени с определением гепаторенального индекса у пациентов основных исследуемых групп 1-3.

Так, стандартное серошкальное УЗИ печени является достаточно информативным качественным методом, но зависит от опыта оператора и технических возможностей оборудования. В совокупности с отсутствием количественной оценки состояния паренхимы печени это не позволяет использовать данный метод у пациентов с НАЖБП без дополнения другими методами. Определяя ГРИ возможно разделение пациентов на группы с минимально и максимально выраженным стеатозом печени, однако определение промежуточных показателей в подавляющем большинстве случаев – не точно.

Результаты распределения средних показателей количественной ультразвуковой стеатометрии у пациентов основных исследуемых групп 1-4 в течение всего хода исследования 1 день – 36 месяцев с высоким, средним, низким уровнями комплаентности представлены на рисунке 59.

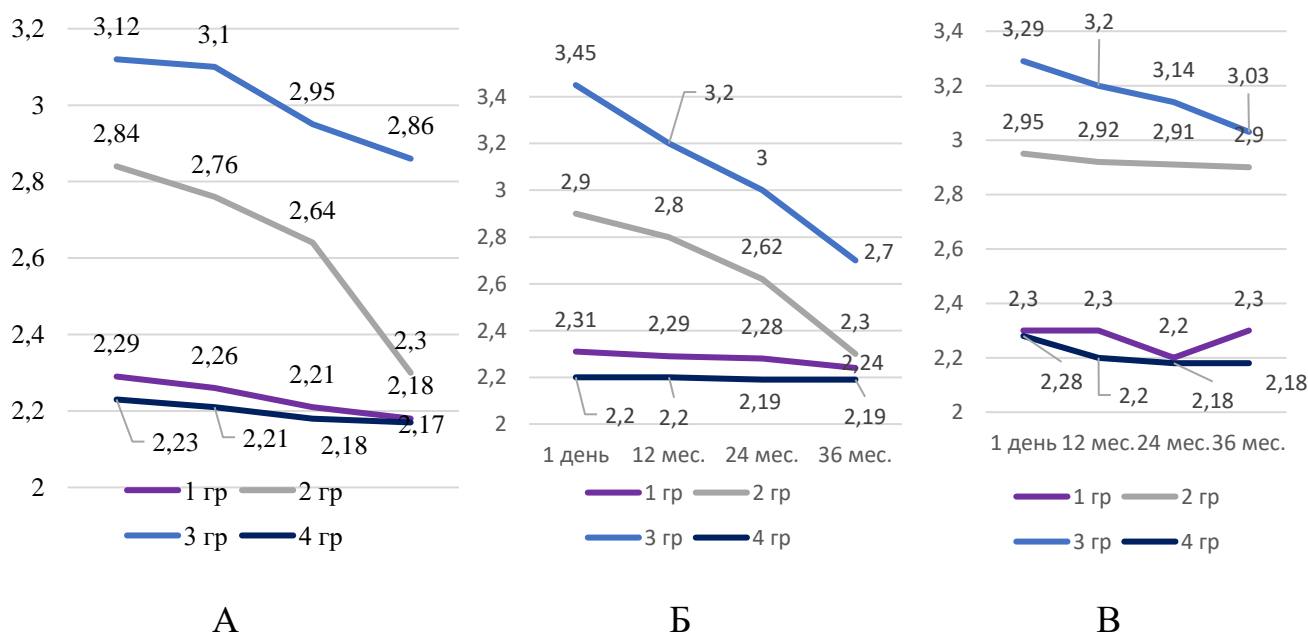


Рисунок 59. Распределения средних показателей количественной ультразвуковой стеатометрии у пациентов основных исследуемых групп 1-4 в течение всего хода исследования 1 день – 36 месяцев А – с высоким, Б – со средним, В – с низким уровнем комплаентности.

Нами было отмечено наличие статистически значимой взаимосвязи между степенью выраженности жировой инфильтрации печени и уровнем комплаентности пациента (приверженности к немедикаментозной терапии) [27].

Соответствие и соотношение показателей, полученных с использованием комбинированной эластографии печени с оценкой уровня КЗ УЗ волны (с выражением показателей в дБ/см/МГц) и УЗ количественной стеатометрии печени (с выражением показателей в дБ/см) у пациентов основных исследуемых групп 1-4 отражено на рисунке 60.

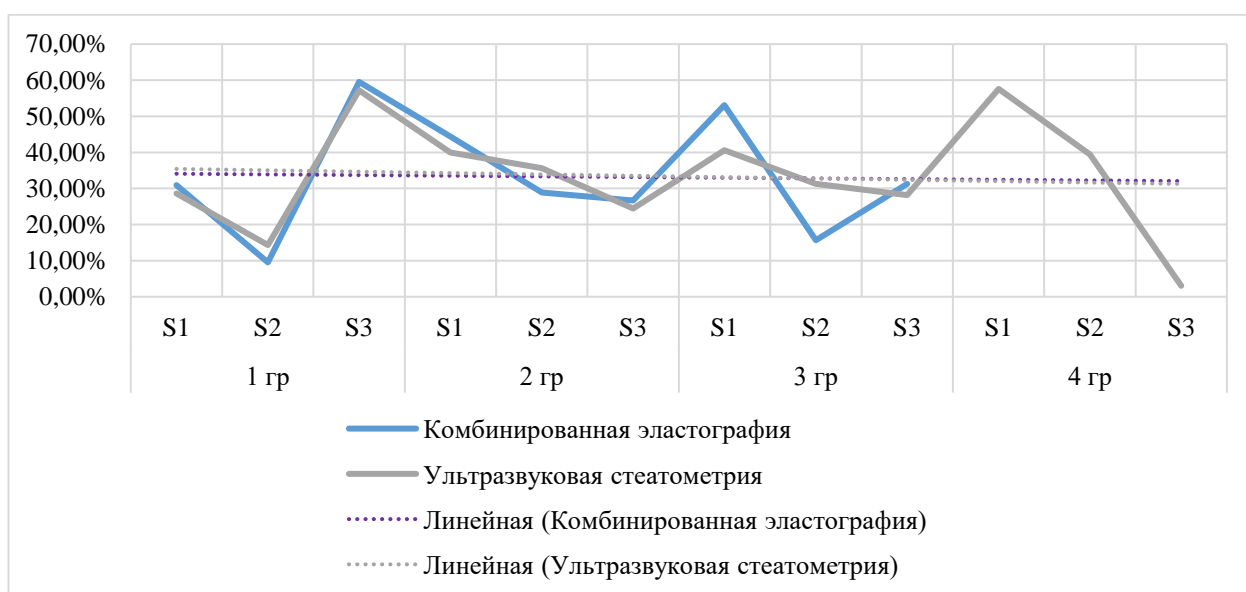


Рисунок 60. Соотношение показателей, полученных при ультразвуковой стеатометрии печени и комбинированной эластографии печени у пациентов основных исследуемых групп 1-4.

Общая тенденция динамики показателей УЗ стеатометрии и комбинированной эластографии с определением стеатоза печени сохраняется во всех исследуемых группах, однако, более выраженная разница между ними наблюдается в группе пациентов с наличием НАСГ и клинически значимого ФП [17].

Соответствие и соотношение показателей, полученных с использованием нБИМ и УЗколичественной стеатометрии печени (с выражением показателей в дБ/см) у пациентов основных исследуемых групп 1-4 отражено на рисунке 61.

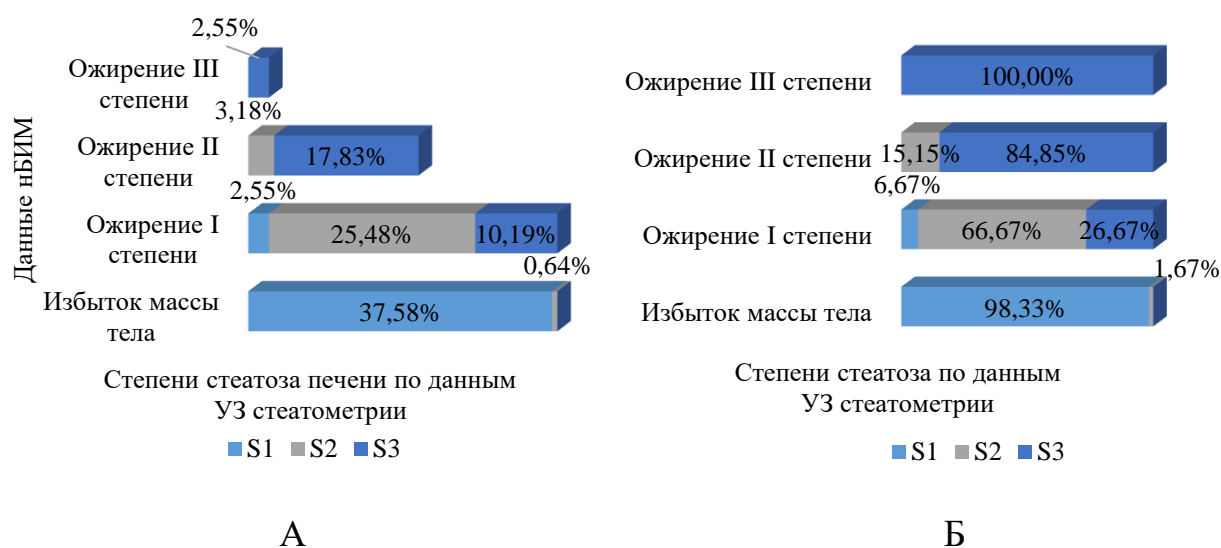


Рисунок 61. Соотношение показателей, полученных при ультразвуковой стеатометрии печени и неинвазивной биоимпедансометрии у пациентов основных исследуемых групп 1-4. (А – распределение пациентов по данным нБИМ с учетом общего количества пациентов n=157; Б – распределение пациентов по степеням стеатоза печени внутри каждой группы по данным нБИМ);

Соответствие и соотношение показателей, полученных с использованием двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело» и ультразвуковой количественной стеатометрии печени (с выражением показателей в дБ/см) у пациентов основных исследуемых групп 1-4 отражено на рисунке 62.

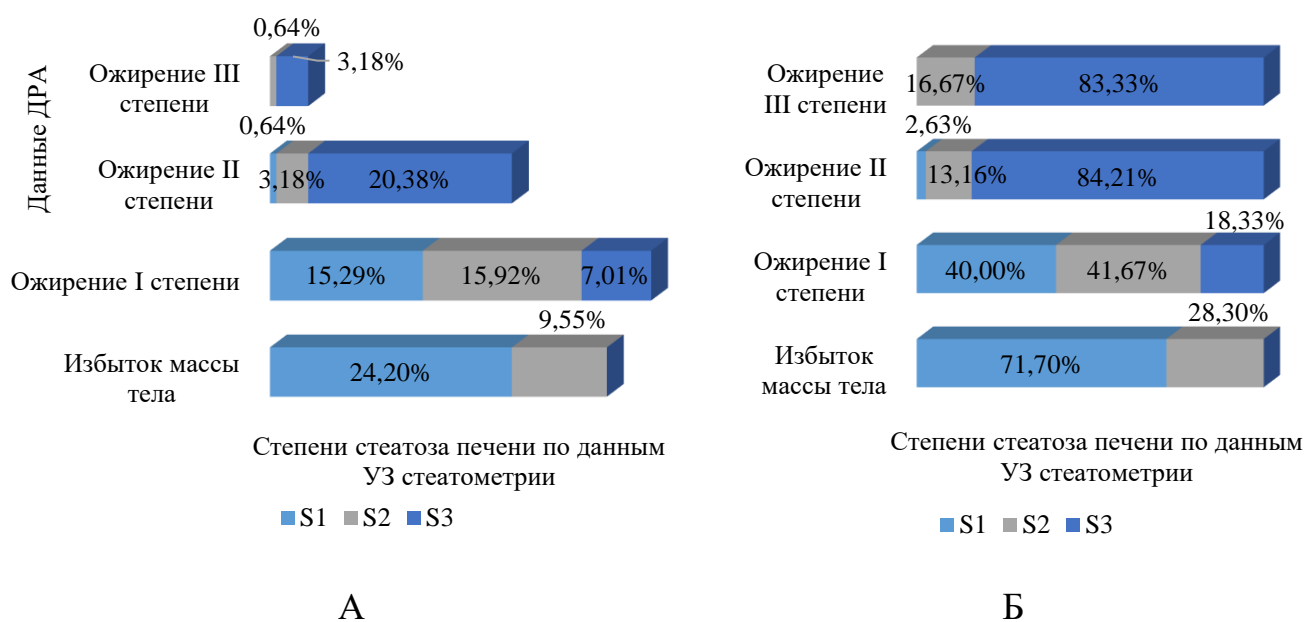


Рисунок 62. Соотношение показателей, полученных при ультразвуковой стеатометрии печени и двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело» у пациентов основных исследуемых групп 1-4. (А – распределение пациентов по данным ДРА с учетом общего количества пациентов n=157; Б – распределение пациентов по степеням стеатоза печени внутри каждой группы по данным ДРА);

С учетом данных ДРА в режиме «Все тело» имеется более полная картина распределения пациентов по степеням стеатоза печени в виду наличия большего количества показателей абдоминального ожирения, нежели чем при нБИМ.

В таблице 22 отражены изменения степени жировой инфильтрации печени согласно данным количественной ультразвуковой стеатометрии (дБ/см) в соответствии с уровнем комплаентности пациентов к немедикаментозному лечению. Количество пациентов с высоким уровнем комплаентности: 1 гр. (n=17), 2 гр. (n=22), 3 гр. (n=9), 4 гр. (n=3); со средним уровнем комплаентности: 1 гр. (n=20), 2 гр. (n=18), 3 гр. (n=20), 4 гр. (n=21); с низким уровнем комплаентности: 1 гр. (n=10...6), 2 гр. (n=5...1), 3 гр. (n=3...1), 4 гр. (n=9...4).

Таблица 22. Изменения степени стеатоза печени согласно данным количественной УЗ стеатометрии (дБ/см) у пациентов с высоким, средним и низким уровнями комплаентности в течение всего периода исследования (день 1 – 12, 24, 36 мес.).

Нозологическая форма	Количественная УЗ стеатометрия печени (дБ/см)			
	День 1 (M±SD)	12 мес. (M±SD)	24 мес. (M±SD)	36 мес. (M±SD)
	Высокая/средняя/низкая комплаентность			
1 группа - пациенты с НАС	2,99±0,076	2,43±0,076	2,32±0,062	2,19±0,074
	3,04±0,072	2,65±0,071	2,54±0,062	2,29±0,074
	2,98±0,068	2,89±0,070	2,91±0,062	2,86±0,073
2 группа - пациенты с НАСГ с клинически незначимым ФП (F0-F1)	2,28±0,068	2,22±0,072	2,21±0,064	2,20±0,07
	2,29±0,076	2,27±0,077	2,26±0,078	2,22±0,074
	2,33±0,165	2,31±0,178	2,32±0,106	2,30
3 группа - пациенты с НАСГ с клинически значимым ФП (F2-F3)	2,29±0,116	2,22±0,118	2,21±0,116	2,19±0,116
	2,29±0,076	2,28±0,075	2,26±0,078	2,24±0,076
	2,33±0,264	2,32±0,264	2,32	2,31
4 группа - пациенты с ОСП	2,29±0,264	2,28±0,263	2,28±0,264	2,27±0,262
	2,29±0,076	2,28±0,082	2,28±0,077	2,27±0,074
	2,30±0,084	2,30±0,084	2,31±0,108	2,30±0,164

На этапах исследования 0-12 мес. в группе пациентов с низкой комплаентностью выбыло 4 пациента по собственному желанию в связи с низким уровнем комплаентности, 2 пациента по решению врача (1 пациент из 1 группы, 1 пациент из 2 группы, по 2 пациента из 3 и 4 групп), 13-24 мес. выбыло 2 пациента по собственному желанию в связи с низким уровнем комплаентности, 6 – по решению врача (2 пациента из 1 группы, по 3 пациента из 2 и 4 групп), 25-35 мес. – выбыл 1 пациент из 1 группы по решению врача в связи с низким уровнем комплаентности.

Соответствие и соотношение показателей, полученных с использованием лабораторной оценки уровня печеночных трансаминаз и комбинированной эластографии печени с оценкой активности воспалительного процесса на этапе 0-

36 мес. у пациентов основных исследуемых групп 1-4 с высоким и средним уровнями комплаентности отражено на рисунке 63.

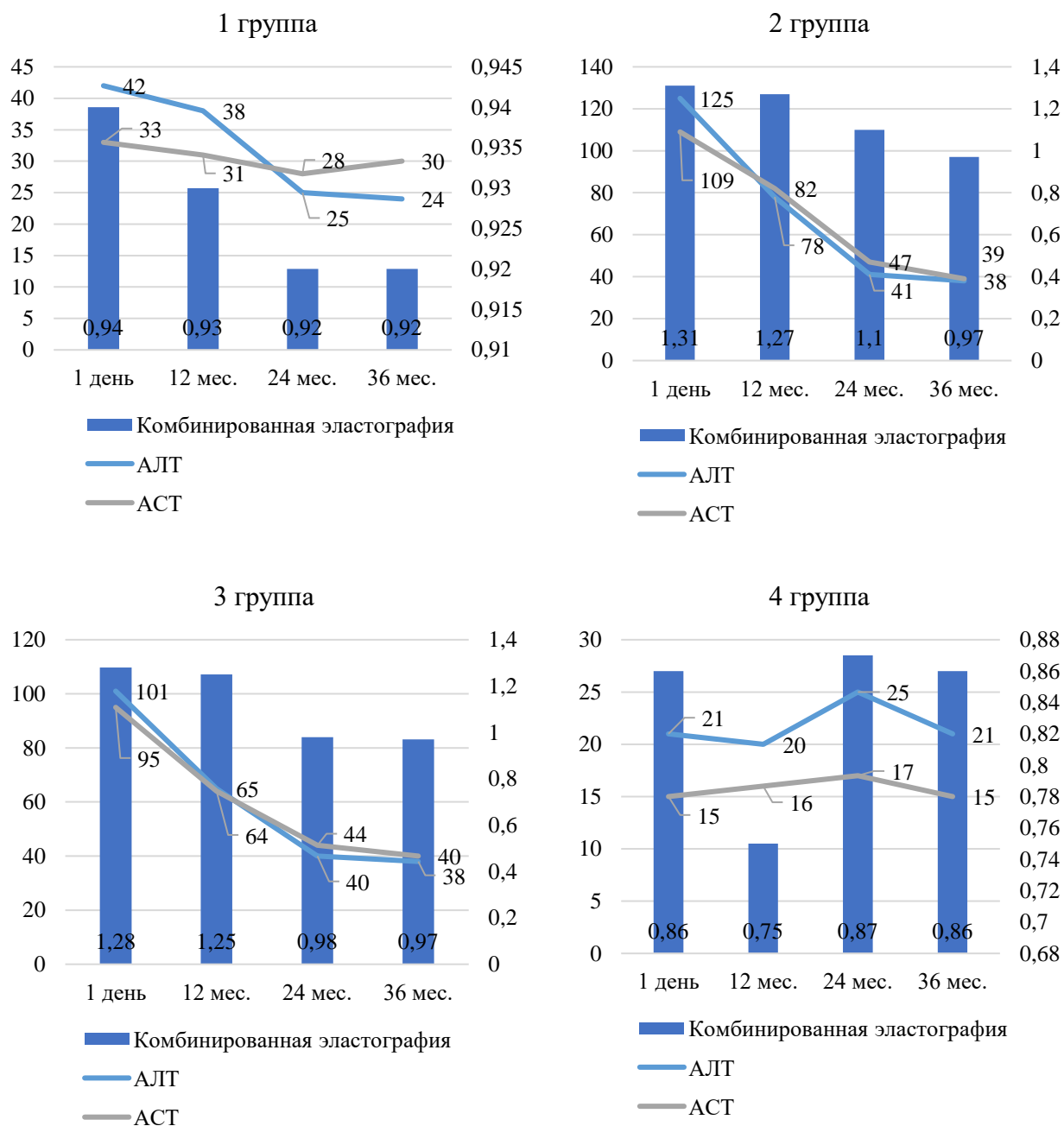


Рисунок 63. Соотношение показателей, полученных при лабораторной оценке уровня печеночных трансаминаз и комбинированной эластографии печени с оценкой коэффициента затухания ультразвуковой волны на этапе 0-36 мес. у пациентов основных исследуемых групп 1-4.

Количественные показатели воспалительной активности в ткани печени, полученные с использованием комбинированной эластографии показали высокую корреляцию с показателями печеночных трансаминаз ($r=0,93$).

Соответствие и соотношение показателей, полученных с использованием ЭСВ и комбинированной эластографии печени с оценкой уровня ФП на этапе 0-36 мес. у пациентов основных исследуемых групп 2-3 с высоким и средним уровнями комплаентности отражено на рисунке 64.

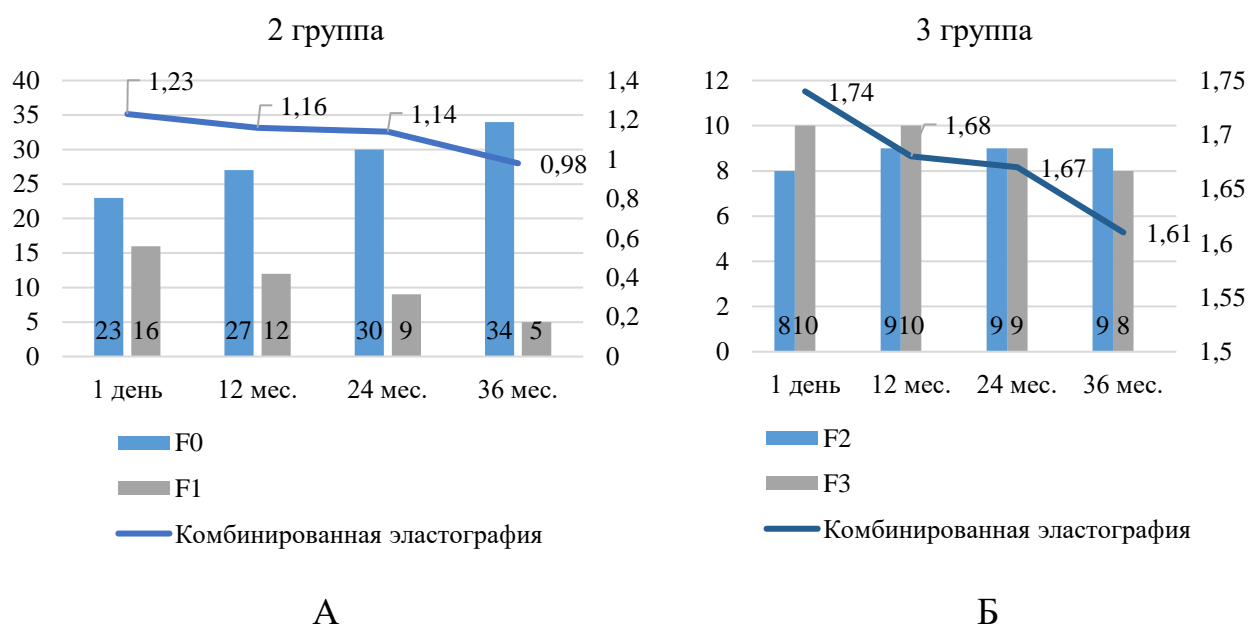


Рисунок 64. Соотношение показателей, полученных при эластографии сдвиговой волны и комбинированной эластографии печени с оценкой уровня фиброза печени на этапе 0-36 мес. (А – у пациентов основной исследуемой группы 2; Б – у пациентов основной исследуемой группы 3).

Таким образом, использование комбинированной эластографии, сочетающей в себе возможности количественного определения стеатоза печени, активности воспалительного процесса, ФП является высокочувствительным и высокоспецифичным методом исследования и может использоваться в многопрофильном стационаре для комплексной диагностики изменений у пациентов с НАЖБП.

49 пациентам (32,67%) была выполнена пункционная трепан-биопсия печени под УЗ контролем: 16 пациентам с НАС, 33 пациентам с НАСГ, 6 пациентам с ФП. При гистологическом исследовании были обнаружены следующие признаки:

1. У пациентов с НАС наблюдались крупнокапельная (реже мелкокапельная жировая) дистрофия гепатоцитов, а также баллонная дистрофия. Фиброзные изменения не обнаружены.

2. Для НАСГ была характерна инфильтрация печеночной дольки нейтрофилами и клетками лимфоцитарного ряда, участки мостовидных некрозов, лимфогистиоцитарная инфильтрация, склероз портальных трактов, встречалась также очаговая крупно- и мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Также встречались повреждения мелких желчных протоков, фиброзные изменения.

Выявленные изменения в печени с последующей оценкой по шкале SAF представлены в таблице 23.

Таблица 23. Результаты оценки гистологических микропрепаратов печени по шкале SAF (n=49).

Стеатоз		Активность		Фиброз	
S0	2,00%	A0	33,00%	F0	39,00%
S1	33,00%	A1	14,00%	F1	21,00%
S2	39,00%	A2	25,00%	F2	14,00%
S3	26,00%	A3	16,00%	F3	14,00%
		A4	12,00%		

Проверка гипотезы по соответствию полученных данных разработанным критериям диагностики осуществлялась на основе построения ROC - кривой и расчетом площади под кривой – AUROC для подтверждения прогностической и диагностической значимости тестируемого метода. На рисунке 65 отображен анализ ROC – кривых для УЗ количественной стеатометрии.

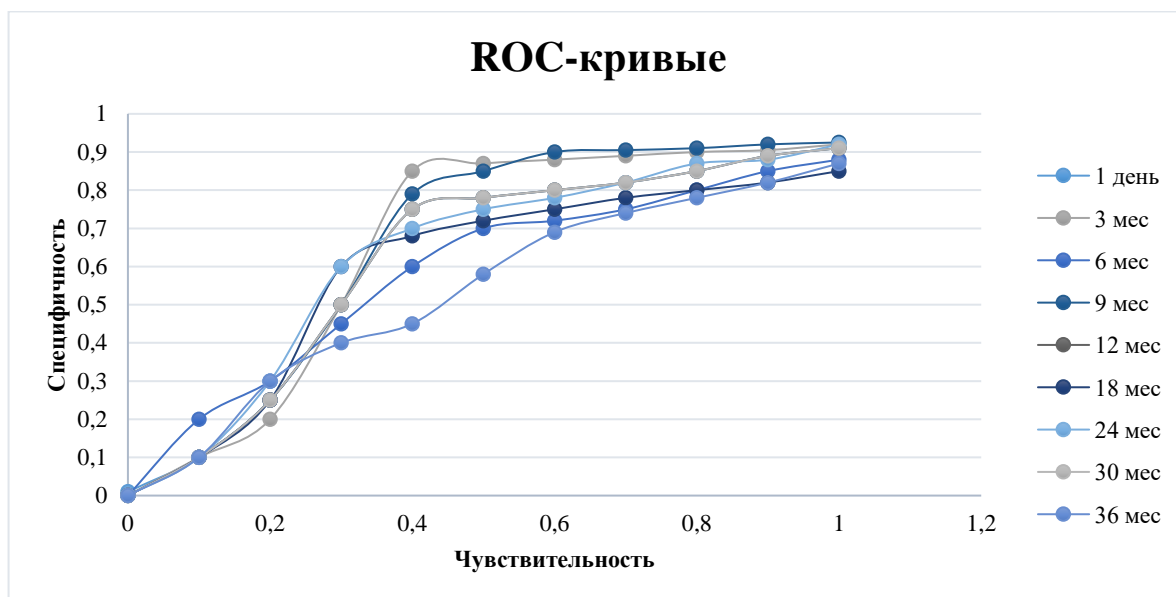
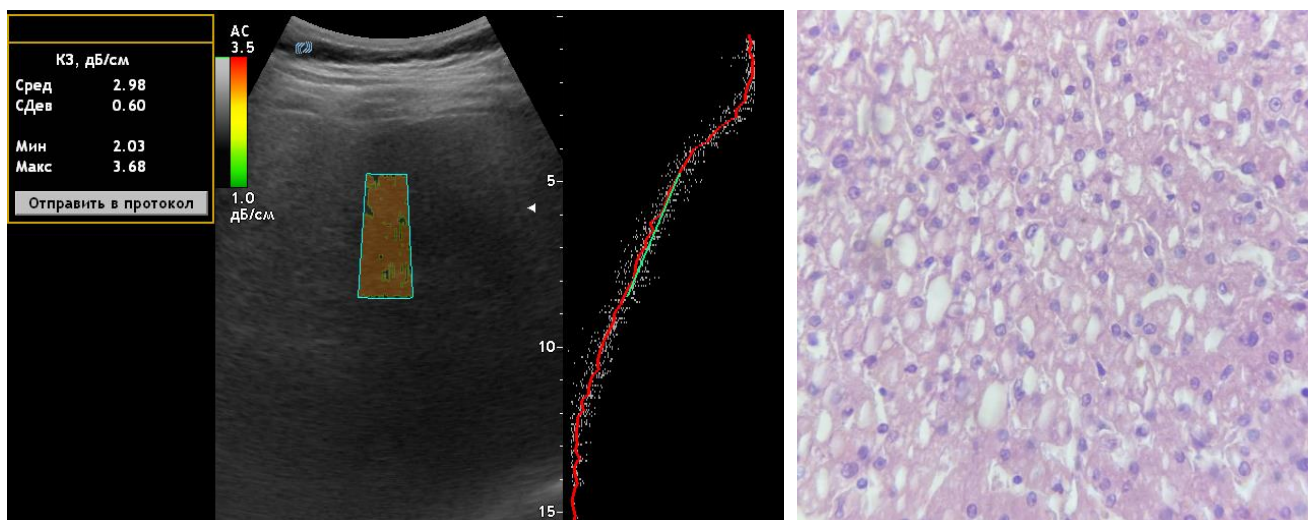


Рисунок 65. Оценка ROC – кривых при количественной ультразвуковой стеатометрии у пациентов основных исследуемых групп 1-4 в период 0-36 мес.

Показатели УЗ стеатометрии и результаты гистологического исследования микропрепаратов печени с оценкой по шкале SAF в основных исследуемых группах 1-4 представлены на рисунках 66-69.

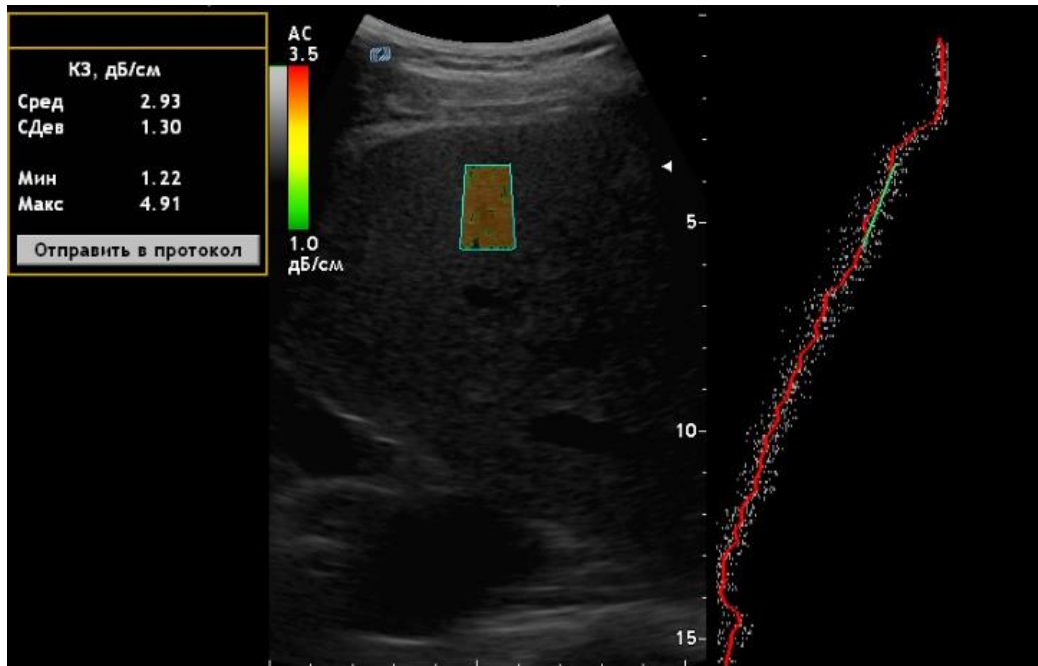


А

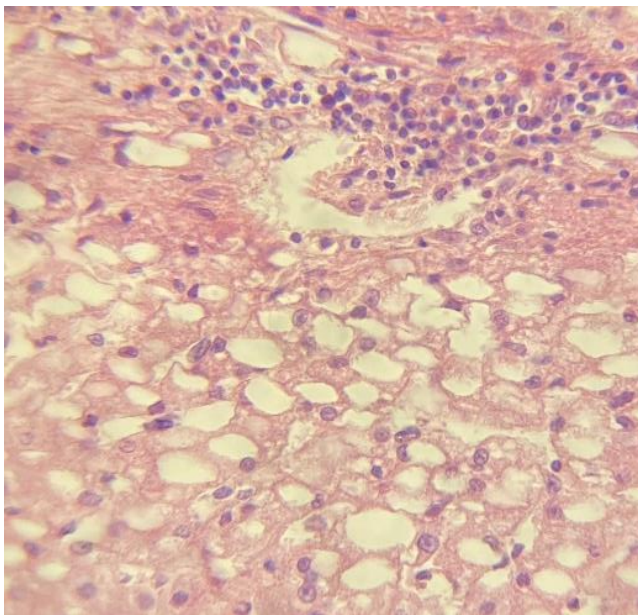
Б

Рисунок 66. Пациент А., 48 лет. 1 группа – неалкогольный стеатоз. А – УЗ-стеатометрия, Б – гистологический микропрепарат печени (окраска г-э., ув.: х40) - структура печени сохранена, гепатоциты крупные, содержат в цитоплазме оптически пустые вакуоли, ядро оттеснено к периферии. По периферии

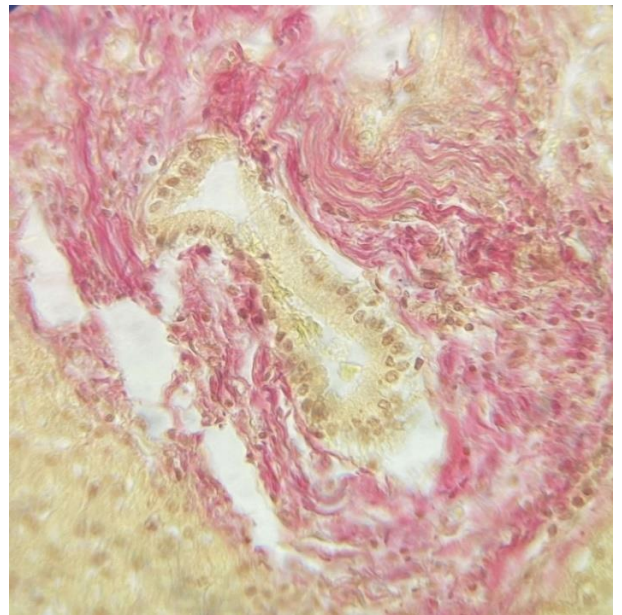
печеночных долек определяются крупные жировые вакуоли (крупнокапельный стеатоз). Портальные тракты не расширены.



А



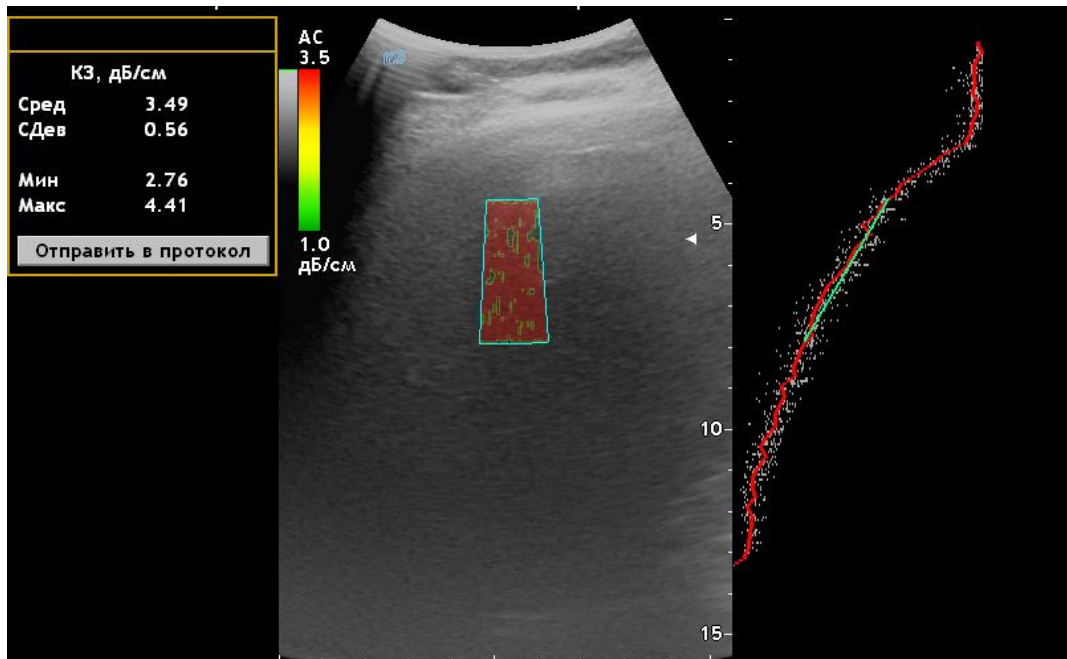
Б



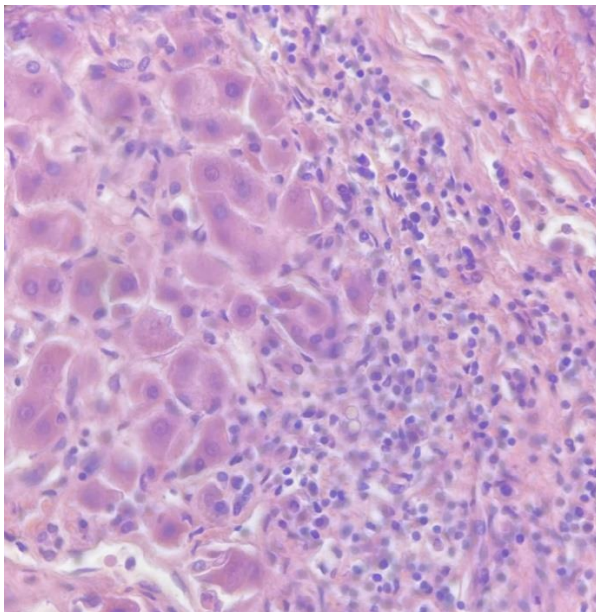
В

Рисунок 67. Пациент М., 39 лет. 2 группа – неалкогольный стеатогепатит с уровнем фиброза F0-F1. А – УЗ-стеатометрия, Б – гистологический микропрепарат печени (окраска г-э., ув.: x40) - структура печени сохранена, гепатоциты в состоянии баллонной и гидропической дистрофии. Портальные

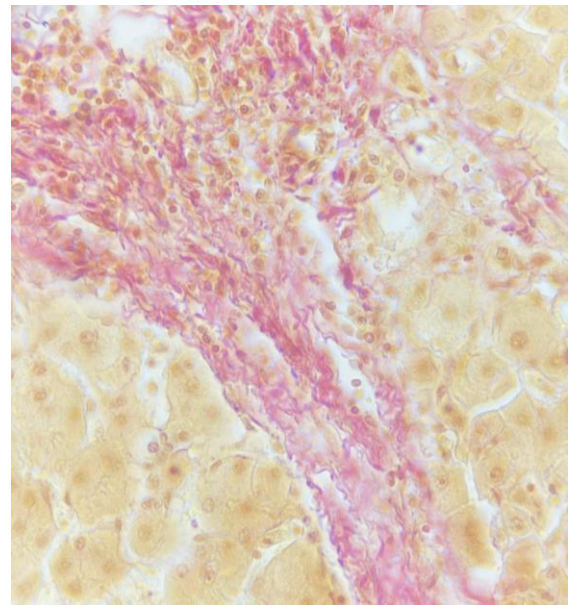
тракты утолщены, склерозированы, инфильтрированы лимфоцитами, гистиоцитами, плазмоцитами с примесью сегментоядерных лейкоцитов. В – гистологический микропрепарат печени (окраска по Ван Гизон, ув.: x40) - зрелая соединительная ткань окрашивается в ярко-красный цвет, протоковая структура заключена в фиброзный тяж.



А



Б



В

Рисунок 68. Пациент Л., 52 года. 3 группа – неалкогольный стеатогепатит с уровнем фиброза F2-F3. А – УЗ-стеатометрия, Б – гистологический микропрепарат печени (окраска г-э., ув.: х40) - Структура печени нарушена. Гепатоциты преимущественно крупных размеров, подверженные белковой (гидропической) и жировой дистрофии. Встречаются двухъядерные, а также многоядерные гепатоциты. Участки паренхимы разделены широкими полями соединительной ткани. В соединительнотканых полях массивная инфильтрация лимфоцитами, плазмочитами, макрофагами, В – гистологический микропрепарат печени (окраска по Ван Гизон, ув.: х40) - участки паренхимы разделены широкими полями соединительной ткани.

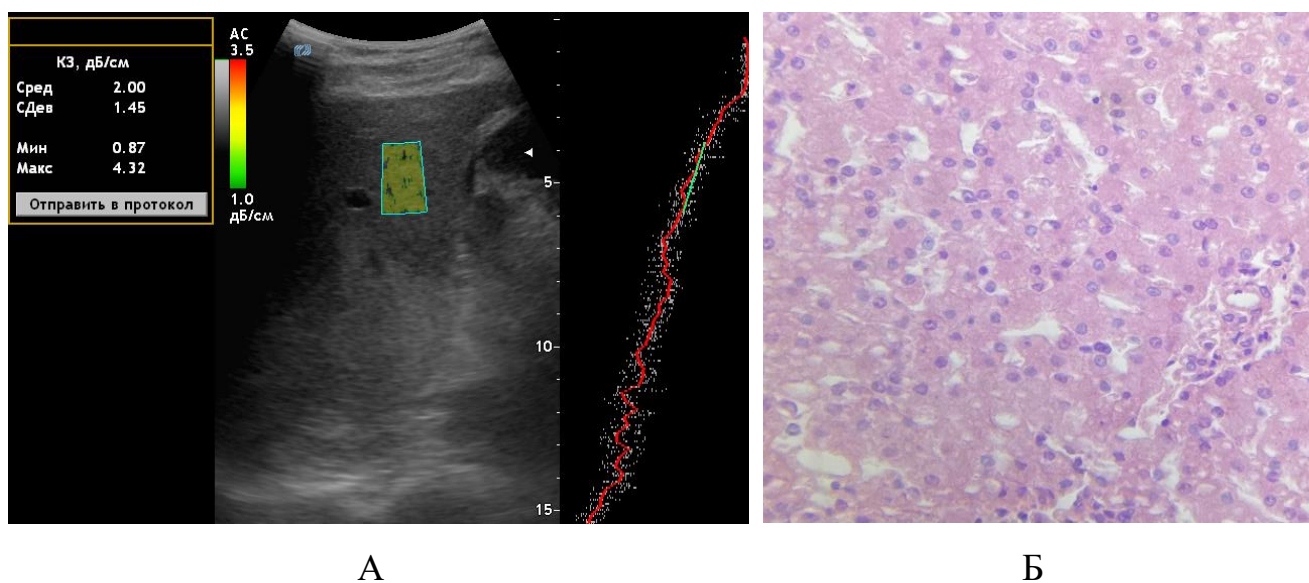


Рисунок 69. Пациентка И., 29 лет. 4 группа – ОСП. А – УЗ-стеатометрия, Б – гистологический микропрепарат печени (окраска г-э., ув.: х40) – структура печени сохранена, все локально измененные гепатоциты содержат в цитоплазме оптически пустые вакуоли, ядро отеснено к периферии, мелкокапельный стеатоз.

У части пациентов с высоким уровнем комплаентности по данным опроса в День 1 (n=5, из них 2 мужчин, 3 женщины), было принято решение о замене референтного метода биопсии печени на этапе 36 мес. исследования - ДРА в режиме «Все тело» с количественной оценкой массы, площади и объема

подкожного жира. У данных пациентов комплексный набор показателей лабораторных анализов крови, нБИМ, УЗ стеатометрии, ДРА, биопсии в начале исследования четко соответствовал «типичной» картине заболевания в каждой из основной исследуемой групп, что позволило предположить возможность замены второй (контрольной) биопсии неинвазивными методами диагностики. На этапе 36 месяцев у данных пациентов также имело место соответствие показателей всех клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

3.4. Данные клинического мониторинга немедикаментозного лечения неалкогольной жировой болезни печени

Причины, по которым пациенты прекращали принимать участие в исследовании и время прекращения немедикаментозного лечения представлены на рисунке 70.

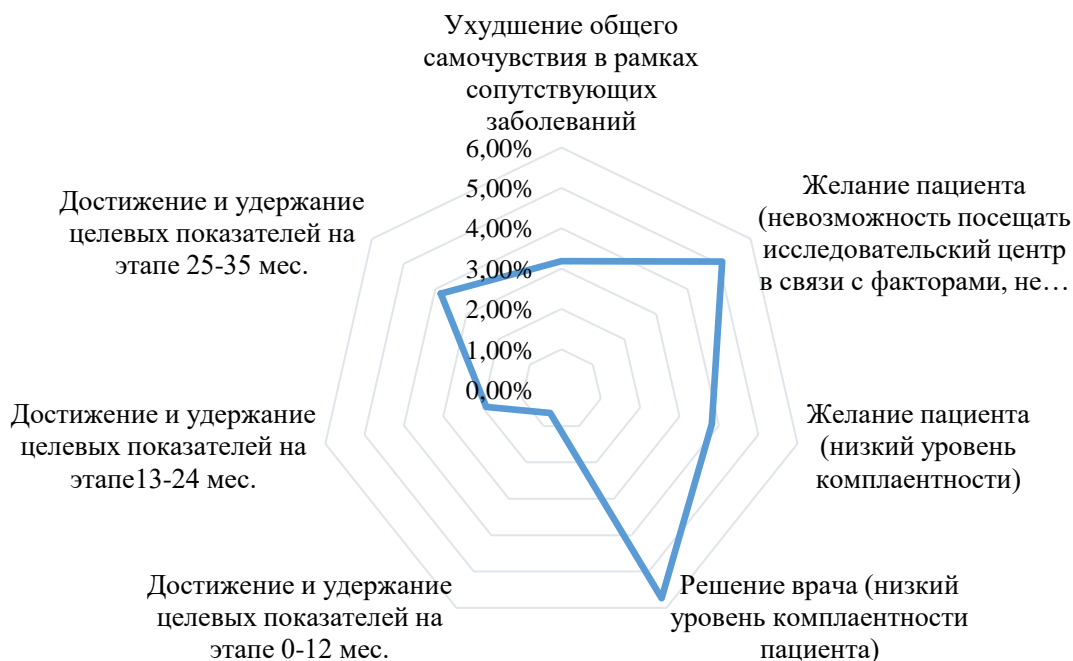


Рисунок 70. Причины и время прекращения немедикаментозного лечения у пациентов основных исследуемых групп 1-4.

Средние показатели опросника качества жизни SF-36 у пациентов основных исследуемых групп за период с 1 дня по 36 мес. выросли по всем показателям (в блоках физического и психологического здоровья), что говорит об общем улучшении состояния большинства пациентов по завершению немедикаментозного лечения. Разброс показателей до и после проведения лечения оказался малым лишь у пациентов с низким уровнем комплаентности.

Во всех основных исследуемых группах пациентов уже через 12 месяцев немедикаментозного лечения согласно опроснику DEBQ среди мужчин наблюдалось выраженное снижение количества пациентов, имеющих нарушение пищевого поведения, отсутствие нарушения пищевого поведения преобладало; среди женщин количество пациентов без нарушения пищевого поведения стало преобладать над общим количеством пациентов с различными типами нарушения пищевого поведения через 36 месяцев немедикаментозного лечения. Данный феномен, возможно, объясняется тем, что среди женщин изначально преобладали ограничительный и эмоциогенный типы нарушения пищевого поведения, что требует более длительной корректировки во время перехода на здоровый образ жизни, рациональное питание, чем экстернальный тип нарушения пищевого поведения, преобладавшего среди мужчин основных исследуемых групп.

Большинство пациентов разных возрастных групп согласно опроснику IPAQ перешли на 1-2 ступени выше по уровню увеличения физической активности (по вектору низкая→высокая). Среди пациентов, оставшихся на исходном уровне – пациенты с низким уровнем комплаентности, а также пациенты с изначально средним уровнем комплаентности, периодически переходящие в группу с низкой комплаентностью в силу разнообразных причин.

Согласно опроснику CLDQ-NAFLD (Chronic Liver Disease Questionnaire – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) для оценки уровня качества жизни у пациентов с хроническими заболеваниями печени пациенты всех исследуемых групп на всем протяжении немедикаментозного лечения оценивали свое физическое и психологическое состояние выше среднего значения, с сохранением высоких

результатов в группах 1 и 4, что связано с увеличением выраженности стеатоза печени у пациентов 2 и 3 групп.

Во время исследования отмечалось увеличение количества пациентов с очень высокой, высокой, умеренной двигательной активностью (согласно опроснику ОДА23+), и уменьшалось количество пациентов с низкой и очень низкой двигательной активностью. Данные показатели варьировались у отдельно взятых пациентов (на всех этапах исследования имелись пациенты с очень низкой и очень высокой двигательной активностью), однако в среднем по группе отмечалась единая динамика (рис. 71).

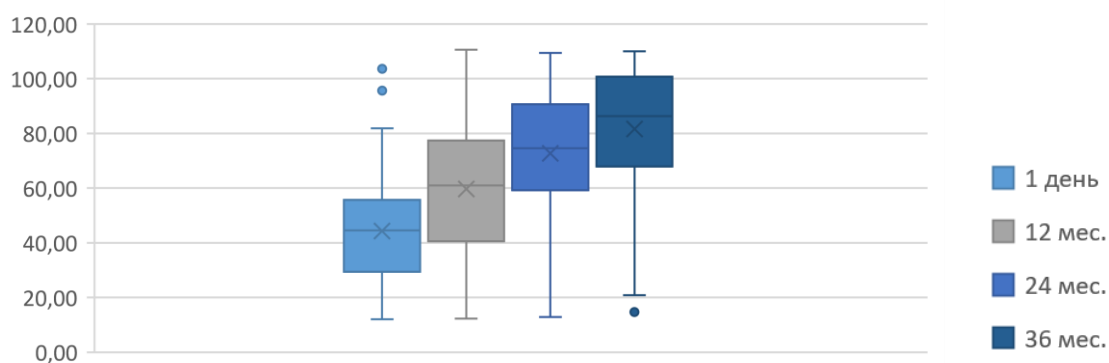


Рисунок 71. Тенденция распределения ответов пациентов основных исследуемых групп на опросник ОДА23+ в течение полного курса немедикаментозного лечения.

В рамках немедикаментозной терапии средние показатели ИМТ, а также соотношения ОТ/ОБ, как фактора риска НАЖБП уменьшались. Данная тенденция присутствовала у большинства пациентов с высоким и средним уровнем комплаентности, что определило общую тенденцию. У большинства пациентов, соблюдающих все рекомендации врача артериальное давление снизилось до нормальных значений, исключение составили пациенты с ожирением II и III степени, страдающие также МС и СД 2 типа (даже со средним уровнем комплаентности) – среди данных пациентов снижение произошло, но осталось на уровне АГ.

Средние показатели печеночных трансаминаз в группах пациентов с НАСГ снижались (2 и 3 группы), но данный процесс оказался достаточно медленным – целевые показатели регистрировались только на периоде 24-36 месяцев с условием соблюдения рекомендаций. Показатели глюкозы у большинства пациентов нормализовались, однако часть пациентов, на этапе набора имевших высокие показатели глюкозы в сыворотке крови, не смогла добиться нормализации данного показателя, хотя среди них данный уровень значительно снизился по сравнению с изначальным (в том числе пациенты с исходным СД 2 типа). Что касается показателей коагулограммы, то их изменение и выход за пределы нормальных значений наблюдался преимущественно в 3 основной исследуемой группе (у пациентов с НАСГ и клинически значимым фиброзом печени F2-F3), что свидетельствовало о ранних признаках печеночной недостаточности, особенно у пациентов с фиброзом печени F3 по данным ЭСВ. Однако данные показатели улучшались на фоне проводимой немедикаментозной терапии, несмотря на ее длительность. У данной группы пациентов также отмечалась важность выполнения врачебных рекомендаций на уровне комплаентности не ниже средней для стабилизации показателей коагулограммы на фоне ФП. У большинства пациентов основных исследуемых групп (кроме пациентов 4 группы) отмечалось снижение уровня ЛПВП, повышение ТГ и ЛПНП, преимущественно, на этапе 1 день – 6 мес. – 12 мес. У некоторых из них также отмечалось повышение уровня общего холестерина. Также выявлялось незначительное повышение уровня ТГ у пациентов с СД 2 типа на всем протяжении исследования. Обращает на себя внимание тот факт, что уровни показателей липидограммы улучшались на 1 этапе лечения в период 1-12 мес. У подавляющего большинства пациентов, однако изменялись в сторону ухудшения на последующих этапах при снижении уровня комплаентности, в том числе и на фоне общей усталости от немедикаментозного лечения, что создавало необходимость проведения не только мотивационных бесед с пациентами, но и изменения программы РП и/или ФА для создания эффекта большего разнообразия, увеличения интереса, а с ним и общего уровня

комплаентности пациентов. Мотивационные беседы проводились со всеми пациентами, в липидограмме которых отмечалось увеличение/уменьшение показателей в сторону их ухудшения по сравнению с предыдущими величинами.

По данным нБИМ большинство пациентов сместилось по вектору повышения степени ожирения. Данные результаты позволяют проводить более объективный в инструментальном аспекте клинический осмотр пациента на момент наличия и выраженности жирового и водного компартментов организма (что повышает возможность дифференцировки источника снижения массы тела на фоне немедикаментозной терапии). По результатам ДРА в режиме «Все тело» большинство пациентов внутри каждой группы также сдвинулись по вектору «утяжеления» по сравнению с данными, полученными при проведении физикального исследования и при проведении неинвазивной биоимпедансометрии. Соответствие и соотношение показателей, полученных при анализе гистологических микропрепаратов печени в соответствии со шкалой SAF и нБИМ, ДРА в режиме «Все тело» у пациентов основных исследуемых групп 1-4 отражено на рисунке 72.

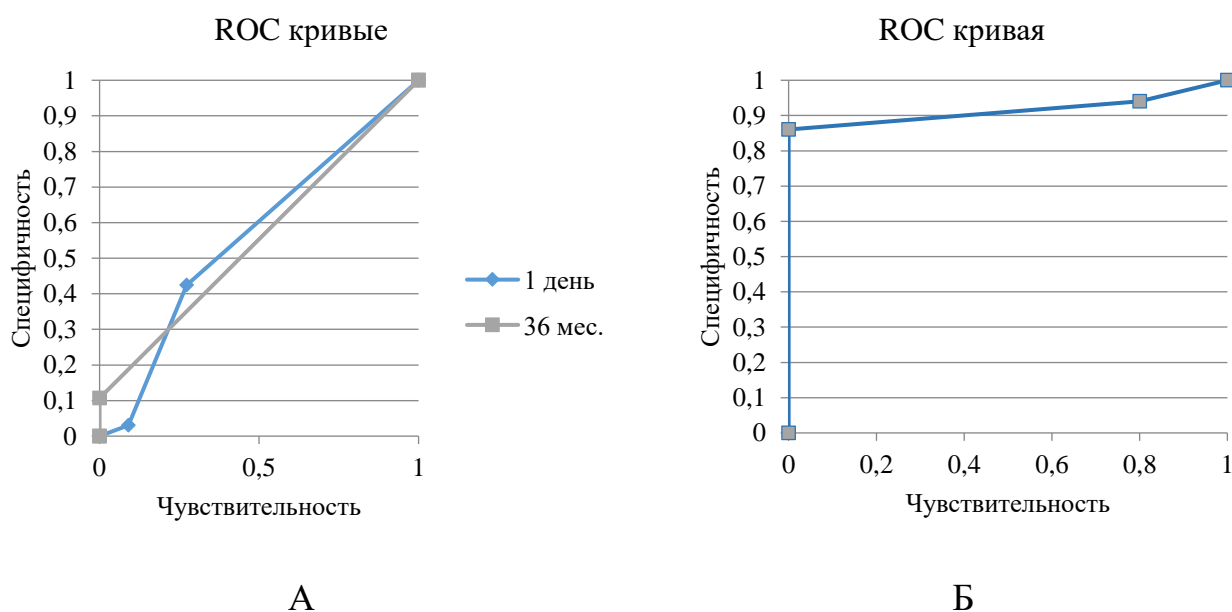


Рисунок 72. Соотношение показателей, полученных при А – нБИМ, Б – при ДРА в режиме «Все тело» и при анализе гистологических микропрепаратов печени в соответствии со шкалой SAF у пациентов основных исследуемых групп 1-4.

Так, нБИМ обладает низкой чувствительностью в определении стеатоза печени, и может быть использована исключительно для полуколичественного определения общего жирового компартмента организма, данного метода при его обособленном использовании недостаточно для уточнения деталей течения заболевания и результатов лечения у пациентов с МС. ДРА обладает высокой чувствительностью в опосредованном определении наличия стеатоза печени у пациентов с избыточной массой жира и ожирением (как фактора риска развития МС).

В ходе динамического наблюдения в течение 36 месяцев выраженных изменений в УЗ параметрах при проведении ЦДК выявлено не было ($p < 0,05$) за исключением уменьшения просвета воротной вены у пациентов 3 основной исследуемой группы с клинически значимым фиброзом печени. Данный метод нельзя рассматривать как диагностически необходимый в скрининговой оценке изменений у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

У пациентов с НАС все показатели эластографии на протяжении всего исследования соответствовали клинически незначимому ФП F0-F1. В то время как у всех пациентов 2 и 3 группы наблюдалось планомерное снижение показателей жесткости печени согласно данным ЭСВ в сторону снижения степени ФП. Обращает на себя внимание сложность определения уровня ФП у пациентов с НАС и НАСГ, показатели варьируются в малых временных промежутках. В данном исследовании мы связывали данный феномен с искажением результатов эластографии повышенной «вязкостью» ткани печени на фоне стеатоза.

Соответствие и соотношение показателей, полученных при анализе гистологических микропрепаратов печени в соответствии со шкалой SAF и эластографии печени сдвиговой волны у пациентов основных исследуемых групп 1-4 отражено на рисунке 73.

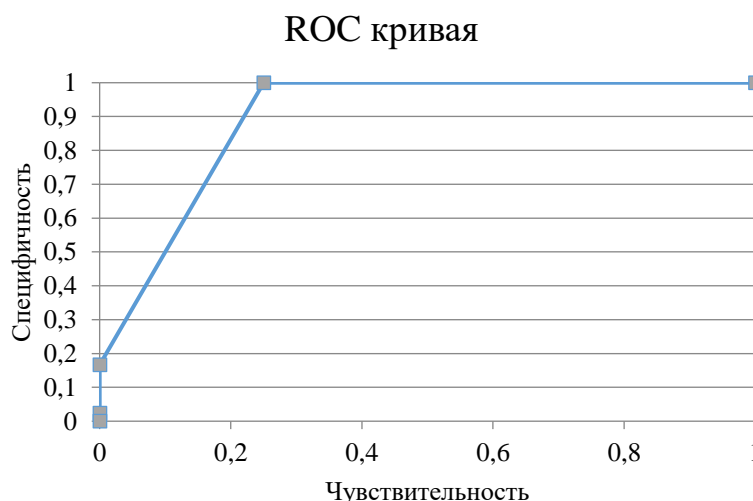


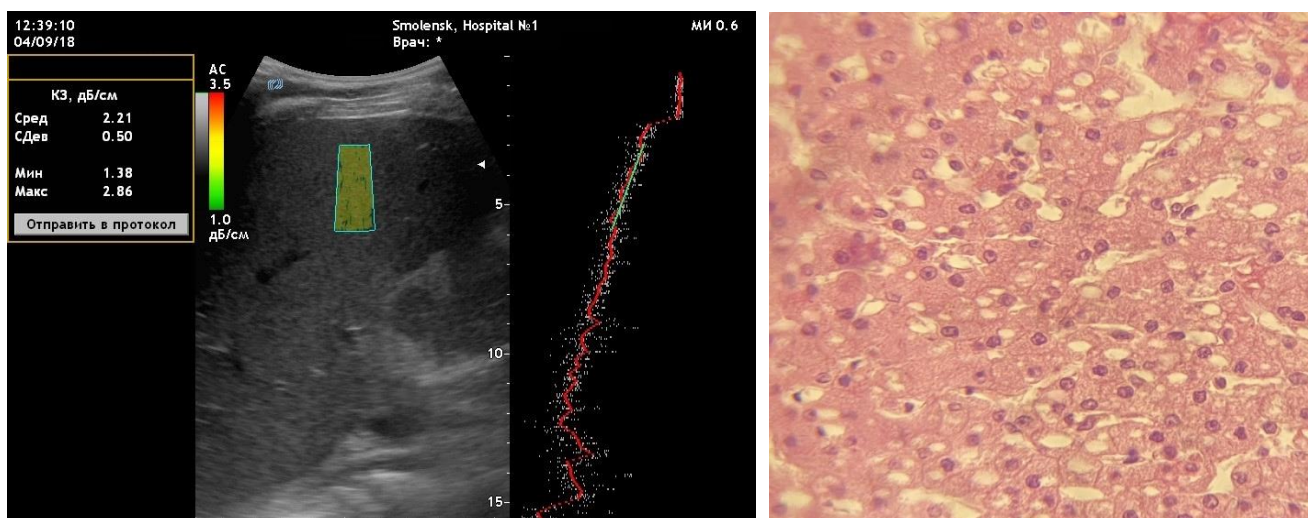
Рисунок 73. Соотношение показателей, полученных при эластографии печени сдвиговой волны и при анализе гистологических микропрепаратов печени в соответствии со шкалой SAF у пациентов основных исследуемых групп 1-4.

В ходе динамического наблюдения установлено, что при полном соблюдении врачебных рекомендаций у пациентов, страдающих НАС, НАСГ (с клинически незначимым ФП), отмечалось уменьшение стеатоза печени уже через 6 месяцев от начала старта немедикаментозной терапии. Однако таких быстрых изменений не наблюдается при клинически значимом ФП, что говорит о выраженности патологических процессов в печеночной ткани. Нами было отмечено наличие статистически значимой взаимосвязи между степенью выраженности стеатоза печени, определенного с использованием метода количественной УЗ стеатометрии и уровнем комплаентности пациента (приверженности к немедикаментозной терапии).

Клинические примеры.

Пример №1: Пациентка Б., 31 год, история болезни № 144 (основная исследуемая группа 1). Госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение ОГБУЗ «Клиническая больница №1» в марте 2018 года с диагнозом: острый бескаменный холецистит, избыток массы тела. Жалобы: на периодические ноющие боли и

чувство тяжести в правом подреберье, сухость, горечь во рту, общая слабость. Опросники: комплаентность высокая (118 баллов), тип пищевого поведения ограничительный, физическая активность низкая (60 баллов). Объективно: кожные покровы телесного цвета, дыхание в легких везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Живот мягкий, болезненный при пальпации в правом подреберье. Печень +3 см из-под края реберной дуги. Рост 165 см, вес 72 кг. ИМТ 26,47 кг/м². Объем талии 92 см, объем бедер 109 см. Общий анализ крови и мочи: патологических изменений не выявлено. Биохимический анализ крови: общий белок 54 г/л, общий билирубин 37,6 мкмоль/л, прямой билирубин 8,2 мкмоль/л АЛТ 24 ЕД/л, АСТ 31 ЕД/л. Коагулограмма – без изменений. Липидограмма – повышение уровня ХС ЛПОНП. Индекс массы жира согласно нБИМ – 13,1. Показатели ДРА в режиме «Все тело»: жировой сектор 33%, ИМЖ 12,2 кг/м². Тип ожирения андроидный. Заключение УЗ трансабдоминального исследования печени и селезенки: гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени (стеатоз печени 1 ст.), неоднородное содержимое желчного пузыря (2/3 просвета – густая желчь). ГРИ 2,12 (в 5-60% гепатоцитов имеется жировая дистрофия). ЦДК – без изменений. Жесткость печени согласно ЭСВ 3,4 кПа (F0). УЗ количественная стеатометрия печени в начале исследования (стеатоз печени S1, КЗ УЗ волны = 2,21 дБ/см). Комплексные индексы: индекс ожирения печени 71 (стеатоз печени есть), оценка состояния печени по шкале фиброза при НАЖБП -1,53 (фиброз клинически незначимый), индекс фиброза-4 -1,25 (F0). Заключение гистологического исследования биоптата. В присланном материале из ткани печени (пункционная биопсия) следующая морфологическая картина: крупнокапельная дистрофия гепатоцитов (1 балл). Морфологическая картина может соответствовать стеатозу печени. Данные количественной УЗ стеатометрии и гистологического исследования печени представлены на рисунке 74.



А

Б

Рисунок 74. Пациентка Б., 31 год. А - ультразвуковая стеатометрия печени (стеатоз печени S1, КЗ УЗ волны 2,21 дБ/см). Б - результаты гистологического исследования печени пациентки, окраска г-э., х 10. Структура печени сохранена, практически все гепатоциты содержат в цитоплазме оптически пустые вакуоли, ядро оттеснено к периферии. В центральных отделах долек вакуоли мелкие (мелкокапельный стеатоз), по периферии – крупные (крупнокапельный стеатоз). Портальные тракты не расширены.

Пациентке назначено немедикаментозное лечение согласно разработанному в рамках исследования алгоритму: основная программа рационального питания по общей схеме для пациентов с НАС S1 из расчета килокалорий: индивидуальная суточная потребность (по данным ДРА) – 500 ккал. Физическая нагрузка представляла собой базовую нагрузку в виде быстрой ходьбы с переходом на бег при хорошем самочувствии в режиме 200 минут в неделю за 5 сеансов (по 40 минут) и дополнительную нагрузку, начиная с 1 дня терапии в виде упражнений с собственным весом по 4 круга, по 6 упражнений в каждом круге, по 25 повторений каждого упражнения. Пациентка на протяжении всего периода исследования сохраняла высокий уровень комплаентности с колебаниями от 95 до 119 баллов согласно опроснику. Уровень ФА изменился на высокий – 86 баллов с

поддержанием данного уровня более на протяжении более 12 месяцев на момент завершения исследования.

Итог (за период 36 мес): общее снижение веса (рис. 75) – 10 кг (вес 62 кг), ИМТ 22,79 кг/м², ИМЖ 8,5 кг/м², стеатоз печени (количественная ультразвуковая стеатометрия) – 1,98 дБ/см (S0), уровень воспалительной активности - АЛТ 18 ед., АСТ 21 ед., стеатоз печени (количественная ультразвуковая стеатометрия) – 2,09 дБ/см (S0), уровень фиброза (эластография сдвиговых волн) – 3,2 кПа (F0).

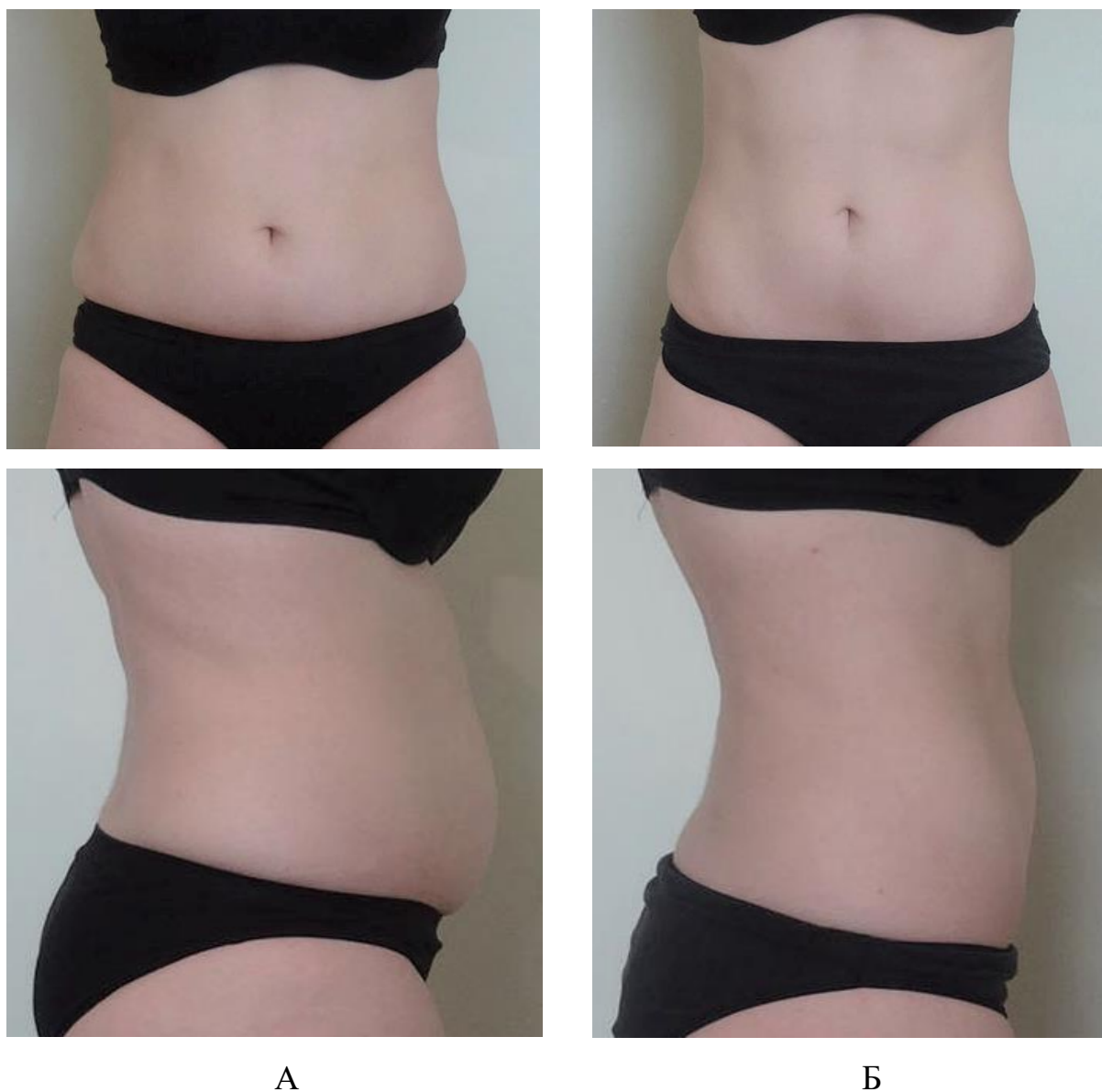


Рисунок 75. Результат немедикаментозной терапии НАЖБП у пациентки Б., 31 год (сравнение А - 1 день и Б - 36 мес.)

За время проведения полного курса немедикаментозной терапии пациентка снизила массу тела, степень стеатоза печени понизилась на одну классификационную группу с S1 на S0, что может свидетельствовать об эффективной результативности немедикаментозного лечения на фоне мониторинга с использованием количественной ультразвуковой стеатометрии у пациента с высоким уровнем комплаентности.

Пример №2: Пациент М., 47 лет, история болезни № 301 (основная исследуемая группа 3). Госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение ОГБУЗ «Клиническая больница №1» в ноябре 2018 года с диагнозом: хронический гепатит неалкогольного генеза. В анамнезе имеет место злоупотребление продуктами быстрого питания (фаст-фуд). Ожирение IV ст., артериальная гипертензия 1 ст., р. 3, СД 2 типа. Жалобы: на периодические ноющие боли и чувство тяжести в правом подреберье, сухость во рту, периодически возникающее чувство тошноты, общая слабость, снижение аппетита, вздутие живота. Опросники: комплаентность низкая (21 балл), тип пищевого поведения эмоциогенный, физическая активность очень низкая (32 балла). Объективно: кожные покровы телесного цвета, дыхание в легких ве-зикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Живот мягкий, болезненный при пальпации в правом подреберье. Печень + 3 см из-под края реберной дуги. Рост 181 см, вес 157 кг. ИМТ 47,86 кг/м². Объем талии 164 см, объем бедер 123 см. Общий анализ крови и мочи: патологических изменений не выявлено. Биохимический анализ крови: общий белок 59 г/л, общий билирубин 39,2 мкмоль/л, прямой билирубин 8,4 мкмоль/л АЛТ 96 ЕД/л, АСТ 104 ЕД/л. Коагулограмма – без изменений. Липидограмма – повышение уровня ХС ЛПОНП, снижение ЛПВП. Индекс массы жира согласно нБИМ – 26,2. Показатели согласно ДРА в режиме «Все тело»: жировой сектор 59%, ИМЖ 25,3 кг/м². Тип ожирения андронидный. Заключение УЗ трансабдоминального исследования печени и селезенки: гепатомегалия, диффузные изменения паренхимы печени (стеатоз печени 3 ст.), расширение v.portae до 13,1 мм, расширение v.cava inferior до 27,3

мм. ГРИ 2,41 (более 60% гепатоцитов имеют жировую инфильтрацию). ЦДК – без изменений. Жесткость печени согласно ЭСВ 8,3 кПа (F3). Ультразвуковая количественная стеатометрия печени КЗ УЗ волны = 3,37 дБ/см (S3) в начале исследования. Комплексные индексы: индекс ожирения печени 62 (стеатоз печени есть), оценка состояния печени по шкале фиброза при НАЖБП 0,743 (F3-F4), индекс фиброза-4 2,68 (F3-F4). Заключение гистологического исследования биоптата. В присланном материале из ткани печени (пункционная биопсия) следующая морфологическая картина: выраженный фиброз (4 балла), портальное воспаление (3 балла), дистрофия (4 балла), ступенчатые некрозы (3 балла). Морфологическая картина может соответствовать хроническому стеатогепатиту высокой активности с фиброзом печени. Данные количественной УЗ стеатометрии и гистологического исследования печени представлены на рисунке 76.

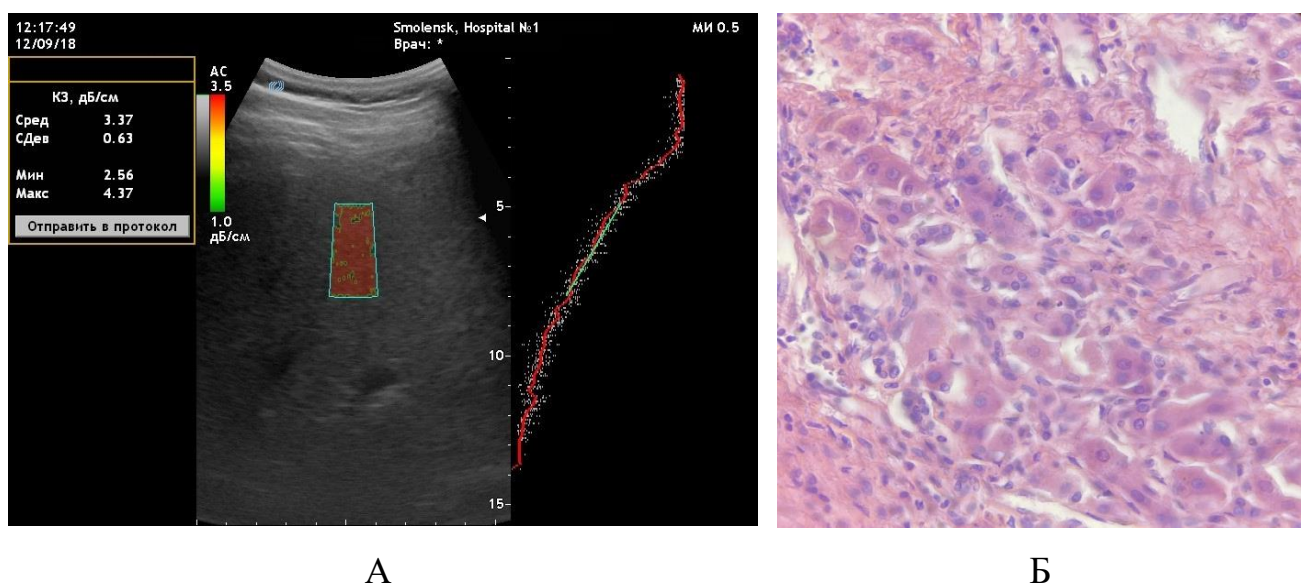
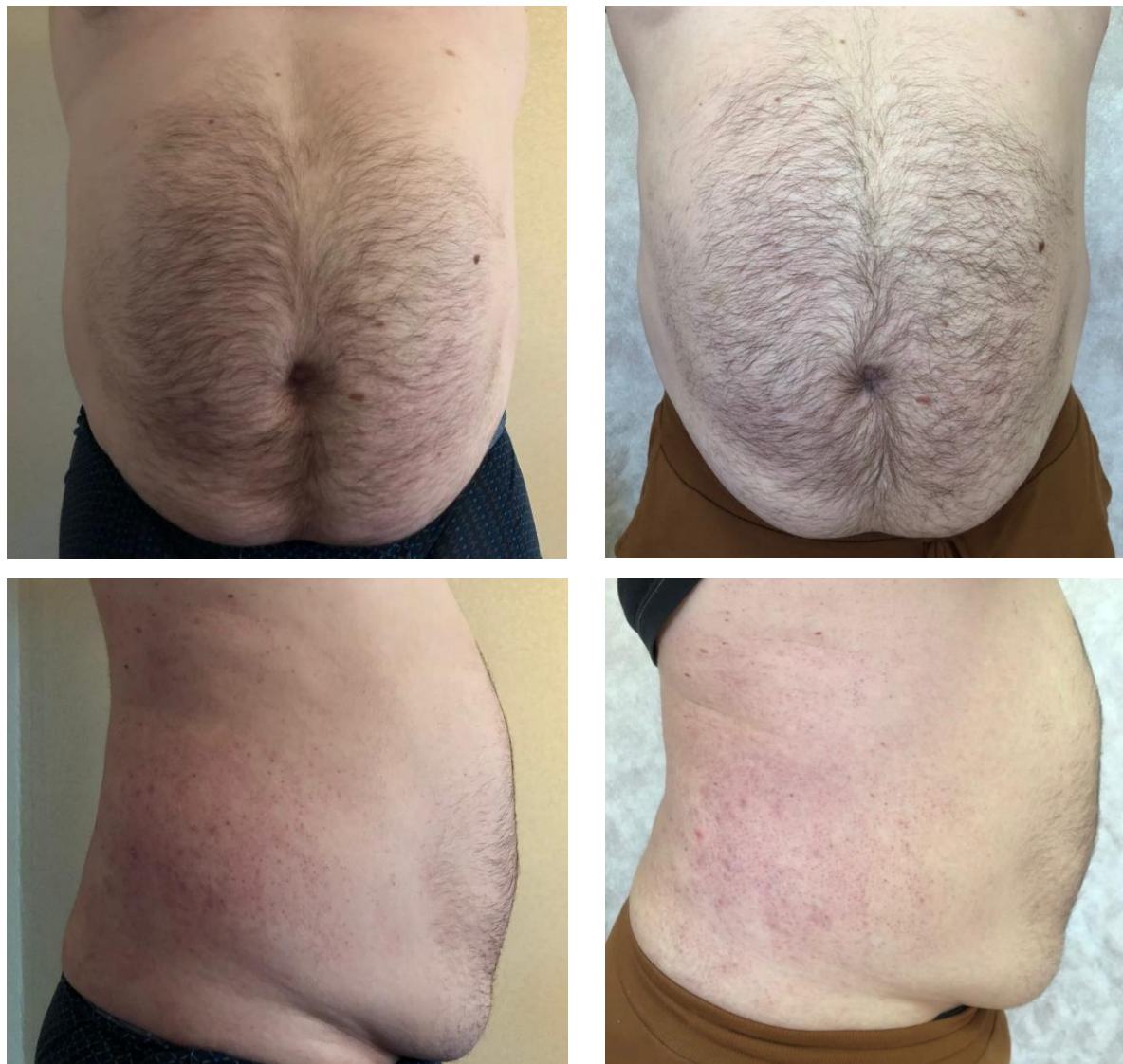


Рисунок 76. Пациент М., 47 лет. А - ультразвуковая стеатометрия печени (стеатоз печени S3, КЗ УЗ волны 3,37 дБ/см). Б - результаты гистологического исследования печени пациентки, окраска г-э., х 10. Структура печени нарушена. Гепатоциты преимущественно крупных размеров, подверженные белковой (гидропической) и жировой дистрофии. Встречаются двухъядерные, а также многоядерные гепатоциты. Участки паренхимы разделены широкими полями соединительной ткани. В соединительнотканых полях массивная инфильтрация лимфоцитами, плазмоцитами, макрофагами.

Пациенту назначено медикаментозное лечение согласно разработанному в рамках исследования алгоритму: основная программа рационального питания по общей схеме для пациентов с НАСГ, с корректирующей программой по сопутствующим заболеваниям (СД, артериальная гипертензия) из расчета килокалорий: индивидуальная суточная потребность (по данным ДРА) – 900 ккал. Физическая нагрузка представляла собой базовую нагрузку в виде ходьбы в режиме 150 минут в неделю за 3 сеанса (по 50 мин.) и дополнительную нагрузку, начиная с 3 месяца терапии в виде упражнений с собственным весом (1 круг по 3 упражнения в каждом круге, по 10 повторений в каждом упражнении). С 12 месяца терапии уровень комплаентности пациента повысился до среднего (42 балла) на фоне снижения массы тела и улучшения общего самочувствия, программа РП и ФА была скорректирована с учетом алгоритма принятия решений.

Итог (за период 24 мес. – пациент был исключен из исследования в связи с резким падением уровня комплаентности на 25-м месяце настоящего исследования и прекращением соблюдения рекомендаций врача): общее снижение веса - 8 кг (вес 149 кг) – рисунок 77. ИМТ 45,42 кг/м², ИМЖ 23,2 кг/м², уровень воспалительной активности - АЛТ 58 ед., АСТ 51 ед., стеатоз печени (количественная ультразвуковая стеатометрия) – 3,31 дБ/см (S3), уровень фиброза (эластография сдвиговых волн) – 8,0 кПа (F3). За время проведения частичного курса немедикаментозной терапии (24 месяца) пациент снизил массу тела, преимущественно, за счет водного и сухого компартментов организма (процесс уменьшения массы тела был волнообразным). Степень стеатоза печени за время наблюдения понижалась на одну классификационную группу с S3 на S2, однако к 24 месяцу вернулась на исходное значение, однако, уже с меньшим КЗ УЗ волны в ткани печени. С данным пациентом за время лечения проведено 7 мотивационных бесед с целью поддержания и повышения уровня комплаентности, но уровень комплаентности лишь несколько раз удалось поднять с низкого на средний, с последующим возвращением в исходное положение. Количественная УЗ стеатометрия в данном случае выступила в том числе в качестве предиктора

необходимости проведения мотивационных бесед с пациентом, будучи количественным отражением патологических изменений в ткани печени, на фоне незначительных изменений в массе тела и массе жира.



А

Б

Рисунок 77. Результат немедикаментозной терапии НАЖБП у пациента М., 30 лет (сравнение А - 1 день и Б - 24 мес.)

3.5. Предлагаемый терапевтический алгоритм диагностики неалкогольной жировой болезни печени

Оценка выполняемости пациентом назначенного ему немедикаментозного лечения как в виде РП, так и в виде физической нагрузки производилась согласно

разработанным в ходе данного исследования усредненных нормативов для различных групп пациентов в зависимости от уровня их комплаентности. Критерий распределения был определен таким способом в связи с данными большинства научных сообществ России, Европы, Америки и мира, утверждающих обязательное наличие положительного эффекта от немедикаментозной терапии среди большинства пациентов, строго следующих рекомендациям врача и выполняющих все режимы снижения массы тела. Исходные схемы РП и ФА в ходе исследования (в течение первых 6 месяцев) были нами адаптированы в связи с высоким уровнем влияния комплаентности пациента на немедикаментозное лечение (согласие на применение, соблюдение в течение длительного времени >6 месяцев, результативность в виде снижения массы жира). Таким образом, все пациенты в основных исследуемых группах и контрольной группе 2 были подразделены на подгруппы с учетом уровня комплаентности (по данным опросника «Уровень комплаентности») и каждой из данных подгрупп был предложен оптимизированный алгоритм РП, базовой и дополнительной ФА с возможностью более детальной оптимизации под конкретного пациента. Так, алгоритм персонализированного определения состава рационального питания в рамках немедикаментозной терапии среди пациентов основных исследуемых групп без сопутствующих заболеваний с учетом уровня их комплаентности представлен на рисунке 78.

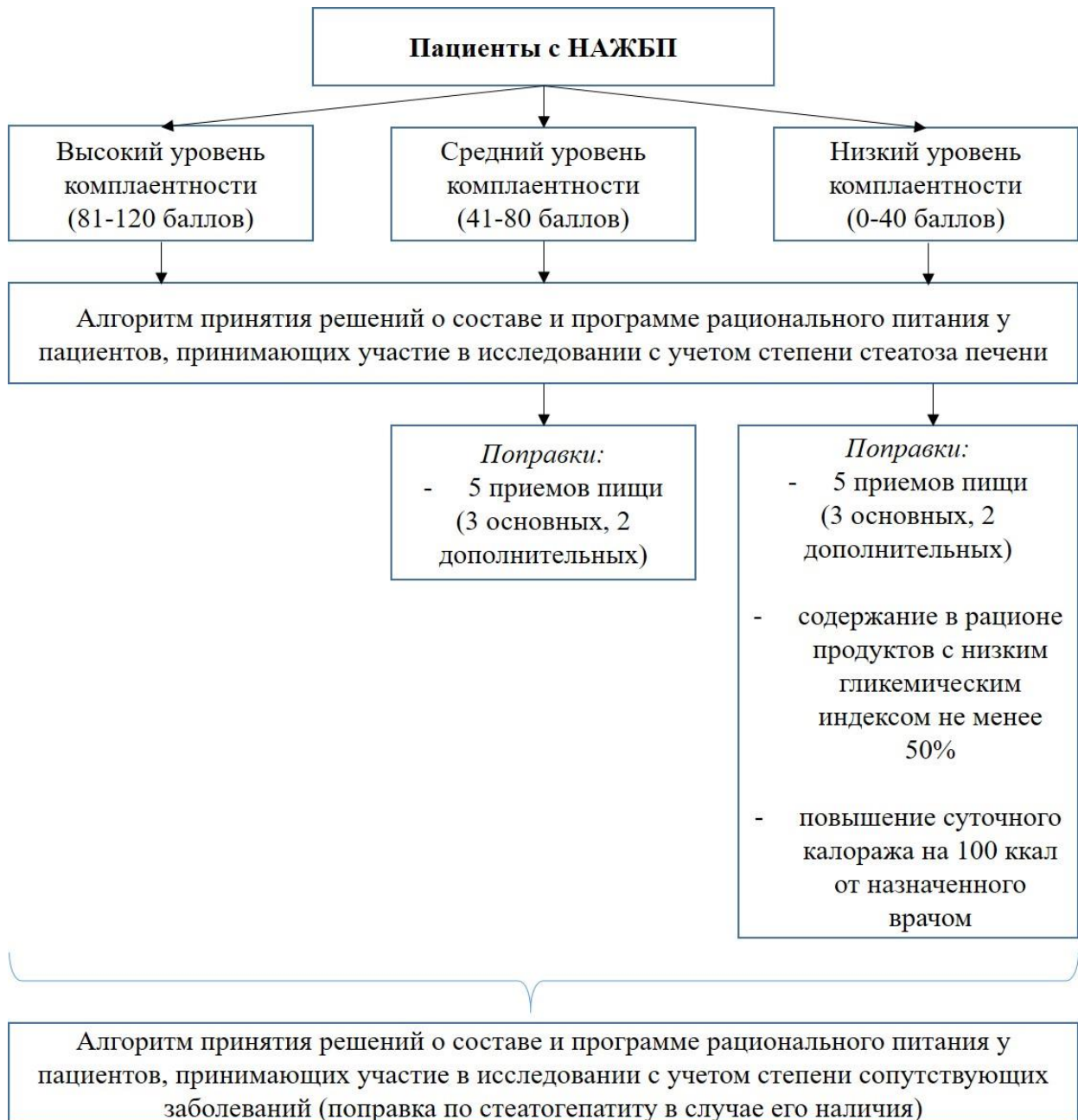


Рисунок 78. Алгоритм персонализированного определения состава рационального питания у пациентов, принимающих участие в исследовании без сопутствующих заболеваний с учетом уровня их комплаентности.

Алгоритмы персонализированного определения состава рационального питания в рамках немедикаментозной терапии среди пациентов основных исследуемых групп с сопутствующими заболеваниями с учетом уровня их комплаентности представлен на рисунках 79-82.



Рисунок 79. Алгоритм персонализированного определения состава рационального питания у пациентов, принимающих участие в исследовании с заболеванием органов дыхательной системы с учетом уровня их комплаентности.

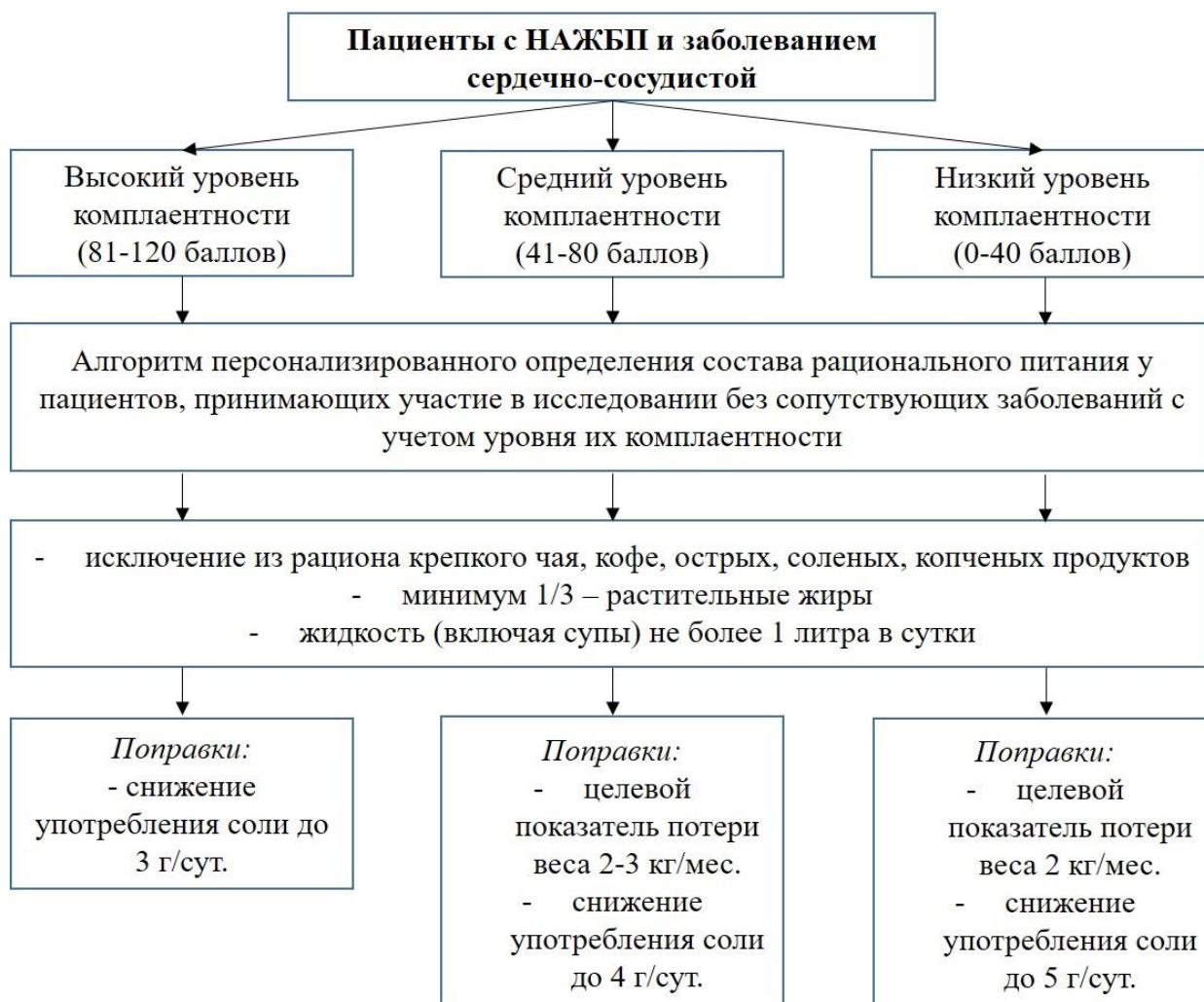


Рисунок 80. Алгоритм персонализированного определения состава рационального питания у пациентов, принимающих участие в исследовании с заболеванием органов сердечно-сосудистой системы с учетом уровня их комплаентности.



Рисунок 81. Алгоритм персонализированного определения состава рационального питания у пациентов, принимающих участие в исследовании с метаболическим синдромом с учетом уровня их комплаентности.

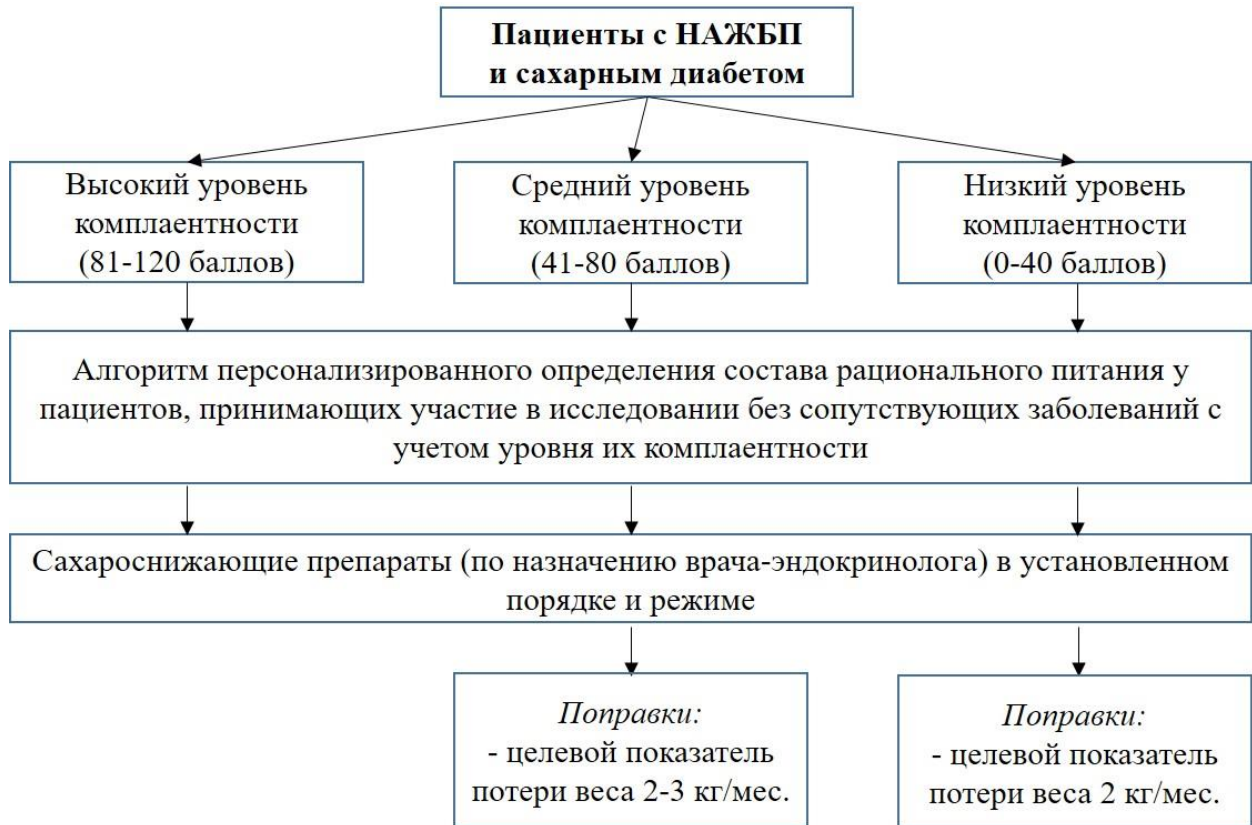


Рисунок 82. Алгоритм персонализированного определения состава рационального питания у пациентов, принимающих участие в исследовании с сахарным диабетом с учетом уровня их комплаентности.

В случае, если пациент чувствовал недомогание по поводу причин, не связанных с НАЖБП (ОРВИ, диарея, боли в животе, сыпь, др.) врачом-исследователем совместно с пациентом принималось решение о коррекции питания на срок до полного восстановления с учетом рекомендаций врача профильной специальности (инфекционист, гастроэнтеролог, эндокринолог, дерматовенеролог, др.). Максимальный единомоментный срок отклонения от назначенного в рамках исследования РП составил 17 дней.

За выполнением рекомендаций относительно соблюдения правил рационального питания производилось постоянное еженедельное наблюдение врачом-исследователем через дневник питания FatSecret с внесением корректив на промежуточных этапах в случае необходимости.

Алгоритм персонализированного определения состава базовой физической нагрузки в рамках немедикаментозной терапии среди пациентов основных исследуемых групп с учетом уровня их комплаентности представлен на рисунке 83.

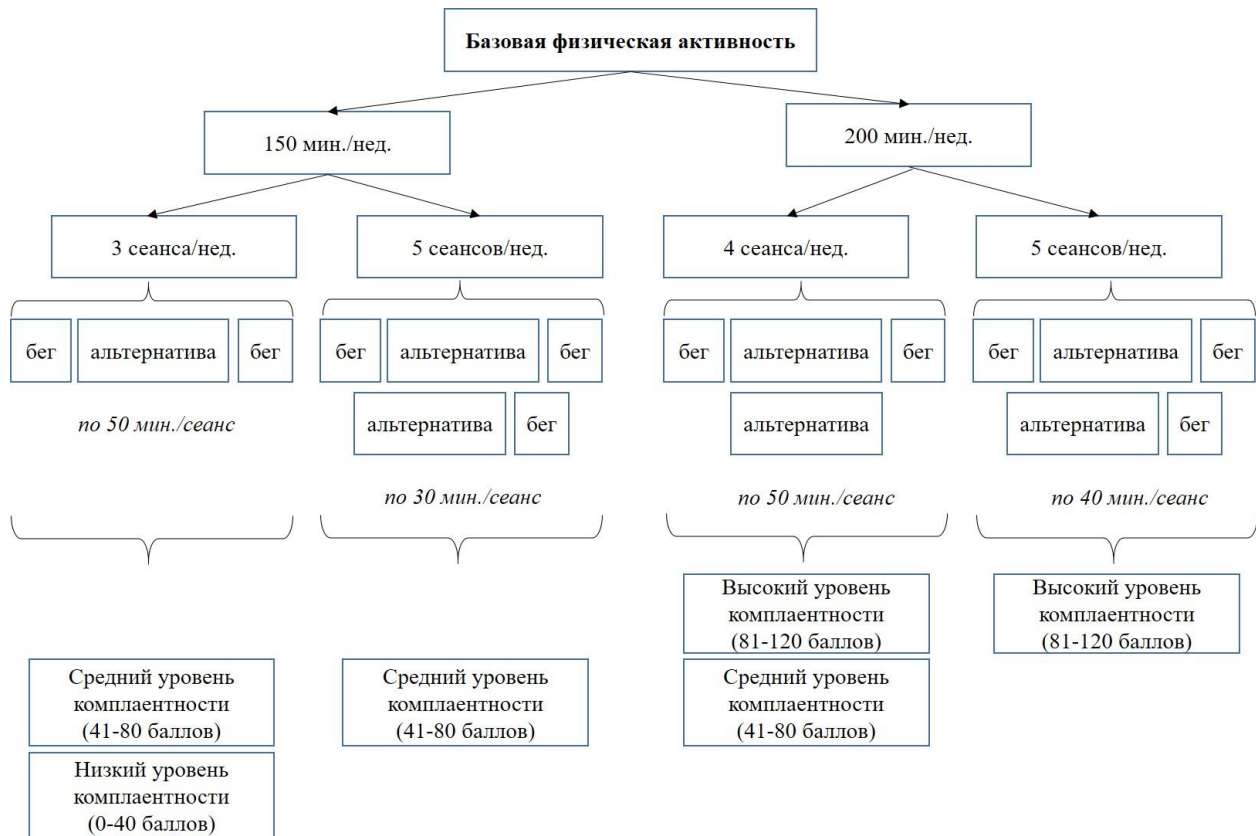


Рисунок 83. Алгоритм персонализированного определения состава базовой физической нагрузки в рамках немедикаментозной терапии среди пациентов основных исследуемых групп.

Предварительно до начала выполнения базовой физической нагрузки со всеми пациентами проводилась беседа, в рамках которой были подробно объяснены такие положения как цель, задачи, суть, правила выполнения, разновидности, длительность, частота, техника безопасности, метод динамического мониторинга, ожидаемый эффект. Изначально, каждому пациенту в зависимости от уровня его комплаентности (согласно опроснику) на этапе набора в исследование

предлагались определенные параметры: длительность выполнения базовой тренировки (мин/нед) и частоту/количество сеансов (раз/нед), за время которых она должна быть выполнена для достижения наилучшего результата. Пациент мог выбрать предпочтительную для него длительность и частоту тренировок в зависимости от группы комплаентности (высокая, средняя, низкая). В качестве основного типа базовой ФА пациентам предлагался бег. В случаях, когда пациент испытывал затруднение в выполнении данной активности, ему разрешалось переходить на ходьбу (до 1 раза в течение 5 минут при длительности одного сеанса 30-40 мин, до 2 раз в течение 5 минут при длительности одного сеанса 50 мин.) В качестве альтернативного типа ФА пациенты без сопутствующих заболеваний могли сделать выбор самостоятельно из предложенных вариантов (ходьба, плавание в бассейне, занятия на велотренажере, занятия на эллиптическом тренажере); пациентам, имеющих сопутствующие заболевания в выборе помогал врач-исследователь, учитывая вероятные ограничения. На каждом визите пациента заполнялся опросник «Уровень комплаентности», на базе результатов которого впоследствии менялась программа базовой ФА до следующего визита пациента. Также в случае выхода за рамки рекомендуемого интервала снижения массы тела за месяц – производилась коррекция базовой ФА. На каждом этапе оценки результативности немедикаментозной терапии осуществлялась УЗ стеатометрия печени. В случае отсутствия положительной динамики относительно стеатоза печени, с пациентом проводилась дополнительная беседа с целью повышения уровня его комплаентности.

Алгоритм персонализированного определения состава дополнительной физической нагрузки в рамках немедикаментозной терапии среди пациентов основных исследуемых групп представлен на рисунке 84.



Рисунок 84. Алгоритм персонализированного определения состава дополнительной физической нагрузки в рамках немедикаментозной терапии среди пациентов основных исследуемых групп

Дополнительная физическая нагрузка, заключающаяся в выполнении упражнений с весом собственного тела, назначалась не всем пациентам – учитывался соматический статус, наличие и степень выраженности сопутствующих заболеваний. Так в разных исследуемых группах дополнительная физическая активность была назначена от 9% (3 основная группа), до 82% (4 основная группа) пациентов. После назначения дополнительной физической нагрузки всем пациентам (которым она была назначена) была объяснена правильная техника выполнения данных упражнений посредством предоставления видеозаписи от профессионального тренера. Врач-исследователь удостоверился, что все пациенты поняли всю информацию верно. Максимальное количество упражнений в 1 круге для пациентов с высоким уровнем комплаентности – 6, максимальное число повторений одного упражнения для пациентов с высоким уровнем комплаентности – 25, максимальное количество кругов для этой же

группы пациентов – 4. Упражнения в рамках одного круга повторялись во 2-4 кругах без изменения их сути. Количество тренировок – 1-3 раза в неделю (соответственно, для низкого, среднего и высокого уровня комплаентности).

Типы дополнительных тренировок в зависимости от их количества в течение 1 месяца отражены на рисунке 85.

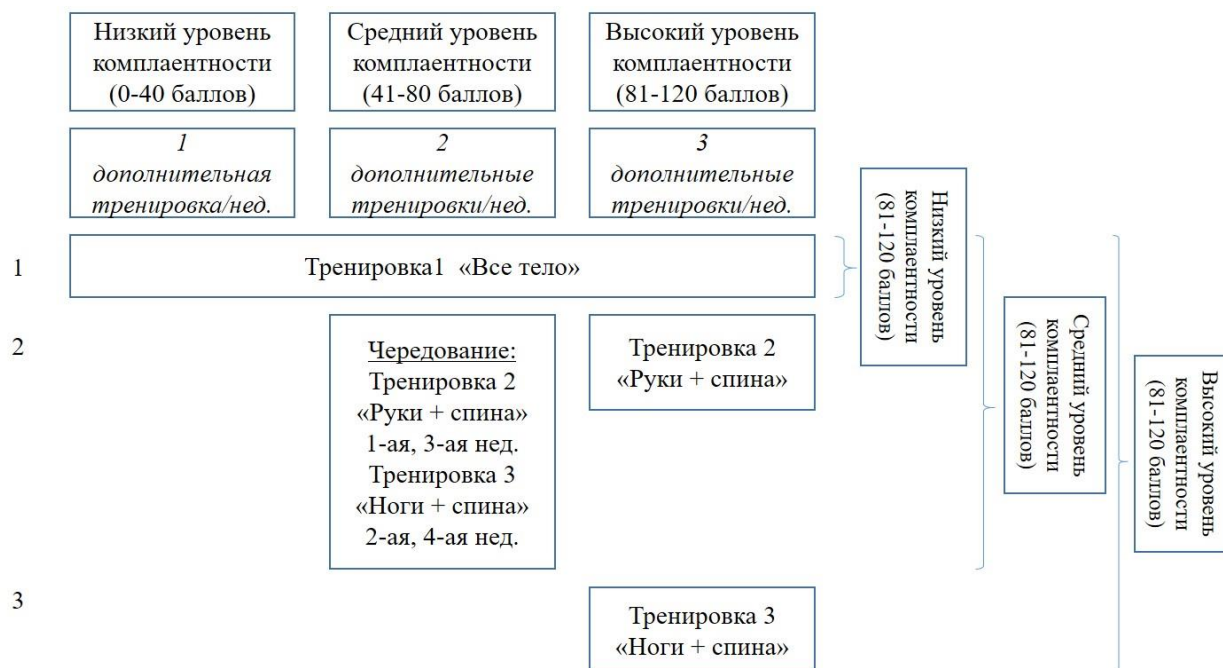


Рисунок 85. Типы дополнительных тренировок в зависимости от их количества в течение 1 месяца.

Все тренировки были подразделены на три уровня по степени сложности: начинающий, продолжающий, продвинутый. Коррекции в индивидуальные программы активности также вносились с учетом результатов опросника «Уровень комплаентности», а также с учетом целевого уровня снижения массы тела за 1 месяц. Основные физические упражнения, которые были использованы у пациентов в рамках данного исследования представлены в таблице 24.

Таблица 24. Основные физические упражнения в рамках тренировок дополнительной физической нагрузки

Упражнение	Руки	Ноги	Все тело
Бег, колени вверх		+	+
Бег с захлестом голени назад		+	+
Прыжки с разведением ног и поднятием рук над головой	+	+	+
Прыжки в стороны (ноги на ширине плеч)		+	+
Боковые наклоны к стопам в положении лежа на спине			+
Передние выпады		+	+
Задние выпады		+	+
Боковые выпады		+	+
Приседания (ноги на ширине плеч)		+	+
Приседания с широкой постановкой ног (сумо)		+	+
Поднятие согнутых в коленях ног лежа на спине		+	+
Махи прямыми ногами лежа на спине		+	+
Отведение ноги назад стоя		+	+
Отведение ноги вперед стоя		+	+
Отведение ноги вбок стоя		+	+
Поднятия согнутой ноги вверх в коленно-ладонном положении	+	+	+
Поднятия прямой ноги вверх в коленно-ладонном положении	+	+	+
Поднятия согнутой ноги вверх лежа на боку		+	+
Ножницы ногами		+	+
Велосипед ногами		+	+
Ягодичный мост		+	+
Ягодичный мост с упором на одну ногу		+	+
Бёрпи	+	+	+
Планка	+	+	+
Обратные отжимания от стула	+		+
Отжимания от стены	+		+
Отжимания от пола с упором на колени	+		+

ФА (все виды) полностью прекращалась у пациенток женского пола во время менструаций, а также в случае, если пациент чувствовал недомогание по поводу причин, не связанных с НАЖБП (ОРВИ, диарея, растяжение мышц, связок, др.). В случае субъективного ощущения пациентом «перетренированности» врачом-исследователем совместно с пациентом принималось решение о переходе на более низкую ступень тренировок по шкале комплаентности, либо же о временном прекращении тренировок максимальным сроком до 1 недели для удержания общего психоэмоционального настроя пациента в векторе соблюдения назначений в рамках немедикаментозной терапии. За выполнением рекомендаций относительно выполнения ФА производилось постоянное еженедельное наблюдение врачом-исследователем через дневник ФА FatSecret с внесением корректив на промежуточных этапах в случае необходимости.

На протяжении всего исследования пациентам основной и контрольных групп был предложен комплекс клинико-лабораторно-инструментальных процедур в разных вариациях для подтверждения результативности немедикаментозной терапии и дальнейшего определения уровней чувствительности и специфичности комплекса (рис. 86).

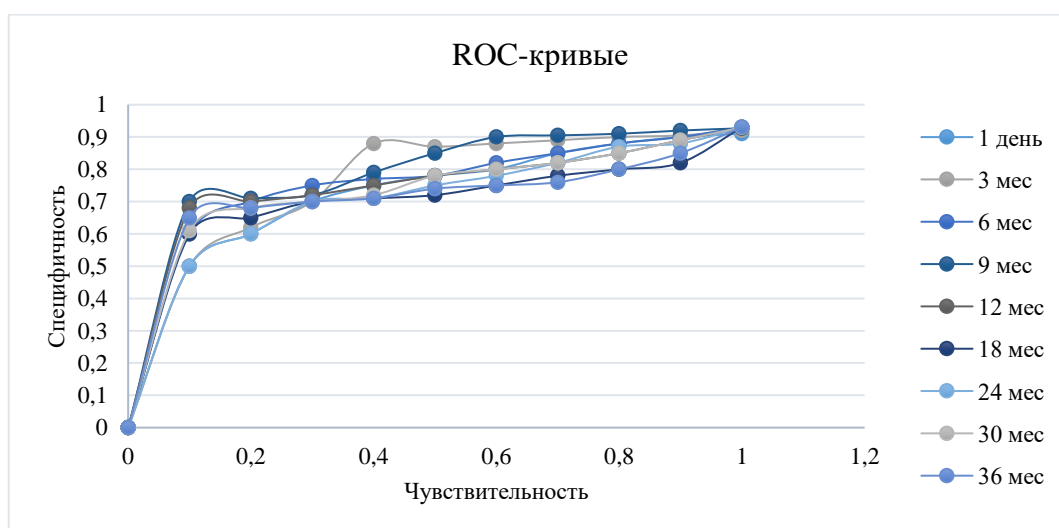


Рисунок 86. Оценка ROC – кривых комплекса клинико-лабораторно-инструментальных процедур в период 0-36 мес.

Общий вид комплекса клинико-лабораторно-инструментальных процедур с учетом исключения части его блоков на разных этапах исследования у пациентов с высоким уровнем комплаентности представлен на рисунке 87.

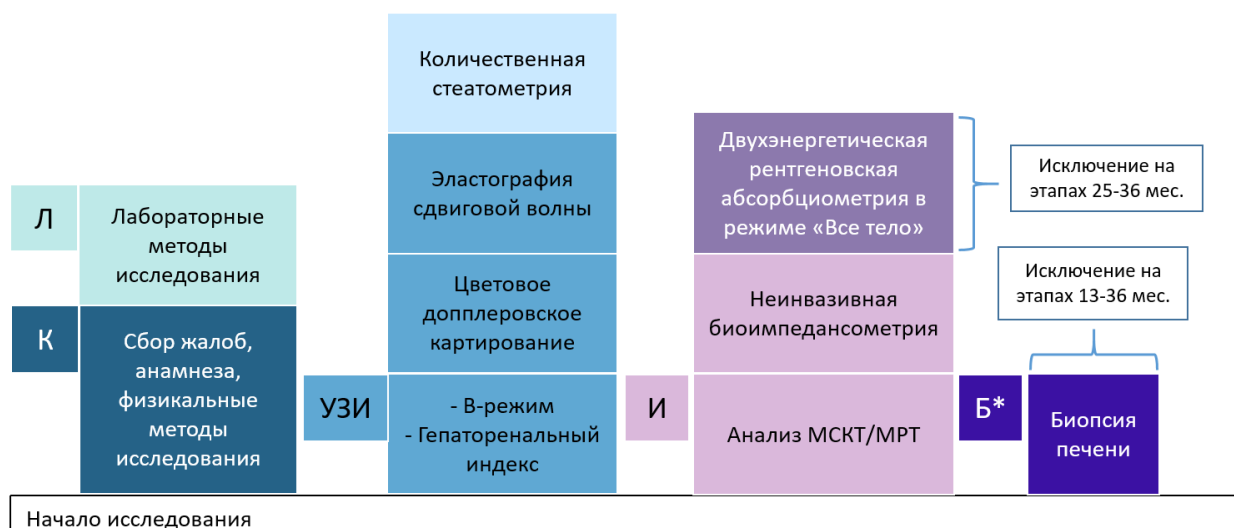


Рисунок 87. Общий вид комплекса клинико-лабораторно-инструментальных процедур с учетом исключения части его блоков на разных этапах исследования у пациентов с высоким уровнем комплаентности.

Так во временном интервале исследования 13-36 месяцев в качестве референтного метода не была использована биопсия печени (помимо части пациентов (n=17), давших согласие на ее проведение в финале исследования), что трансформирует комплекс №1 в комплекс №2. В интервале 25-36 мес. Не была использована ДРА в режиме «Все тело», что трансформирует комплекс №2 в комплекс №3, соответственно. Данные изменения обоснованы четкой тенденцией в данной группе пациентов к снижению массы тела (в 1 и 2 год исследования) на фоне соблюдения рекомендаций врача-исследователя, и соответствующими процессами регресса НАЖБП (из клинически значимого фиброза F2-F3 в клинически незначимый фиброз печени F0-F1, из НАСГ в НАС), что было подтверждено с использованием методов, которые заняли стабильную позицию в предлагаемых комплексах клинико-лабораторно-инструментальных процедур №2

и №3. Блок «Анализ КТ/МРТ» во всех вариациях комплекса являлся опциональным на всем протяжении исследования и выполнялся лишь у тех пациентов, которым МСКТ/МРТ ОБП проводились по причинам, не связанными с НАЖБП. Блок «Количественная стеатометрия» в комплексе УЗ исследований проводилась всем пациентам основных исследуемых групп и контрольной группе пациентов №1. Тем не менее в связи с индивидуальным подходом к терапии и ведению пациентов с разным уровнем комплаентности данный диагностический комплекс имеет некоторые вариации. В случае, если во время исследования пациент переходил на уровень комплаентности ниже/выше изначального, то на последующий этап исследования он определялся в группу с комплексом клинико-лабораторно-инструментальных процедур в соответствии с новым уровнем комплаентности. Подавляющее большинство пациентов в течение всего исследования оставались на одном уровне комплаентности, который был определен на этапе набора с незначительными и кратковременными девиациями (в основном, на ступень ниже – с высокого на средний, со среднего – на низкий), максимальной продолжительностью 25 дней. Данное явление было связано с такими причинами как: физическая усталость (перетренированность), плохое самочувствие в силу факторов, не связанных с НАЖБП, эмоциональная нестабильность. На этапе выбывания части пациентов основных исследуемых групп с низким уровнем комплаентности (n=15) по собственному желанию, либо по решению врача, было предложено проведение комплекса клинико-лабораторно-инструментальных процедур №1 в качестве финального обследования. Все пациенты отказались от проведения данного комплекса, обосновав это его «избыточностью» с их точки зрения, часть пациентов согласилась на комплекс №2 (n=11), часть – на комплекс №3 (n=3), 1 пациент согласился исключительно на проведение сбора жалоб, анамнеза (с момента последнего визита), взятие лабораторных образцов, нБИМ и УЗ исследование – количественную стеатометрию и ЭСВ печени (обосновав свой выбор уверенностью в высокой информативности именно этих методов).

В случае нежелания пациента со средним или низким уровнем комплаентности проходить весь комплекс клинико-лабораторно-инструментальных процедур (№1 - в 1 год, №2 – во 2 год, №3 – в 3 год исследования), а лишь часть предлагаемых процедур, соблюдался следующий алгоритм:

1. Разговор с пациентом о причине отказа.
2. Описание пациенту всех преимуществ проведения полного комплекса процедур для его здоровья, связанного с НАЖБП.
3. В случае сохранения негативного настроения пациента, ему предлагалось прийти на визит через 5-7 дней (с целью предоставления пациенту времени для принятия взвешенного решения).
4. В случае согласия пациента после действий п.3. проводился весь комплекс клинико-лабораторно-инструментальных процедур в соответствии с годом исследования.
5. В случае отказа пациентов после действий п.3. выполнялся сокращенный комплекс клинико-лабораторно-инструментальных процедур №4, 5, 6 (рисунок 88-90) для разных промежутков исследования [96].

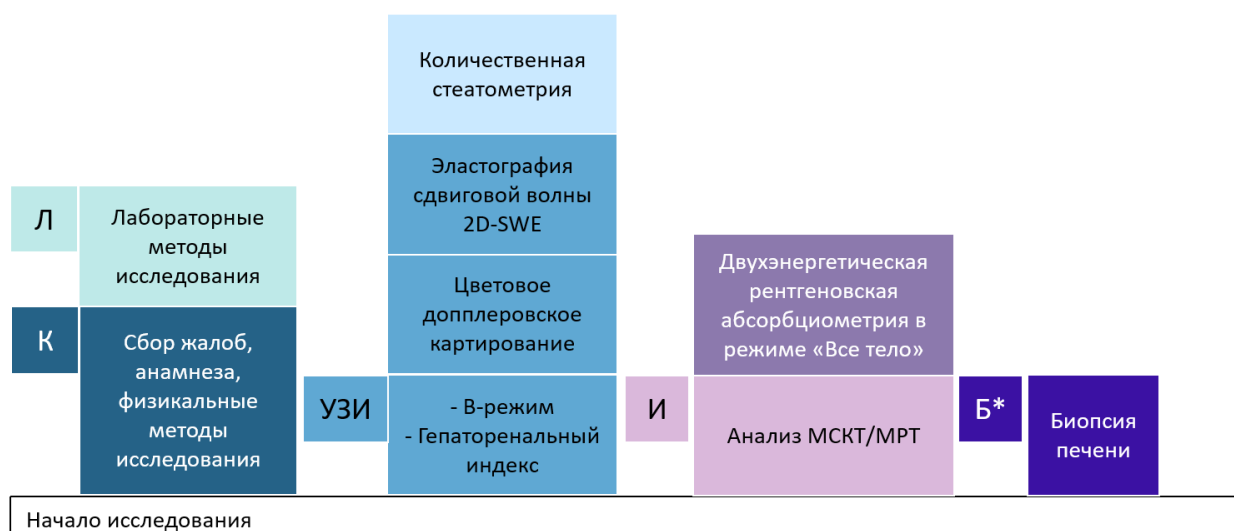


Рисунок 88. Комплекс клинико-лабораторно-инструментальных процедур №4 (для 1 года исследования)

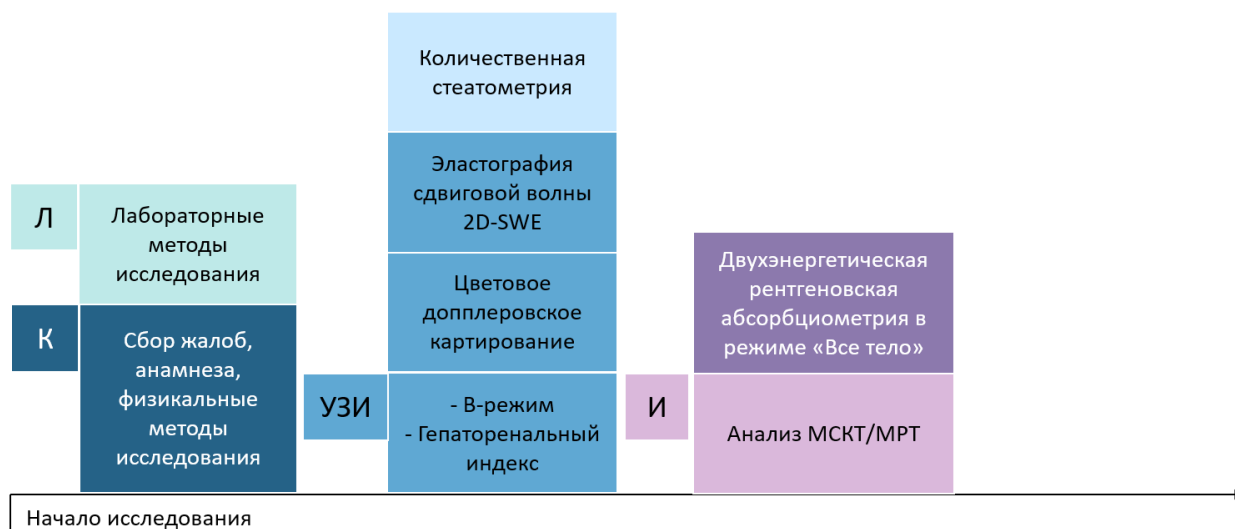


Рисунок 89. Комплекс клинико-лабораторно-инструментальных процедур №5 (для 2 года исследования)

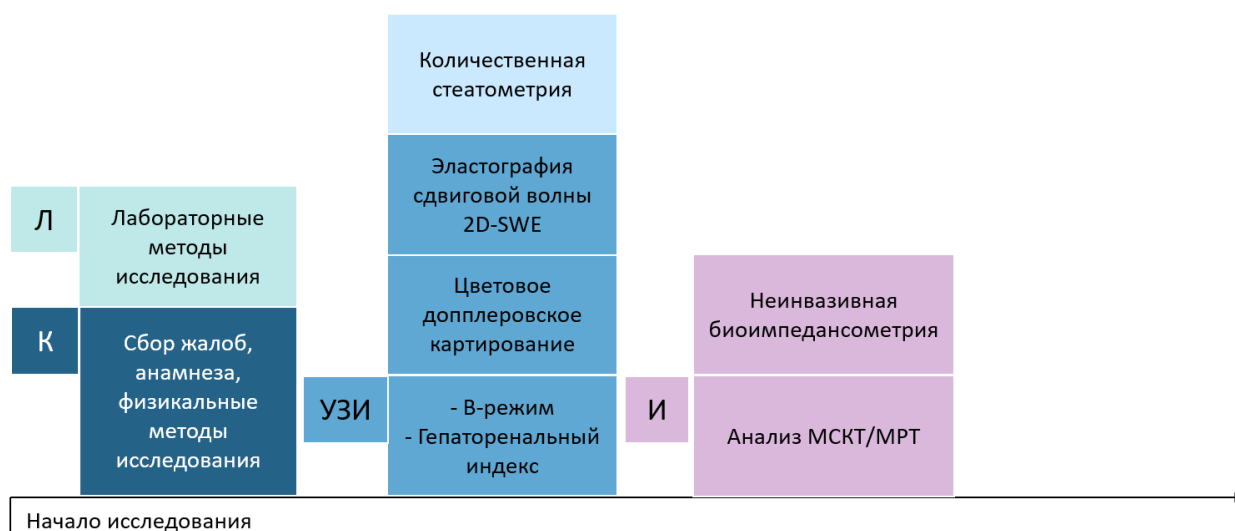


Рисунок 90. Комплекс клинико-лабораторно-инструментальных процедур №6 (для 3 года исследования)

Исследование пациентов с ОСП было дополнено использованием новой УЗ методики для проведения дифференциальной диагностики между ОСП и кистами печени (Патент RU2715440C1 от 28.02.2020) [99].

В результате исследования создан алгоритм мониторинга немедикаментозного лечения НАЖБП у пациентов с разным уровнем комплаентности на протяжении 1-36 месяца наблюдения и лечения (рис. 91).

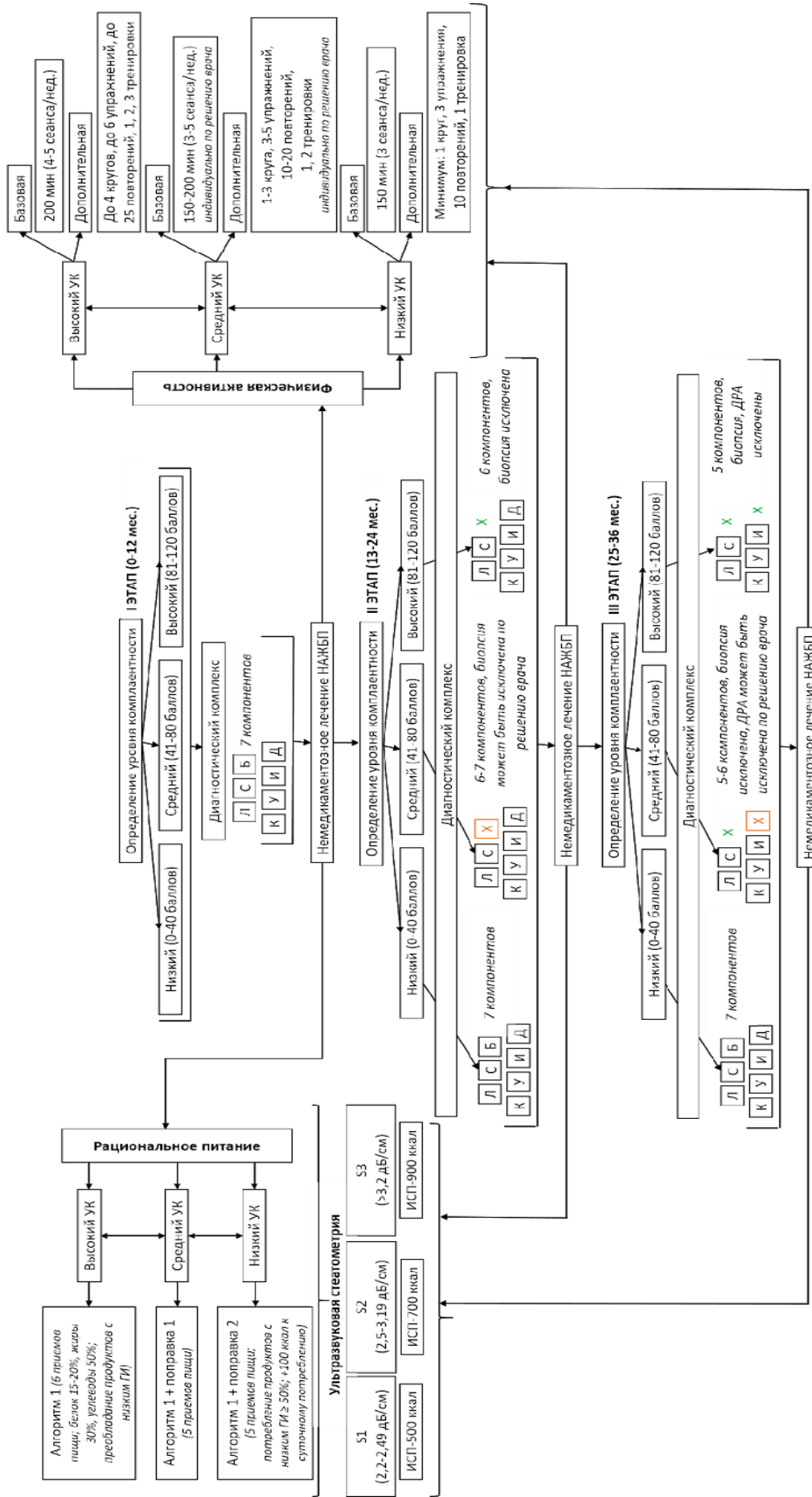


Рис. 91. Алгоритм мониторинга не медикаментозного лечения неалкогольной жировой болезни печени. **Примечания:** 1. Оценка уровня комплаентности согласно опроснику “Уровень комплаентности”. 2. Комплекс клинико-лабораторно-инструментальных процедур (К - сбор жалоб, анамнез, физикальные методы исследования; Л - лабораторные методы исследования; УЗИ - комплекс ультразвуковой диагностики, включающий в себя серошкальный В-режим, определение гепаторенального индекса, ЦДК, эластография сдвиговых волн; С - количественная ультразвуковая стеатометрия; И - инструментальные методы исследования (неинвазивная биомедансометрия, ретроспективный анализ исследований МСКТ/МРТ); Д - ДРА в режиме “Все тело”; Б - биопсия печени. 3. Немедикаментозное лечение: РП - рациональное питание; ИСП - индивидуальная суточная потребность; ФА - физическая активность.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время НАЖБП является серьезной проблемой современного здравоохранения. Несмотря на то, что ряд авторов не считает ее достаточно значимой по сравнению с другими диффузными заболеваниями печени в силу ее метаболической основы и возможности обратного развития, НАЖБП тесно связана с возникновением и прогрессированием внепеченочной патологии. Так, Азизов В.А. (2013) сходитя во мнении с большинством ученых, занимающихся данной проблемой, что пациенты, имеющие МС также находятся в группе высокого риска ССЗ, что требует их своевременного выявления и лечения. С учетом того, что у большинства пациентов с МС имеется НАЖБП, то данное утверждение относится и к ним. Особое внимание следует уделять пациентам с сочетанием ожирения и АГ с учетом того, что они усугубляют течение друг друга, что приводит к инвалидизации и смертности у данной группы пациентов.

Наблюдается отсутствие полной осведомленности не только пациентов, но и медицинских и научных сотрудников об этиологии, патогенетических механизмах, течении и исходах данного заболевания, что в свою очередь делает его еще более социально значимым в условиях отсутствия превентивных мер развития НАЖБП.

Среди причин ожирения и МС помимо алиментарно-конституциональных, малоподвижного образа жизни, лежат также генетические, метаболические, эндокринные нарушения, прием некоторых лекарственных средств, что подтверждают Ивашкин В.Т. и соавт. (2016) в большинстве своих научных публикаций и в клинических рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации. Развитие МС сопровождается увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которое влечет за собой ряд осложнений, в первую очередь поражая сердечно-сосудистую систему. Некоторые авторы, в том числе Ляпина М.В., Вахрушев Я.М., Лукашевич А.П. (2018) активно развивают направление

изучения интестинальных механизмов в генезе МС. Мы согласны с мнением авторов Жиркова И.И. Гордиенко А.В., Сердюкова Д.Ю., Дорохова Г.Ю. (2020) о ключевых моментах этиопатогенеза НАЖБП и их особенностях. Тенденции 21 века сводятся к увеличению количества людей трудоспособного возраста, ведущий малоподвижный образ жизни в силу выбранной профессии (экономисты, юристы, специалисты-ИТ, др.), но еще больше – к увеличению количества людей, не имеющих возможность рационально питаться в силу своего рабочего графика или уровня заработной платы (медики, педагоги, специалисты технических профессий, др.), что приводит к резкому росту числа людей с избыточной массой тела. НАЖБП в настоящее время не имеет единого, общего определения, которое было бы согласовано между учеными разных стран, но тем не менее большинство мнений сходятся на том, что в основе ее патогенеза лежат феномены ИР и ГИ, что непосредственно связывает НАЖБП, ожирение, МС и СД в единый патогенетический комплекс. По данным эпидемиологических исследований, распространенность НАЖБП среди указанных групп пациентов достигает 70-90%. Баланова Ю.А. и соавт. (2020) говорят о возможности прогнозирования роста общего числа лиц, имеющих МС в виду знания о уже имеющихся тенденциях и эпидемиологии. В рамках нашего исследования у всех пациентов (согласно критериям включения) наблюдалась повышенная масса тела. Из них 37% по показателю ИМТ имели избыточную массу тела, 38% - ожирение I степени, 22% - ожирение II степени, 3% - ожирение III степени. У 41,4% из всех пациентов был выявлен СД 2 типа (стабильное повышение глюкозы по данным биохимического анализа крови), у 56% - МС (с учетом основного и дополнительных критериев), у 43% - АГ. Также среди пациентов данного исследования у 79% по данным липидограммы была выявлена дислипидемия (повышение ТГ, ЛПНП, снижение ЛПВП), которая является важнейшим фактором развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний.

Несмотря на разрозненность мнений разных авторов также относительно критериев диагностики МС и стадийности/этапности НАЖБП, никто не отрицает

наличие последовательных патоморфологических изменений при НАЖБП, которые можно представить в виде вектора «стеатоз печени→стеатогепатит→фиброз→цирроз→ГЦК». Известно, что НАЖБП стоит на первом месте среди причин цирроза и ГЦК. Мы согласны с Бобровым А.Н. (2006) и с основными положениями его диссертации (на соискание степени кандидата медицинских наук), выносимыми на защиту о том, что цирроз печени - заболевание, характеризующееся высоким показателем летальности в том числе и среди лиц трудоспособного возраста (69,9% всех смертельных исходов).

Так, современные реалии заключаются в малоподвижном образе жизни, не рациональном питании (в виде отсутствия режима потребляемой пищи, нестабильного каллоража блюд, повышения необходимой нормы для покрытия энергозатрат, др.), не стабильности рабочего дня у части населения, массовом переходе на дистанционную работу (после пандемии COVID-19 в 2020 г.), росте частного сектора общественного питания с недорогой едой («fast-food»), росте общего уровня стресса на фоне политических и экономических кризисов, а также в повышении пенсионного возраста в РФ. Все это приводит к ожирению, МС, СД 2 типа (с осложнениями данного заболевания), дислипидемии, заболеваниям сердечно-сосудистой системы, в том числе к АГ, а также к НАЖБП, в рамках которой имеет место не только стеатоз, гепатит и фиброз печени, но также возможность цирротической трансформации и малигнизации. Все это усиливает значимость данного заболевания в общей популяции, и особенно среди социально-активных, трудоспособных групп населения.

Тем не менее общего мнения по медикаментозному лечению данных пациентов не существует. Авторы из разных стран (для обобщения данных в рамках исследования нами рассматривались РОПИП, РГА (Россия), EASL (Европа), AASLD (Америка), WGO (мир)) спорят о возможности применения у пациентов с НАЖБП огромного количества лекарственных препаратов (среди которых ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины), производные фибровой кислоты (фибраты), антиоксиданты, антифибротические препараты (витамин E,

пентоксифиллин), омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, инсулиносенситайзеры, УДХК, эссенциальные фосфолипиды, препараты растительного происхождения, метадоксин, адематеонин, глицирризиновая кислота, ингибиторы желудочно-кишечной липазы, обратного захвата серотонина, норадреналина, допамина, аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1, ионно-обменные смолы). Большинство зарубежных ученых заявляют о невозможности их применения в качестве монотерапии (без немедикаментозного лечения) в силу отсутствия доказанной эффективности двойными рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями именно у пациентов с НАЖБП и, соответственно, в связи с применением данных препаратов «офф-лейбл» при согласии пациента и высокой степени квалификации врача. Российские ученые допускают применение некоторых лекарственных препаратов в том числе Кащенко В.А., (2020), но больше в свете лечения ожирения и дислипидемии, также группа авторов во главе с Кащенко В.А. утверждают, что большое обилие лекарственных препаратов, используемых в настоящее время для лечения НАЖБП свидетельствует не только о проведении активной научной работы в области данной нозологической единицы, но также и о спорной эффективности данных средств. Все страны сходятся на мнении о том, что немедикаментозные методы лечения (повышение физической активности, смена характера питания с целью снижения массы тела) должны в течение длительного срока (годы) назначаться всем пациентам с НАЖБП, и лишь в случае неэффективности этих методов допускается дополнение в виде медикаментов но под четким контролем лечащего врача и не прекращая немедикаментозной терапии.

Ряд авторов, в том числе Вахрушев Я.М. (2020) говорят о возможности применения медикаментозной терапии в комплексном лечении НАЖБП, однако с обязательным индивидуальным подходом к пациенту с учетом течения и стадии заболевания. Так, возможно дифференциальное лечение пациентов на стадии стеатоза с повышенным уровнем липидов и коэффициентом атерогенности, на

стадии стеатоза с повышенным уровнем инсулина, гликемии и ИР, а также на стадии стеатогепатита с повышенным бактериальным ростом. Корой П.В., Сляднев С.А., Ягода А.В. (2020) также говорят о возможности применения медикаментозной терапии со значительными улучшениями антропометрических и биохимических показателей в виду наличия взаимосвязи МС с молекулами адгезии при НАЖБП. Наше исследование не противоречит данным утверждениям, однако, неизменно указывает на необходимость проведения первичной немедикаментозной терапии до момента выраженного снижения или потери ее эффективности.

Что касается хирургических методов лечения НАЖБП – они эффективны при лечении данного заболевания (Кащенко В.В., 2020) в виду значительной и устойчивой потери веса после проведения операции, устранения как морфологических, так и биохимических проявлений НАЖБП, однако имеется и ряд осложнений (в том числе транзиторное ухудшение функции печени), противопоказаний, что не позволяет использовать данный метод лечения у всех пациентов, имеющих признаки стеатоза печени неалкогольной этиологии.

По данным российских ученых в 2007 г. общая распространенность НАЖБП среди популяции в нашей стране составляла 27%, а в 2015 г. - 37,3% (в том числе Драпкина О.М. (2014) и соавторы в ряде своих публикаций активно упоминают результаты эпидемиологического исследования DIREG_L_01903 (частота НАЖБП в 2007 г.) и DIREG_2 (вышеупомянутые результаты 2015 г.), что может свидетельствовать как о росте факторов риска среди населения (не рациональное питание, низкая двигательная активность, повышение массы тела), так и о росте числа методов диагностики, что говорит об увеличении интереса, в том числе активного, к данной проблеме российского здравоохранения. Среди методов диагностики следует выделять методы, позволяющие определить не только наличие у пациента НАЖБП, но и избыточной массы жира, МС, СД, в силу тесной взаимосвязи данных патологических состояний.

В свете терапевтического подхода к данной проблеме рекомендуется начинать опрос пациента со стандартного алгоритма сбора жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболевания, опросников. В рамках данного исследования была использована лишь часть рекомендуемых опросников, для оценки уровня качества жизни, выявления нарушений пищевого поведения, употребления алкоголя, оценки двигательной активности, уровня комплаентности, оценки влияния НАЖБП на жизнь пациента (SF 36 V. 2., CAGE, AUDIT, DEBQ, CLDQ-NAFLD, WPAI-NASH, IPAQ, ОДА 23+, уровень комплаентности). Reilly M.C. предлагает использовать опросник WPAI-NASH для оценки трудоспособности пациентов с НАЖБП, однако в рамках данного исследования большинство пациентов столкнулось с трудностями при ответе на данный опросник (Valp M.M., 2019). Это связано с тем, что часть пациентов с НАЖБП не испытывает жалоб и, соответственно, не имеет никаких ограничений в работе и повседневной деятельности, а другая часть пациентов помимо НАЖБП (чаще в стадии НАСГ) имеет СД 2 типа и/или МС, с сопутствующими осложнениями в виде сердечно-сосудистых заболеваний и им сложно оценить, что именно (какая именно патология) снижает их работоспособность и активность в течение дня.

В настоящий момент в РФ монография Кадырова Р.В. и др. (2014) представляет большой интерес в силу возможности оценки уровня комплаентности пациентов в баллах, и данный уровень можно оценить в рамках общей комплаентности (даже в том случае, если пациент не получает медикаментозную терапию). Такой подход позволяет разрабатывать алгоритмы проводимого немедикаментозного лечения исходя из уровня приверженности пациентов к данной терапии, тем самым повышая общую результативность в ходе динамического наблюдения за пациентами. Также группой автора из Омска с участием Ливзан М.А. (2020) был создан сравнительный регистр приверженности к лечению, что в очередной раз подтверждает значимость данного феномена.

Большая роль в оценке ожирения отводится физикальному методу исследования с определением роста, веса, ИМТ, ОТ, ОБ, их соотношения (Винницкая Е.В., 2020). С использованием только физикальных методов исследования возможно выявить основной критерий МС. Однако все ученые, занимающиеся изучением МС, утверждают, что выявления лишь одного (хоть и основного) диагностического критерия МС недостаточно, и обязательно необходимо выявлять еще и дополнительные критерии. Тем не менее, определение ОТ является быстрым и точным методом для определения пациента в группу риска по МС в рамках скрининга. Козиолова Н.В. и Конради А.О. (2007) говорят о необходимости научной дискуссии по теме оптимизации критериев МС: не смотря на то, что большинство ученых придерживаются мнения о необходимости наличия 1 основного и как минимум 2 дополнительных критериев для постановки диагноза МС (как и было сделано в нашем исследовании), Российский институт МС предлагает альтернативу в виде 2 основных и 1 дополнительного критерия, где в перечне основных критериев находится абдоминальное ожирение (ОТ>102 см у мужчин, ОТ>88 см у женщин) и артериальная гипертензия (уровень АД>130 и/или >85 мм.рт.ст. или лечение АГ препаратами). Данный подход действительно требует дальнейшего обсуждения в связи с тем, что у части пациентов, имеющих абдоминальное ожирение и 2 дополнительных диагностических критериев – нет АГ и они не принимают антигипертензивные лекарственные препараты, в том числе и в рамках основных исследуемых групп и контрольной группы 2 в нашем исследовании.

Течение НАЖБП на ранних стадиях характеризуется отсутствием жалоб и изменений печени, которые возможно выявить при использовании пальпации и перкуссии печени в большинстве случаев. Что же касается более поздних стадий, когда появляются жалобы и изменения при физикальном обследовании, изменения ткани печени (в частности фиброз печени) может уже быть необратим.

В рамках лабораторных методов исследования возможно проведение оценки инсулинорезистентности с использованием индексов НОМА, Саго. Для расчета данных показателей необходимы показатели глюкозы и инсулина, в виду отсутствия последних в рамках данного исследования эти индексы не оценивались. Общий анализ крови, биохимический анализ крови с липидо- и коагулограммами позволяет оценить наличие и выраженность воспалительных изменений в организме, в целом, воспалительных изменений в печени, основные печеночные синдромы, дислипидемию, признаки цирроза печени. Однако в статье Тарасовой Л.В. и др. (2019) говорится о неспецифичности лабораторных методов диагностики относительно НАЖБП, несмотря на их большое количество. То есть, мы можем косвенно судить о наличии патологического процесса в печени, но возможность диагностировать именно НАЖБП имеется лишь в случае комплексного дорогостоящего анализа многих показателей, которые позволят исключить другие диффузные заболевания печени (в том числе и АБП), а также выявить метаболические нарушения (в том числе жирового и углеводного обменов). Так, в рамках данного исследования, все полученные в пределах блока лабораторной диагностики показатели свидетельствовали о наличии у части пациентов МС, СД 2 типа и на их основании было произведено выделение пациентов в основные группы 2 и 3 с наличием НАСГ, также часть пациентов была исключена на этапе набора в исследование в связи с косвенными признаками наличия цирроза печени. Тем не менее данные показатели не отличались у пациентов разного пола и разных возрастных групп. Однако, следует отметить, что у пациентов исследуемых групп отмечалась четкая тенденция – повышение ИМЖ, присоединение СД 2 типа и/или МС определяли более тяжелое течение НАЖБП и определяли пациента в группы с НАСГ с клинически не значимым или значимым фиброзом печени, что в очередной раз доказывает патогенетическую значимость данных состояний в формировании НАЖБП. Также у пациентов с низким уровнем комплаентности к немедикаментозному лечению уровень ИМЖ сохранялся на исходном уровне или повышался, что еще сильнее усугубляло картину по НАЖБП.

Общий анализ мочи и биохимический анализ крови использовался для скринингового выявления пациентов с заболеваниями почек, что позволяло на этапе набора не включить данных пациентов в исследование, для снижения уровня ложноотрицательных результатов стеатоза печени. Среди лабораторных методов диагностики также можно выделить «ФиброМакс», Фиброметр, ФНО- α , ЦК-18, высокая стоимость которых и отсутствие в структуре ОМС не позволяет их использовать среди широкого слоя населения в клинической практике, в том числе и в научных исследованиях.

Из комплексных методов/шкал оценки имеется шкала BARD, индексы FLI, SteatoTest, NLFS, NFS, ELF, FibroTest, FIB-4 – данные показатели позволяют прогнозировать общую и сердечно-сосудистую смертность, смертность, вызванную заболеваниями печени, а также развитие диабета и летальность. В рамках исследования была использована часть этих индексов для дополнения инструментальных данных. Жирков И.И. и соавторы (2020) активно изучают диагностические возможности неинвазивных методов диагностики НАЖБП, в том числе и FLI. Авторы говорят о высокой информативности определения данного метода при выявлении стеатоза при НАЖБП в виду отличного качества диагностических моделей, оцениваемых по AUROC (0,941), однако мы считаем, что данный метод, несмотря на свои достоинства обязательно должен дополняться и другими методами, в том числе ультразвуковым для возможности проведения точной количественной оценки выраженности стеатоза печени, особенно в ответе на терапию.

Также Селиверстов П.В., Приходько Е.М., Джадхав С.Н. и др (2019) говорят о возможности определения митохондриальной дисфункции у пациентов с НАЖБП, однако данный метод достаточно сложен в исполнении, подразумевает взятие ДНК лейкоцитов венозной крови с последующим проведением полимеразной цепной реакции и не может быть использован в широкой клинической практике.

В качестве инструментальных методов выявления ожирения также могут быть использованы гидростатическое взвешивание, воздушная плетизмография, инфракрасное отражение, масс-спектральный анализ, нБИМ, ДРА в режиме «Все тело», УЗИ, МРТ, МСКТ подкожной и висцеральной жировой ткани. В рамках данного исследования диагностический вектор был сужен до использования нБИМ, ДРА в режиме «Все тело». Для диагностики диффузных заболеваний печени также может быть использовано УЗИ, МСКТ, МРТ. В связи с проведением научного исследования на клинической базе многопрофильной больницы (в связи с наличием большого количества пациентов, которым требуется проведение высокотехнологической диагностических процедур), а также с целью снижения стоимости, длительности и лучевой нагрузки проводимых процедур – анализ МСКТ/МРТ у пациентов исследуемых групп проводился только ретроспективно в случае наличия у них протоколов/изображений, сделанных ранее/во время исследования, но по назначению лечащего врача и по причинам, не связанным напрямую с НАЖБП.

По мнению ученых разных стран, прогностические маркеры течения НАЖБП (как благоприятного, так и неблагоприятного) изучены недостаточно. Однако, наличие этих знаний могло бы способствовать более точной и правильной коррекции не только диагностической тактики, но и лечебных мероприятий. Поэтому очевидно, что выявление, диагностика и прогноз течения НАЖБП среди населения является актуальной проблемой современной гепатологии. Данная ситуация обуславливает необходимость разработки новых диагностических алгоритмов, которые будут способствовать не только раннему выявлению стеатогепатита и клинически незначимого фиброза печени, когда процесс возможно обратить, но и динамическому мониторингу состояния печени у пациентов, проходящих долгосрочный курс немедикаментозной терапии в виде физической активности и рационального питания. Таким образом возможно достижение контроля над течением патологического процесса.

Несмотря на многообразие существующих методов диагностики ожирения, дислипидемии, стеатоза печени, гепатита и фиброза печени, имеется необходимость поиска неинвазивных методов диагностики с высоким уровнем чувствительности и в специфичности. В данном исследовании основной уклон был сделан на ультразвуковой диагностический блок с использованием стандартного серошкального В-режима, оценкой ГРИ, ЦДК, эластографии печени сдвиговых волн, а также количественной ультразвуковой стеатометрии. Пиманов С.И. (2016) сделал огромный вклад в развитие современной гепатологии с точки зрения ультразвуковой диагностики, опубликовав подробные детали использования метода полуколичественной оценки стеатоза печени у пациентов без сопутствующей нефропатии путем вычисления гепаторенального индекса, что было активно использовано у подавляющего большинства пациентов, принимавших участие в настоящем исследовании.

Многие авторы (Борсуков А.В., Морозова Т.Г. (2011-2019), Тарасова О.И. (2020) и др.), которые являются не только теоретиками, но и практикующими врачами ультразвуковой диагностики очень подробно описывают возможности ультразвуковой эластографии в диагностике диффузных и очаговых заболеваний печени. Однако, они также говорят об ограничениях применения метода ультразвуковой эластографии сдвиговых волн у пациентов с НАЖБП, в связи с тем, что данные, полученные путем исследования жесткости печени с использованием ультразвукового метода в большинстве случаев не совпадают с данными гистологической оценки макропрепаратов печени по шкале SAF. Мы подтверждаем данное расхождение результатов и в нашем исследовании и связываем это с наличием стеатоза печени, который искажает показатели жесткие в связи со с «вязкой» структурой жира, в котором физические принципы, на которых основано действие эластографии сдвиговых волн, действуют не так, как в жесткой, фиброзной ткани (особенно это заметно при степенях стеатоза печени S2, S3). Однако новая методика комбинированной эластографии, которая совмещает в себе и количественную ультразвуковую стеатометрию, и возможности

полуколичественного определения активности воспалительного процесса и количественного определения жесткости печени имеет более высокую корреляцию с результатами гистологического исследования микропрепаратов. Данный факт, на наш взгляд, может быть взят за основу дальнейших проспективных исследований по сравнению комбинированной эластографии и эластографии сдвиговых волн в диагностике фиброза печени у пациентов с НАЖБП. Мы согласны с Митьковым В.В. (2011) о необходимости тщательной подготовки пациента (уменьшения уровня газообразования в кишечнике) перед проведением УЗИ ОБП, однако в случае применения количественной ультразвуковой стеатометрии данным правилом в отдельных случаях можно пренебречь в связи с тем, что ультразвуковая стеатометрия проводится по определенной методике, которая включает себя проведение измерений в межреберье в верхних этажах брюшной полости непосредственно над тканью печени, в зоне, где маловероятно нахождение петель кишечника, а также с наличием у многих пациентов НАЖБП сопутствующего заболевания СД, который не позволяет им выполнять все рекомендации, направленные на снижение метеоризма. В настоящее время возможности количественной ультразвуковой стеатометрии печени с определением коэффициента затухания ультразвуковой волны в тканях в дБ/см освещаются в научной литературе недостаточно широко, несмотря на потенциальную пользу от применения данного метода в виду получения количественных характеристик в режиме реального времени с возможностью выбора конкретной зоны интереса среди пациентов с НАЖБП, получающих немедикаментозное лечение.

Поэтому целью нашего исследования стало определение диагностической ценности ультразвуковой стеатометрии в диагностике неалкогольной жировой болезни печени и мониторинге немедикаментозного лечения пациентов с НАЖБП. В ходе проведения исследования стало ясно, что ультразвуковая стеатометрия печени позволяет раньше других методов выявлять НАЖБП, определять стеатоз печени в количественных параметрах и прогнозировать неблагоприятное течение в зависимости от уровня стеатоза печени.

Для оценки стеатоза печени мы использовали методику определения коэффициента затухания ультразвуковой волны в тканях, при которой врач имеет возможность выбрать зону интереса в печени, свободную от крупных сосудов и желчных протоков и с поддержкой автоматизированной системы оценить уровень, так называемой, вязкости печени в выбранной зоне. Данная система при использовании в 4 группе пациентов с очаговым жировым стеатозом, имеет ряд особенностей. Так, визуализационное окно В-режима в рамках ультразвуковой стеатометрии позволяет по косвенным признакам установить факт наличия в этой зоне стеатоза печени. Последующие действия по количественному подсчету стеатоза в дБ/см подтверждали наличие жирового гепатоза в этой зоне. Однако, очаговые жировые поражения печени у разных пациентов имели разный размер и площадь, в том числе площадь меньшую минимально возможной площади настраиваемой зоны интереса, что могло отразиться на полученных результатах в сторону их занижения. Также для дифференциальной диагностики ОСП и кист печени был разработан специальный УЗ алгоритм с использованием эластографии (которая вызывает движение жидкости внутри кисты) и ЦДК (которое может данное движение жидкости зафиксировать).

ДРА в режиме «Все тело» представляет собой важный метод в комплексе оценке МС и косвенного выявления НАЖБП. С. Crabtree и соавторы в 2019 г. опубликовали статью, в которой рассматриваются сравнительные возможности использования ДРА в режиме «Все тело» и МРТ в оценке висцерального ожирения. Авторы говорят о преимуществах и недостатках каждого из методов. Мы согласны с учеными в том, что ДРА может быть использована для количественной оценки абдоминального ожирения в связи с доступностью (в том числе и финансовой) данного метода и минимальной лучевой нагрузкой. Однако, утверждение «МРТ является золотым стандартом в количественном определении жировой ткани после макроскопической и гистологической оценки при биопсии и аутопсии» достаточно спорно. Да, МРТ позволяет производить более точную полуколичественную оценку стеатоза печени и подкожной жировой ткани, однако имеет высокую

стоимость, высокую длительность процедуры и нагрузку (в стационарных и амбулаторных ЛПУ государственного типа) на острые нозологические формы (неврологического, хирургического, онкологического профилей), что резко сужает возможность использования данного метода у пациентов с ожирением, МС, НАЖБП, которые часто даже не предъявляют жалоб. В рамках нашего исследования было выявлено, что с учетом данных ДРА в режиме «Все тело» имеется более полная картина распределения пациентов по степеням стеатоза печени в виду наличия большего количества показателей абдоминального ожирения, нежели чем при нБИМ. То есть одного показателя ИМЖ (несмотря на большую его объективность по сравнению с ИМТ) не достаточно для прогнозирования рисков НАЖБП в случае первичного обследования пациента. Общая картина становится более обширной при использовании дополнительно такого показателя как соотношение висцерального и подкожного жира. Определение основного обмена пациента также является одним из приоритетных для последующих расчетов общего калоража питания в рамках немедикаментозной терапии.

Большинство авторов отмечают, что биопсия печени с последующей оценкой гистологических микропрепаратов до сих пор остается «золотым стандартом» в диагностике диффузных заболеваний печени, в том числе и НАЖБП (Павлов Ч.С., 2007, Gerhardt F., 2020, Rockey D.C., 2009). Более того ряд авторов активно развивает методы гистологической оценки микропрепаратов печени с подключением полуавтоматических систем подсчета адипоцитов. Однако в ходе исследования было выявлено, что все меньшее количество пациентов согласны на проведение данной манипуляции. Перед предложением конкретным пациентам о проведении биопсии печени тщательно были проанализированы все состояния, которые могут служить противопоказаниями для проведения данной манипуляции согласно основной работе Павлова Ч.С. и Котович М.М. (2007) о месте биопсии и морфологического исследования ткани печени в медицинской практике, где были взвешены все риски и предусмотрены возможные осложнения. Однако, отсутствие

жалоб и клинических проявлений у большинства пациентов, связанных с НАЖБП, эмоциональная нестабильность, связанная с недовольством своим внешним видом с избыточной массой тела или ожирением, открытый доступ к интернет-источникам с подробным описанием процедуры исследования и перечня возможных осложнений, а также определенная болезненность процедуры резко снижает уровень комплаентности пациентов к проведению биопсии печени. Даже среди тех пациентов, которые согласились на проведение биопсии печени после неоднократных поясняющих разговоров с врачом-исследователем (n=49), лишь малая часть согласилась на повтор данной манипуляции в финале исследования (n=17) через 3 года от начала немедикаментозного лечения. Никто из пациентов (даже с высоким уровнем комплаентности) не согласился на ежегодную биопсию печени с целью объективного контроля за динамическим состоянием ткани органа и изменением уровнем жира. Таким образом, в ходе исследования был выявлен низкий уровень комплаентности к проведению биопсии печени – 25,8% - 31 балл (баллы выражены в процентах для более полного понятия ситуации). Данное обстоятельство вынуждает искать новые методы диагностики, которые бы обладали высоким уровнем чувствительности и специфичности, и в то же время были неинвазивными для возможности их использования на каждом этапе контроля пациентов, проходящих немедикаментозную терапию по поводу НАЖБП. А в виду необходимости комплексного подхода к пациентам с НАЖБП, как к пациентам имеющих не только НАЖБП, но еще и ожирение (а в большинстве случаев еще и МС и/или СД 2 типа) - «золотой метод» без учета биопсии печени не может быть одним, вместо этого необходима разработка комплексного диагностического алгоритма с обязательным наличием в нем количественной ультразвуковой стеатометрии печени в силу высокого уровня его корреляции как с гистологическим исследованием печени по шкале SAF ($r=0,94$), так и с ДРА в режиме «Все тело» ($r=0,89$).

Нами были установлены пороговые значения показателей количественной ультразвуковой стеатометрии печени для пациентов с разным уровнем стеатоза

печени, свидетельствующих об ухудшении патологического процесса до выраженной клинической картины. Так, коэффициент затухания ультразвуковой волны в тканях соответствует при $S_0 < 2,19$ дБ/см, при $S_1 - 2,2-2,49$ дБ/см, при $S_2 - 2,5-3,19$ дБ/см, при $S_3 > 3,2$ дБ/см. Данные показатели несколько отличаются от тех, которые приводят в своих работах разные авторы, работающие в направлении ультразвуковой стеатометрии диффузных заболеваний печени, однако, мы считаем указанные интервалы более корректными в выявлении и комплексной оценке НАЖБП в ходе немедикаментозной терапии.

Маевская М.В. и Ивашкин В.Т. в 2018 г. опубликовали статью о необходимости применения правильного/здорового питания и модификацию образа жизни как в аспекте профилактики так и лечения НАЖБП для создания «хорошего жизненного прогноза», делая акцент на том, что только средиземноморская диета в настоящее время имеет научные доказательства пользы для здоровья человека (снижение риска возникновения СД, развития ГЦК, оказание противовоспалительного и антифибротического действий). Мы согласны с данными учеными, однако считаем, что необходимо дальнейшее исследование различных алгоритмов питания среди пациентов с НАЖБП в связи с тенденцией к персонализированному подходу. Так, пациенты отличаются не только степенью ожирения или наличием/отсутствием МС, СД, АГ и/или других сопутствующих заболеваний, но также и степенью стеатоза печени, которую можно выразить количественно и уровнем комплаентности, что в комплексе оказывает влияние на эффективность того или иного подхода к немедикаментозному лечению НАЖБП.

Нами были разработаны усовершенствованные алгоритмы рационального питания и физической активности (базовой и дополнительной) для пациентов с НАЖБП в зависимости от степени выраженности стеатоза печени, сопутствующих заболеваний и уровня комплаентности пациентов. Критерий назначения того или иного алгоритма определялся для каждого пациента индивидуально и пересматривался на каждом визите пациента в виду дополнений/изменений в анамнез его заболевания, а также в виду изменений результатов опросников. Также

для оценки динамических изменений в рамках исследования были разработаны диагностические алгоритмы оценки результативности немедикаментозного лечения и состояния пациентов с НАЖБП (комплексы клинико-лабораторно-инструментальных процедур №1-6). Данные алгоритмы также зависят от уровня комплаентности пациентов и длительности терапии (так, мы допускаем возможность не выполнять биопсию печени у пациентов начиная со 2 года исследования/лечения и ДРА в режиме «Все тело» с 3 года исследования/лечения) в связи с высокой корреляцией данных, получаемых с использованием ультразвуковой стеатометрии.

В ходе динамического наблюдения за пациентами на фоне проводимой немедикаментозной терапии, у всех пациентов с высоким уровнем комплаентности и у большинства пациентов со средним уровнем комплаентности исчезли жалобы, связанные с НАЖБП, ожирением, МС, ОТ уменьшился, нормализовались все лабораторные показатели, указывающие на наличие воспалительной активности в ткани печени, нормализовались показатели липидограммы. У части пациентов со средним и низким уровнем комплаентности количество жалоб снизилось, частично отмечено незначительное уменьшение ОТ и снижение уровня печеночных трансаминаз до нормальных значений, показатели липидограммы у данных пациентов частично снизились, но до полной нормализации необходимо продолжить немедикаментозное лечение с одновременным повышением уровня комплаентности пациентов. Что касается инструментальных методов диагностики, то у всех пациентов с высоким и средним уровнем комплаентности отмечалось снижение массы жира, в том числе уменьшение количества висцерального жира, как показателя МС. У пациентов с низким уровнем комплаентности данное снижение отмечалось в меньшей степени и в большинстве случаев динамика имела волнообразный вид с подъемами до изначальных значений. Так, нами было установлено, что немедикаментозное лечение может быть признано эффективным (результативным в виде снижения массы жира согласно установленным интервалам) в случае, когда комплаентность пациента является высокой или

средней, но в интервале значений выше 61,7% (более 74 баллов согласно опроснику «Уровень комплаентности»). Также было установлено, что первой на проводимое немедикаментозное лечение реагирует именно подкожная жировая ткань, начиная уменьшаться в объеме при должном соблюдении пациентом всех рекомендаций врача. После уменьшается висцеральная ткань с небольшим интервалом после которой начинает уменьшаться количество жировой ткани в печени. Что касается пациентов 3 группы с НАСГ и клинически значимым фиброзом печени (F2-F3), то здесь процесс нормализации НАЖБП идет более медленно, чем в группах без НАСГ и без клинически значимого фиброза, что отмечается в результатах лабораторных методов исследования, а также в результатах ультразвуковой стеатометрии и эластографии сдвиговых волн печени.

Наиболее выраженная жировая инфильтрация печени была выявлена у всех групп пациентов в начале исследования. У пациентов 1-3 основных групп уровень коэффициента затухания ультразвуковой волны на начальных этапах исследования всегда был выше, чем показатели контрольной группы; его массовое снижение отмечалось, преимущественно, после 12 месяцев немедикаментозного лечения.

В ходе лечения и динамического наблюдения за пациентами удалось снизить количество пациентов с НАС с 29,9% до 12,1%, количество пациентов с НАСГ с 49% до 7%, количество пациентов с клинически значимым фиброзом с 20,4% до 10,8%. В контрольной группе №2 – у пациентов с НАЖБП, получающих весь комплекс клиничко-лабораторно-инструментальных процедур за исключением ультразвуковой стеатометрии данные показатели составили с 25% до 13,63%, с 54,55% до 25%, с 20,45% до 11,36%, соответственно, что позволяет предположить важность ультразвуковой стеатометрии в комплексном подходе оценки результатов немедикаментозного лечения и их коррекции на каждом этапе контроля.

В ходе исследования были предложены пороги показателей количественной ультразвуковой стеатометрии для определения дальнейшего прогноза течения неалкогольной жировой болезни печени. В качестве определения термина

«неблагоприятный прогноз течения НАЖБП» было принято следующее: неалкогольный стеатогепатит, при котором у большинства пациентов основных исследуемых групп и контрольной группы 2 отмечалось развитие фиброза печени по данным ультразвуковой эластографии сдвиговых волн. Для клинически незначимого фиброза печени (F0-F1) данный порог составил 2,47 дБ/см, для клинически значимого фиброза печени (F2-F3) – 2,73 дБ/см.

Также в финале исследования нами была использована ультразвуковая стеатометрия с определением показателей в дБ/см/МГц в рамках комбинированной эластографии с дополнительной количественной ультразвуковой оценкой воспалительной активности и фиброза печени. Выявлено совпадение данных ультразвуковой стеатометрии печени с данными комбинированной эластографии с определением стеатоза печени при степенях стеатоза печени S0, а также S3, в промежуточных интервалах S1-S2 наблюдалось расхождение данных на 1 пациента в каждой из групп. Так, данный метод может быть использован для выявления и определения выраженности стеатоза печени, однако для оценки его возможностей в рамках длительного немедикаментозного лечения пациентов с НАЖБП необходимо проведение дополнительных исследований.

Из вышесказанного можно сделать вывод, что ультразвуковая количественная стеатометрия с оценкой коэффициента затухания ультразвуковой волны (дБ/см) является важным инструментом оценки наличия и прогноза течения НАЖБП. При этом метод в комплексе с клиничко-лабораторными-инструментальными данными выступать основой для постановки диагноза НАЖБП. Также данный метод может расцениваться не только как скрининговый метод, но и основной метод в ходе динамического наблюдения пациентов, проходящих немедикаментозную терапию, т.к. позволяет выявить стеатоз печени и определить его выраженность еще до клинического наступления ухудшение состояния по вектору «гепатит→фиброз». Использование количественной стеатометрии в рамках комплекса комбинированной эластографии позволяет также единомоментно количественно оценивать воспалительную активность и фиброз

печени. Однако, для создания полной картины заболевания (особенно, когда НАЖБП сочетается с МС и/или СД 2 типа), метод ультразвуковой стеатометрии следует применять только в комплексе с проведением клинико-лабораторно-инструментального комплекса для подбора корректной тактики дальнейшего ведения данных пациентов. Таким образом, наличие метода количественной ультразвуковой стеатометрии в комплексном алгоритме ведения пациентов с НАЖБП способствовало бы раннему выявлению разнообразных стадий заболевания, детальной оценки их выраженности и назначению индивидуализированной корректирующей терапии еще до стадии выраженных клинических проявлений.

ВЫВОДЫ

1. Для диагностики и мониторинга немедикаментозного лечения неалкогольной жировой болезни печени предложено применение усовершенствованного клиничко-лабораторно-инструментального диагностического комплекса (чувствительность 93,1%, специфичность 89,7%, точность 91,4%, ДИ 0,901-0,926).
2. При неалкогольной жировой болезни печени возможно использование количественной ультразвуковой стеатометрии в качестве референтного метода как для первичного выявления заболевания, так и для мониторинга немедикаментозного лечения (чувствительность 90,7%, специфичность 92,4%, точность 91,6%, ДИ 0,909-0,928).
3. При немедикаментозном лечении неалкогольной жировой болезни печени необходима оценка уровня комплаентности в начале лечения – в случае его нахождения на уровне 61,7% (74 балла по опроснику «Уровень комплаентности») и выше лечение может быть признано результативным.
4. Оптимальный комплекс диагностики и мониторинга немедикаментозного лечения неалкогольной жировой болезни печени включает в себя оценку уровня комплаентности, использование количественной ультразвуковой стеатометрии и двух-энергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме «Все тело» (чувствительность 92,8%, специфичность 92,3%, точность 92,5%, ДИ 0,918-0,936).
5. Порог показателя количественной ультразвуковой стеатометрии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатогепатита с высоким риском начала формирования фиброза печени $>2,47$ Дб/см, на стадии стеатогепатита с переходом в клинически значимый фиброз печени F2-F3 $>2,73$ Дб/см.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В обследовании пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени целесообразно использование комплексной клинико-лабораторно-инструментальной диагностики с количественной ультразвуковой стеатометрией печени, с учетом высоких уровней чувствительности и специфичности метода (90,7% и 92,4%, соответственно). Данный неинвазивный подход позволяет оценить как степень выраженности стеатоза печени (S0-S3), так и стадию неалкогольной жировой болезни печени в разные периоды наблюдения пациентов (неалкогольный стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени).
2. При выборе персонализированной программы немедикаментозного лечения (сочетание физической активности и рационального питания) предварительно необходимо оценивать уровень комплаентности пациентов и степень выраженности стеатоза печени по данным количественной ультразвуковой стеатометрии для повышения результативности лечения.
3. Для диагностики очагового стеатоза печени рекомендуется последовательное использование ультразвуковой эластографии сдвиговых волн и ультразвукового цветового доплеровского картирования. В случае отсутствия цветовых сигналов при проведении ультразвукового цветового доплеровского картирования в зоне исследования, очаговое образование определяется как очаговый стеатоз печени.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

С учетом распространенности и роста числа пациентов с ожирением, сахарным диабетом 2 типа, метаболическим синдромом, неалкогольной жировой болезнью печени, в сочетании с сопутствующей патологией (заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, опорно-двигательной систем и т.д.), необходимо проведение дальнейших проспективных исследований с включением большего количества пациентов с целью оценки изменений показателя количественной ультразвуковой стеатометрии на протяжении более длительного периода наблюдения (от 36 месяцев и более).

Актуальным является изучение влияния немедикаментозной терапии в разных временных промежутках на стадию неалкогольной жировой болезни печени и степень выраженности стеатоза печени у пациентов с низким, средним и высоким уровнем комплаентности с дополнительной оценкой необходимости введения компонентов медикаментозного лечения.

Важным представляется исследование влияния длительной немедикаментозной терапии на риск возникновения кардиоваскулярных событий, новых случаев сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии, острого нарушения мозгового кровообращения.

Представляется целесообразным дальнейшее изучение таких факторов как гендерная принадлежность, вида питания (в том числе у пациентов вегетарианцев), уровень социального и финансового благосостояния на результативность немедикаментозного лечения неалкогольной жировой болезни печени под контролем количественной ультразвуковой стеатометрии.

Дальнейшая разработка темы заключается в разработке новых алгоритмов диагностики и лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сопутствующей патологией, направленных на снижение риска возникновения осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Азизов, В. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиоваскулярные осложнения — в чем взаимосвязь? / В. А. Азизов, А. К. Алекперова, А. С. Рагимова // Евразийский кардиологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 69-75.
2. Аллахвердиева, Я. С. Современные возможности магнитно-резонансных технологий в диагностике ожирения печени / Я. С. Аллахвердиева, С. В. Воробьев, Н. И. Минеев // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2018. – Т. 13. – № 4. – С. 695-700.
3. Алымбаев, Э. Ш. Компоненты метаболического синдрома и основные проявления метаболических нарушений у детей школьного возраста / Э. Ш. Алымбаев, Б. А. Онгоева, Г. К. Кожоназарова // Бюллетень науки и практики. – 2019. – Т. 5. – № 11. – С. 79-84.
4. Анисимова, Е. В. Патология органов пищеварения при ожирении (обзор) / Е. В. Анисимова, И. В. Козлова, С. В. Волков, В. Л. Мещеряков // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7. – № 4. – с. 851-856.
5. Ахмедов, В. А. Неалкогольная жировая болезнь печени—драматическое последствие ожирения / В. А. Ахмедов // Медицинский алфавит. – 2019. – Т. 3. – № 20. – С. 37-40.
6. Ахмедов, В. А. Современные возможности неинвазивного прогноза фиброза печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / В. А. Ахмедов, О. В. Гаус // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2018. – № 3. – С. 19-24.
7. Ахмедов, В. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и коморбидность / В. А. Ахмедов, Н. Ф. Мамедова, О. В. Гаус // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2019. – № 3-4. – С. 47-52.
8. Байкова, И. Е. Алкогольная болезнь печени / И. Е. Байкова, И. Г. Никитин, Л. М. Гогова // РМЖ. – 2011. – Т. 19. – № 17. – С. 1067-1071.

9. Бакулин, И. Г. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? / И. Г. Бакулин, Ю. Г. Сандлер, В. А. Кейян [и др.] // Доктор. Ру. – 2015. – № 12. – С. 57-64.
10. Баланова, Ю. А. Метаболический синдром и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции 25-64 лет / Ю. А. Баланова, А. Э. Имаева, В. А. Куценко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – №. 4. – С. 45-57.
11. Балукова, Е. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и риск кардиоваскулярных событий / Е. В. Балукова // Русский медицинский журнал: Независимое издание для практикующих врачей. – 2013. – № 13. – С. 737-740.
12. Белобородова, Е. В. Состояние печени при хронических гепатитах различной этиологии (По данным морфологического исследования биоптатов печени) / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, И. Л. Пурлик [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2014. – № 1. – С. 31-37.
13. Берестень Н. Ф. Новый подход в оценке типа центральной гемодинамики при патологии печени / Н.Ф. Берестень, С.Н. Романов, Л.И. Барвиченко, А.О. Цыпунов // Эхография. – 2002. – Т. 3. – № 1. – С. 19-26.
14. Биссет, Р. Дифференциальная диагностика при абдоминальном ультразвуковом исследовании / Р. Биссет – Витебск: Белмедкнига, 1997. – 254 с.
15. Бобров, А. Н. Этиологический профиль циррозов печени с летальным исходом у стационарных больных / А. Н. Бобров, А. И. Павлов, С. В. Плюснин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2006. — № 2. — С. 19-24.
16. Бова, А. А. К вопросу о дифференциальной диагностике гепатоспленомегалии / А. А. Бова, П. В. Криушев // Военная медицина. – 2013. – № 4. – С. 18-25.
17. Борсуков, А. В. Оценка сравнительной эффективности методов инструментальной диагностики стеатоза печени у пациентов с метаболическим синдромом / А. В. Борсуков, Д. Ю. Вендиктова // Практическая медицина. – 2018. – Т. 16. – № 2. - С. 16-21.

18. Борсуков, А. В. Комплексная эластография в дифференциальной диагностике диффузных заболеваний печени / А. В. Борсуков, Т. Г. Морозова // Ученые записки Орловского государственного университета. – 2015. – № 4. – С. 378-383.
19. Борсуков, А. В., Буеверов, А. О., Тиханкова, А. В. Контраст-усиленное ультразвуковое исследование при диффузных заболеваниях печени - учебно-методическое пособие. Смоленск: ПНИЛ «Диагностические исследования и малоинвазивные технологии» ФГБОУ ВО СГМУ, 2020. – 35 с.
20. Борсуков, А. В., Крюковский, С. Б., Покусаева, В. Н. [и др.]. Эластография в клинической гепатологии (частные вопросы). – Смоленск: Смоленская городская типография, 2011. – 276 с.
21. Борсуков, А. В., Долгушин, Б. И., Косырев, В. Ю. [и др.]. Малоинвазивные технологии под ультразвуковой навигацией в современной клинической практике. – Смоленск: Смоленская городская типография, 2009. – 248 с.
22. Борсуков, А. В. Ультразвуковая диагностика стеатоза печени: разработка новой методики количественной оценки патологического процесса / А. В. Борсуков, Д. Ю. Вендиктова // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 2. – № 19. – С. 47-51.
23. Буеверов, А. О. Многоликий стеатогепатит / А. О. Буеверов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии: научно-практический журнал для клиницистов. – 2012. – № 3. – С. 3-9.
24. Буеверов, А. О. Эластография - новый метод неинвазивной диагностики фиброза печени / А. О. Буеверов // Гепатологический форум. – 2007. – № 2. – С. 14-18.
25. Буеверова, Л. Е. Неалкогольная жировая болезнь печени у больных с атерогенной дислипидемией: терапевтические возможности врача-интерниста / Л. Е. Буеверова, О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин // Российские медицинские вести. – 2014. – № 3. – С. 28-37.

26. Василевский, Д. И. Механизмы развития неалкогольной жировой болезни печени / Д. И. Василевский, С. Г. Баландов, К. А. Анисимова, Л. И. Давлетбаева // Российские биомедицинские исследования. – 2019. – Т. 4. - № 4. – С. 29-32.
27. Венидиктова, Д. Ю. Уровень комплаентности пациентов как основа назначения персонализированного немедикаментозного лечения неалкогольной жировой болезни печени / Д. Ю. Венидиктова // Практическая медицина. – 2021. – Т. 19. - № 1. – С. 96-105.
28. Венидиктова, Д. Ю. Методика ультразвуковой стеатометрии при неалкогольной жировой болезни печени: пилотные результаты / Д. Ю. Венидиктова, А. В. Борсуков, А. В. Алипенкова [и др.] // Клиническая практика. – 2019. – Т. 10. – № 1. – С. 23-29.
29. Венидиктова, Д. Ю. Ультразвуковая количественная стеатометрия печени у пациентов с избыточной массой жира: возможности усовершенствованной методики / Д. Ю. Венидиктова, А. В. Борсуков // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 64-69.
30. Венидиктова, Д. Ю. Немедикаментозное лечение неалкогольной жировой болезни печени: оценка эффективности ультразвуковой стеатометрией / Д. Ю. Венидиктова, А. В. Борсуков // Медицинский алфавит. – 2020. – № 10. – С. 38-42.
31. Гастроэнтерология и гепатология: клинический справочник [пер. с англ.] / Под ред. Н. Дж. Талли [и др.] – М.: Практическая Медицина, 2012. – 570 с.
32. Гастроэнтерология. Гепатология: [пер. с англ.] / под ред. Н. А. Буна [и др.] – М.: ООО «Рид Элсивер», 2009. – 192 с.
33. Гейвандова, Н. И. Роль эндотоксинемии в развитии неалкогольного стеатогепатита / Н. И. Гейвандова, А. В. Ягода, Г. Г. Бабашева [и др.] // Российские медицинские вести. – 2015. – № 2. – С. 41-47.
34. Глушков, Н. И. Гендерные особенности периферического атеросклероза: роль метаболических нарушений / Н. И. Глушков, М. А. Иванов, П. Б. Бондаренко [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. – 2018. – Т. 66. – № 1. – С. 57-64.

35. Голованова, Е. В. Механизмы фиброобразования при хронических заболеваниях печени и возможности антифибротической терапии / Е. В. Голованова // *Consilium medicum*. – 2015. – № 8. – С. 20-27.
36. Гончар, А. П. Сравнительный анализ плотности печени по данным КТ и низкодозной КТ органов грудной клетки / А. П. Гончар, В. А. Гомболевский, А. Б. Елизаров [и др.] // *Медицинская визуализация*. – 2020. – Т. 24. – № 1. – С. 39-47.
37. Губергриц, Н. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современные классификация, диагностика и лечение / Н. Губергриц // . – Киев: Віпол, 2010. – 334 с.
38. Дедов, И. И. Национальные клинические рекомендации по лечению морбидного ожирения у взрослых. 3-ий пересмотр (лечение морбидного ожирения у взрослых) / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, М. В. Шестакова [и др.] // *Ожирение и метаболизм*. – 2018. – Т. 15. – № 1. – С. 53-70.
39. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – Москва, 2015. – 29 с.
40. Драпкина, О. М. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903) / О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2014. – № 4. – С. 32-38.
41. Дорофеев, А. Э. Комплексная терапия неалкогольной жировой болезни печени в сочетании с синдромом избыточного бактериального роста / А. Э. Дорофеев, Н. Н. Руденко, С. М. Ткач, Ю. З. Дыня // *Современная гастроэнтерология*. – 2019. – № 1. – С. 77-84.
42. Дуданова, О. П. Маркеры печеночно-клеточного повреждения и воспаления при ранней форме неалкогольной жировой болезни печени / О. П. Дуданова, А. А. Шиповская, И. В. Курбатова // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. – 2017. – № 3. – С. 16-20.

43. Евдокимова, А. Г. Современные аспекты лечения сахарного диабета 2-го типа в кардиологической практике (в свете консенсуса EASD/ADA и отечественных рекомендаций) / А. Г. Евдокимова, А. А. Голикова, Р. И. Стрюк, Е. Г. Лобанова // *Consilium Medicum*. – 2019. – Т. 21. – № 5. – С. 69-77.
44. Епифанцев, В. В. Программно-аппаратный комплекс для проведения исследований импеданса биологических тканей / В. В. Епифанцев, А. А. Устюжанин // *Биомедицинская радиоэлектроника*. – 2013. – № 4. – С. 62-65.
45. Жданов, К. В. Неинвазивная диагностика фиброза печени у больных хроническим гепатитом С и абдоминальным ожирением / К. В. Жданов, М. В. Яременко, К. В. Козлов [и др.] // *Журнал инфектологии*. – 2020. – Т. 12. – № 1. – С. 40-47.
46. Жирков, И. И. Ключевые моменты этиопатогенеза неалкогольной жировой болезни печени / И. И. Жирков, А. В. Гордиенко, Д. Ю. Сердюков, Г. Ю. Дорохов // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. – 2019. – № 2 (66). – С. 219-222.
47. Жирков, И. И. Неинвазивные методы диагностики стеатоза при неалкогольной жировой болезни печени / И. И. Жирков, А. В. Гордиенко, И. М. Павлович [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2020. – Т. 174. – № 5. – С. 61-66.
48. Захаренко, С. М. Инфекции, микробиота кишечника человека и метаболический синдром / С. М. Захаренко, Ю. А. Фоминых, С. Н. Мехтиев // *Эффективная фармакотерапия*. – 2011. – № 7. – С. 14-22.
49. Звенигородская, Л. А. Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени. Сходства и различия. Особенности лечения / Л. А. Звенигородская, М. В. Шинкин // *Consilium Medicum*. – 2017. – Т. 19. – № 8. – С. 97-102.
50. Звенигородская, Л. А. Клиническое значение ключевых компонентов адипо-сердечно-сосудистой оси у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и неалкогольной жировой болезнью печени / Л. А. Звенигородская, А. М. Мкртумян, М. В. Шинкин [и др.] // *Эффективная фармакотерапия*. – 2021. – Т. 17. – № 20. – С. 26-36.

51. Зубов, А. Д. Пункционная биопсия печени под ультразвуковым контролем при хроническом вирусном гепатите / А. Д. Зубов // Международный медицинский журнал. – 2006. – № 1. – С. 99-103.
52. Ивашкин, В. Т., Лапина, Т. Л. Гастроэнтерология: Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 616. с
53. Ивашкин, В. Т. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов [и др.]. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – № 2. – С. 24-42.
54. Ивашкин, В. Т. Первый российский опыт неинвазивной диагностики фиброза печени с помощью аппарата «ФиброСкан» / В. Т. Ивашкин, Л. Я. Воликовский, Е. В. Тесаева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 4. – С. 65-69.
55. Ивашкин, В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей. М.: Издательский дом М-Вести, 2002. – 416 с.
56. Ильюченко, Л. Ю. Проблемы диагностики и лечения основных осложнений цирроза печени / Л. Ю. Ильченко // Фарматека. – 2007. – № 2. – С. 71-78.
57. Опросник «Уровень комплаентности» / Р. В. Кадыров, О. Б. Асриян, С. А. Ковальчук. – Владивосток: Мор. гос. ун-т, 2014. – 74 с.
58. Казюлин, А. Н. Место урсодезоксихолевой кислоты в терапии неалкогольной жировой болезни печени на разных стадиях заболевания: стеатоз, стеатогепатит, фиброз/цирроз /А. Н. Казюлин // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 4. – № 40. – С. 50-60.
59. Камышников, В. С. Карманный справочный врача по лабораторной диагностике - 6-е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2013. – 400 с.
60. Кащенко, В. А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: возможности терапевтического лечения / В. А. Кащенко, А. И. Мицинская, А. Ю.

- Соколов [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2020. – №. 3 (123). – С. 20-29.
61. Кейян, В. А. Диагностическая значимость стеатометрии при хронических заболеваниях печени / В. А. Кейян, Ю. Г. Сандлер, Т. Ю. Хайменова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – Т. 16. – № 1. – С. 40-45.
62. Клёсов, Р. А. Генетические биомодели метаболического синдрома / Р. А. Клёсов, О. И. Степанова // Биомедицина. – 2018. – № 1. – С. 50-58.
63. Козиолова, Н. В. Оптимизация критериев метаболического синдрома. Российский институт метаболического синдрома согласованная позиция / Н. В. Козиолова, А. О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13. – № 3. – С. 1-2.
64. Козлова, И. В. Неалкогольная жировая болезнь печени и кишечник: взаимосвязи и взаимовлияния / И. В. Козлова, Е. А. Лаптева, Л. И. Лекарева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 2 (138). – С. 86-91.
65. Коковина, Ю. В. Применение комбинированных гепатопротекторов у пациентов с диффузными изменениями печени и с измененным липидным спектром / Ю. В. Коковина, О. Н. Вишневская // Русский медицинский журнал. – 2015. – № 2. – С. 86-88.
66. Комшилова, К. А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени персонализированные подходы коррекции метаболических рисков / К. А. Комшилова, Е. А. Трошина // Медицинский совет. – 2018. – № 6. – С. 132-135.
67. Кононенко, И. В. Метаболический синдром с позиции эндокринолога: что мы знаем и что уже можем сделать / И. В. Кононенко, Е. В. Суркова, М. Б. Анциферов // Проблемы эндокринологии. – 1999. – Т. 45. – № 2. – С. 36-41.
68. Корой, П. В. Взаимосвязь метаболического синдрома с молекулами адгезии при неалкогольной жировой болезни печени / П. В. Корой, С. А. Сляднев, А. В. Ягода // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2020. – Т. 15. – № 1. – С. 23-27.

69. Космачева, Е. Д. Трансплантация печени и основные соматические заболевания у пациентов в отдаленном послеоперационном периоде / Е. Д. Космачева, А. Э. Бабич // *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. – 2015. – № 1. – С. 18-23.
70. Косыбаева, А. Е. Современные представления о метаболическом синдроме (обзор литературы) / А. Е. Косыбаева, И. В. Погуляева, Д. А. Кожамбердиева [и др.] // *Международный студенческий научный вестник*. – 2018. – № 1. – С. 43-60.
71. Котрова, А. Д. Микробиота кишечника и биохимические показатели крови при метаболическом синдроме / А. Д. Котрова, Е. И. Ермоленко, А. Н. Шишкин // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2021. – Т. 20. – № S1. – С. 44-45.
72. Красницкий, В. Б. Изучение физической активности у больных ИБС с помощью специализированного Опросника Двигательной Активности «ОДА-23+» / В. Б. Красницкий, Д. М. Аронов, С. О. Джанхотов // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2011. – Т. 10. – № 8. – С. 90-97.
73. Кытикова, О. Ю. Метаболические и генетические детерминанты нарушения липидного обмена при неалкогольной жировой болезни печени / О. Ю. Кытикова, Т. П. Новгородцева, Ю. К. Денисенко, Д. А. Ковалевский // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2020. – Т. 30. – № 2. – С. 15-25.
74. Лазебник, Л. Б. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) / Л. Б. Лазебник, В. Г. Радченко, Е. В. Голованова [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2017. – № 2 (138). – С. 22-37.
75. Лемешко, З. А. Лучевая диагностика в гастроэнтерологии / З.А. Лемешко // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2011. – № 1. – С. 79-84.
76. Лемешко, З. А. Методическое ультразвуковое исследование брюшной полости / З. А. Лемешко // *Клин. хирургия*. – 1987. – Т. 65. – № 2. – С. 134-141.

77. Ляпина, М. В. Терапия метаболического синдрома с позиции восстановления функционального состояния тонкой кишки / М. В. Ляпина, Я. М. Вахруше // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. – Т. 7. – № 1. – С. 91-92.
78. Маев, И. В. Современные и перспективные подходы к диагностике неалкогольной жировой болезни печени / И. В. Маев, Е. И. Кузнецова, Д. Н. Андреев // Consilium medicum. – 2015. - № 8. – С. 20-27.
79. Маев, И. В. Клинико-функциональные нарушения верхних отделов пищеварительного тракта у больных сахарным диабетом 2-го типа / И. В. Маев, А. А. Самсонов, Д. Т. Дичева [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15. – № 18. – С. 10-14.
80. Маевская, М. В. Печень и питание. Оптимальная диета при неалкогольной жировой болезни печени / М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28. – № 5. – С. 105-116.
81. Мамедов, М. Н. Компоненты метаболического синдрома у больных с артериальной гипертензией / М. Н. Мамедов, Н. В. Перова, В. А. Метельская [и др.] // Кардиология. – 1997. – Т. 37. – № 12. – С. 37-41.
82. Марунчин, Н. А. Оценка мультипараметрической эхографии в диагностике неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете 2 типа / Н. А. Марунчин, П. Н. Боднар, О. Б. Дынник, В. Г. Гурьянов // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2017. – № 2 (58). – С. 70-78.
83. Масленникова, Г. Я. Современные глобальные, региональные и национальные приоритетные стратегические направления профилактики и контроля неинфекционных заболеваний / Г. Я. Масленникова, Р. Г. Оганов, О. М. Драпкина // Профилактическая медицина. – 2020. – Т. 23. – № 2. – С. 7-12.
84. Махов, В. М. Алкогольная и неалкогольная жировая болезнь печени – учитываем и полостное пищеварение / В. М. Махов, Т. В. Володина, А. С. Панферова // Русский медицинский журнал. – 2014. – № 20. – С. 14-42.

85. Махов, В. М. Алкогольная болезнь печени и неалкогольная жировая болезнь печени-общность и различия / В. М. Махов // Лечащий врач. – 2012. – Т. 7. – С. 22-28.
86. Международная классификация болезней 10-го пересмотра, 2019 <https://xn---10-9cd8bl.com/>
87. Мелихова, С. П. Расчет индексов коморбидности при сахарном диабете 2 типа как осложнение метаболического синдрома / С. П. Мелихова, А. А. Зуйкова, В. И. Шевцова // Молодежный инновационный вестник. – 2018. – Т. 7. – № S1. – С. 68-69.
88. Мычка, В. Б. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) / В. Б. Мычка, Ю. В. Жернакова, И. Е. Чазова // Доктор. ру. – 2010. – № 3. – С. 15-18.
89. Митьков, В. В. Оценка воспроизводимости результатов количественной ультразвуковой эластографии / В. В. Митьков, С. А. Хуако, Э. Р. Ампилогова, М. Д. Митькова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2011. – № 2. – С. 115-120.
90. Митюкова, Т. А. Развитие метаболического синдрома у лиц репродуктивного возраста / Т. А. Митюкова, С. Б. Кохан, Е. Б. Лузина, О. Е. Полулях // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2018. – Т. 15. – № 1. – С. 76-83.
91. Мифтахова, А. М. Роль лептина в патогенезе стеатоза печени, стеатогепатита и дисфункции эндотелия при ожирении: обзор литературы / А. М. Мифтахова, Л. Д. Пестренин, И. Л. Гуляева // Пермский медицинский журнал. – 2020. – Т. 37. - № 3. – С. 58-65.
92. Морозова, Т. Г. Методологические основы применения мультипараметрической эластографии в диагностических алгоритмах заболеваний органов гепатопанкреатодуоденальной зоны: дис. на соискание ученой степени док. мед. наук – М., 2018. – 430 с.

93. Морозова, Т. Г. Комплексная эластография печени: алгоритм выбора методики при диффузных заболеваниях печени / Т. Г. Морозова, А. В. Борсуков // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2015. – № 3. – С. 19-26.
94. Николаев, Н. А. Управление лечением на основе приверженности / Н. А. Николаев, А. И. Мартынов, Ю. П. Скирденко [и др.] // Consilium Medicum. – 2020. – Т. 22. – № 5. – С. 9-18.
95. Онучина, Е. В. Новый взгляд на пищевые волокна при метаболическом синдроме / Е. В. Онучина // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – № 4. – С. 85-90.
96. Патент № 2648183 Российская Федерация, МПК А61В 5/00, А61В 8/00, G01N 33/48. Способ диагностики стеатоза печени: № 2017108293: заявл. 13.03.2017: опубл. 22.03.2018 / А. В. Борсуков, Т. Г. Морозова, Д. Ю. Венидиктова, Ю. В. Иванов. – 11 с.
97. Патент № 2691108 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ определения митохондриальной дисфункции у больных неалкогольной жировой болезнью печени: № 2018126445: заявл. 17.07.2018: опубл. 11.06.2019 / П. В. Селиверстов, Е. М. Приходько, С. Н. Джадхав/ - 14 с.
98. Патент № 2718325 Российская Федерация, МПК А61В 5/107. Способ прогнозирования развития неалкогольной жировой болезни печени при висцеральном ожирении: № 2018127134: заявл. 23.07.2018: опубл. 01.04.2020 / И. В. Логачева, Т. А. Рязанова, С. Б. Пономарёв, В. Р. Макарова. – 4 с.
99. Патент № 2715440 Российская Федерация, МПК А61В 8/08. Способ дифференциальной диагностики очагового жирового гепатоза и кист печени: № 2019120584: заявл. 28.06.2019: опубл. 28.02.2020 / А. В. Борсуков, Д. Ю. Венидиктова. – 9 с.
100. Павлов, Ч. С. Место биопсии и морфологического исследования ткани печени у детей и взрослых в практике клинициста / Ч. С. Павлов, М. М. Котович // Клиническая медицина. – 2007. – Т. 85. – № 9. – С. 72-77.

101. Павлов, Ч. С. Современные возможности эластометрии, Фибро и АктиТеста в диагностике фиброза печени / Ч. С. Павлов, Д. В. Глушенков, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18. – № 4. – С. 43-52.
102. Павлов, Ч.С. Эластометрия или биопсия печени: как сделать правильный выбор? / Ч.С. Павлов // Российские вести. – 2008. – № 1. – С. 31- 37.
103. Панфилов, С. А. Диагностика заболеваний печени, билиарного тракта, поджелудочной железы, селезенки и надпочечников с курсом патологической анатомии / С. А. Панфилов, Е. В. Панфилова // М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. –216 с.
104. Панченков, Д. Н. Биоимпедансный анализ в экспериментальной медицине / Д. Н. Панченков, С. Д. Леонов. // Смоленск: Маджента, 2012. – 13 с.
105. Пиголкин, Ю. И. Судебно-медицинская диагностика внезапной смерти при метаболическом синдроме / Ю. И. Пиголкин, Ж. В. Дорошева, Н. С. Оганесян, Д. В. Горностаев // Судебно-медицинская экспертиза. – 2018. – Т. 61. – № 1. – С. 60-64.
106. Пиманов, С. И. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии / С. И. Пиманов // М.: Практическая медицина, 2016. – 416 с.
107. Рагин, П. В. Развитие неинвазивных методов оценки пищевого статуса / П. В. Рагин, Н. З. Башун, А. Г. Мойсеенок // Наука, питание и здоровье. – 2019. – № 1. – С. 27-37.
108. Радченко, В. Г. Основы клинической гепатологии. Заболевания печени и билиарной системы / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева // Клинический справочник. – СПб.: Диалект, 2005. – 862 с.
109. Руденко, О. В. Распространение шумовых сигналов в мягких биологических тканях / О. В. Руденко, С. Н. Гурбатов // Акустический журнал – 2012. – Т. 58. – № 2. – С. 275-277.

110. Руденко, О. В. Нелинейные шумовые волны в мягких биологических тканях. / Руденко О.В., Гурбатов С.Н., Демин И.Ю. // Акустический журнал. – 2013. – Т. 59. – № 5. – С. 630–635.
111. Савастеева, И. Г. Ранние предикторы развития неалкогольной жировой болезни печени при сахарном диабете / И. Г. Савастеева, А. В. Рожко, Т. И. Евдочкова [и др.] // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2018. – № 4 (62). – С. 19-24.
112. Соколов, Е. И. Взаимосвязь ожирения с характером питания / Е. И. Соколов, В. В. Сущик // Кардиология. – 2015. – Т. 55. – № 5. – С. 54-58.
113. Степанов, Ю. М. Неалкогольная жировая болезнь печени: особенности метаболических изменений на разных этапах развития болезни / Ю. М. Степанов, Н. В. Недзвецкая, В. Б. Ягмур, И. А. Клемина // Гастроэнтерология. – 2018. – Т. 52. – № 1. – С. 13-18.
114. Стойкевич, М. В. Возрастные особенности состояния печени у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника по данным стеатометрии и сдвиговолновой стеатометрии / М. В. Стойкевич, И. С. Кононенко, Н. В. Недзвецкая // Гастроэнтерология. – 2018. – Т. 52. – № 2. – С. 78-82.
115. Стрюк, Р. И. Внутренние болезни / Р. И. Стрюк, И. В. Маев // Учебник. – ГЭОТАР-Медиа, 2010 – 496 с.
116. Стукова, Н. Ю. Применение ультразвуковой эластографии для оценки риска развития осложнений цирроза печени / Н. Ю. Стукова, Е. А. Краснякова, С. В. Морозов [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2015. – № 6. – С. 39-48.
117. Тарасова, Л. В. Обзор методов лабораторной диагностики, применяемых при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и алкогольной болезни печени (АБП) на современном этапе / Л. В. Тарасова, Ю. В. Цыганова, И. В. Опалинская, А. Л. Иванова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 4 (164). – С. 72-77.

118. Тарасова, О. И. Оценка эффективности ультразвуковой сдвиговой эластометрии и стеатометрии печени / О. И. Тарасова, Е. И. Кухарева, С. К. Красницкая [и др.] // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – №. 4. – С. 17-22.
119. Терещенко, Ю. А. Бессимптомное повышение активности сывороточных аминотрансфераз: этапы диагностического поиска / Ю. А. Терещенко, С. Ю. Терещенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – № 1. – С. 29-38.
120. Трофимчук, Т. А. Современные аспекты этиопатогенеза и лечения неалкогольной жировой болезни печени / Т. А. Трофимчук, Т. Е. Федорова, Н. В. Ефименко, Н. А. Мухотин // Курортная медицина. – 2017. – № 3. – С. 107-115.
121. Труфанов, Г. Е. Лучевая диагностика заболеваний печени / Г. Е. Труфанов // М.: Гэотар-Медиа, 2008. – 264 с.
122. Трухан, Д. И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации врача первого контакта / Д. И. Трухан // Consilium medicum. Гастроэнтерология. – 2014. – № 2. – С. 10-15.
123. Трухачева, Н. В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica / Н. В. Трухачева // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 384 с.
124. Трушина, Э. Н. Апоптоз гепатоцитов – патогенетический фактор прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени / Э. Н. Трушина, О. К. Мустафина, В. Д. Кузнецов // Сборник избранных статей по материалам научных конференций ГНИИ «Нацразвитие», Санкт-Петербург, 27–31 августа 2020 года. – СПб: Частное научно-образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Гуманитарный национальный исследовательский институт «НАЦРАЗВИТИЕ», 2020. – С. 33-36.
125. Хилл, К. Ультразвук в медицине. Физические основы применения/ К. Хилл [пер. с англ.] // М. ФИЗМАТЛИТ – 2008. – 544 с.
126. Халафян, А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А. А. Халафян // Учебное пособие. – М.: ООО «Бином-Пресс» – 2008. – 512 с.

127. Хамидова, Г. С. Лабораторно-генетические показатели неалкогольной жировой болезни печени / Г. С. Хамидова, С. Х. Юлдашева // Инновационные подходы в современной науке: сб. ст. по материалам LXI междунар. науч.-практ. конф. – № 1(61). – М.: Изд-во «Интернаука», 2020.
128. Ханарин, Н. В. Взаимосвязь развития неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистой патологии у пациентов с метаболическим синдромом / Н. В. Ханарин, О. Ю. Килина, Т. С. Кулакова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2018. – Т. 12. – № 1. – С. 60-65.
129. Цуканов, В. В. Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени / В. В. Цуканов, Э. В. Каспаров, Ю. Л. Тонких, А. В. Васютин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – №5. – С. 34-38.
130. Цыганкова, О. В. Неалкогольная жировая болезнь печени-болезнь цивилизации или синдром современности? / О. В. Цыганкова, А. Р. Бадин, А. А. Старичков, Н. Г. Ложкина // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2. – № 3. – С. 23-28.
131. Чеснокова, Л. В. Влияние снижения массы тела на течение неалкогольной жировой болезни печени: результаты 6-месячного проспективного наблюдения / Л. В. Чеснокова, И. М. Петров, И. А. Трошина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – № 1. – С. 66-73.
132. Чистякова, О. В. Метаболический синдром: причинно-следственные отношения между окислительным стрессом и хроническим воспалением / О. В. Чистякова, И. Б. Сухов, А. О. Шпаков // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2018. – Т. 104. – № 2. – С. 138-155.
133. Шальнова, С. А. Приверженность к здоровому образу жизни в российской популяции в зависимости от социально-демографических характеристик населения / С. А. Шальнова, С. А. Максимов, Ю. А. Баланова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – Т. 19. – № 2. – С. 33-41.
134. Шархун, О. О. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство факторов риска и патогенетических механизмов / О. О. Шархун

// Вопросы формирования здорового образа жизни: сборник научных трудов по материалам международной научно-практической конференции, Москва, 28 февраля 2018 года. – Москва: Государственное бюджетное учреждение города Москвы "Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы", 2018. – С. 24-25.

135. Шевелева, М. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром / М. А. Шевелева, Н. В. Худякова, А. Н. Шишкин [и др.] // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2019. – Т. 14. – № 2. – С. 632-642.

136. Шелиховская, П. А. Нефротические и цереброваскулярные риски при неалкогольной жировой болезни печени / П. А. Шелиховская, А. И. Сабирова, А. Б. Мамытова [и др.] // The Scientific Heritage. – 2020. – № 46-3 (46). – С. 71-76.

137. Шемеровский, К. А. Неалкогольная жировая болезнь печени / К. А. Шемеровский // Русский медицинский журнал. – 2015. – № 26. – С. 1528-1530.

138. Шерлок, Ш. Заболевания печени и желчных путей. Практическое руководство. / Ш. Шерлок, Дж. Дули // М.: ГЭОТАРМЕД – 2002. – 864 с.

139. Шиповская, А. А. Клиническое значение инсулинорезистентности у недиабетических пациентов с ранними формами неалкогольной жировой болезни печени / А. А. Шиповская, О. П. Дуданова, И. В. Курбатова // Терапевтический архив. – 2018. – Т. 90. – № 8. – С. 63-68.

140. Шифф, Ю. Р. Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания: пер. с англ./ Ю. Р. Шифф, М. Ф. Соррел, У. С. Мэддрей; под ред. Н. А. Мухина [и др.] // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 480 с.

141. Шифф, Ю. Р. Болезни печени по Шиффу: вирусные гепатиты и холестатические заболевания / Ю. Р. Шифф, М. Ф. Соррел, У. С. Мэддрей; пер. с англ. под ред. В.Т. Ивашкина [и др.]. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 396 с

142. Щёктова, А. П. Неинвазивные лабораторные тесты диагностики фиброза печени / А. П. Щёктова, И. А. Булатова, И. В. Щёкотов // *Современные проблемы науки и образования*. – 2017. – № 1. – С. 60-68.
143. Ягода, А. В. Полиморфизм гена рецептора лептина и лептинорезистентность при неалкогольной жировой болезни печени, ассоциированной с ожирением / А. В. Ягода, Т. В. Гейвандова, С. Ш. Рогова, Н. И. Гейвандова // *Эффективная фармакотерапия*. – 2019. – Т. 15. – № 18. – С. 82-87.
144. Яковенко, М.С. Коррекция метаболического синдрома у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и нарушениями пищевого поведения / М. С. Яковенко // *Лечащий врач*. – 2020. – № 2. – С. 23-27.
145. Яковлев, А. Б. Дерматологические симптомы цирроза печени: значимость междисциплинарной проблемы / А. Б. Яковлев // *Русский медицинский журнал*. – 2014. – № 20. – С. 1471-1476.
146. Adams, L. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease / L. Adams, P. Angulo // *Postgraduate medical Journal*. – 2006. – V. 82. – P. 315-322.
147. Aganović, I. Pathophysiology of metabolic syndrome / I. Aganović, T. Dušek // *EJIFCC*. – 2007. – V. 18. – № 1. – P. 3-6.
148. Akiko, E. Liver Bid suppression for treatment of fibrosis associated with nonalcoholic steatohepatitis / E. Akiko, X. De, M. Du Jeu // *Jornal of Hepatology*. – 2016. – V. 64. – № 3. – P. 641-650.
149. Alberti K. G. M. The metabolic syndrome: in need of a global mission statement / K. G. M. Alberti // *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*. – 2009. – V. 3. – № 26. – P. 306-309.
150. Alberti, K. G. M. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation / K. G. M. Alberti, P. Z. Zimmet // *Diabetic medicine*. – 1998. – V. 15. – № 7. – P. 539-553.

151. Alferink, L. J. M. NAFLD and beneficial effects of lifestyle intervention: Defining the meat of the matter / L. J. M. Alferink, S. D. Murad // *Journal of hepatology*. – 2019. – V. 70. – № 6. – P. 1302-1303.
152. Al-Sofiani, M. E. Body composition changes in diabetes and aging / M. E. Al-Sofiani, S. S. Ganji, R. R. Kalyani // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 2019. – V. 33. – № 6. – P. 451-459.
153. American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. *Circulation* 1999. – V. 100. – P. 1132-1133
154. Anderson, P. J. Visceral fat and cardiovascular risk factors in Chinese NIDDM patients / P. J. Anderson // *Diabetes Care*. – 1997. – V. 20. – № 12. – P. 1854-1858.
155. Angulo, P. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD / P. Angulo // *Hepatology*. – 2007. – V. 45. – № 4. – P. 846-854.
156. Arias-Loste, M. T. Irisin, a link among fatty liver disease, physical inactivity and insulin resistance / M. T. Arias-Loste, I. Ranchal, M. Romero-Gomez et al. // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2014. – V. 15, № 12. – P. 23163-23178.
157. Armstrong, C. AHA and NHLBI review diagnosis and management of the metabolic syndrome / C. Armstrong // *American Family Physician*. – 2006. – V. 74. – № 6. – P. 1039-1047.
158. Armstrong, M. J. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease / M. J. Armstrong, L. A. Adams, A. Canbay, W. K. Syn // *Journal of Hepatology*. – 2014. – V. 59. – № 3. – P. 1174–1197.
159. Athyros, V. G. The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation definitions / V. G. Athyros // *Current medical research and opinion*. – 2005. – V. 21. – № 8. – P. 1157-1159.

160. Bajaj, J. S. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications / J. S Bajaj, D. M. Heuman, P. B. Hylemon // *Journal of Hepatology* – 2014. – V. 60. – № 5. – P. 940-947.
161. Ballestri, S. Semi-quantitative Ultrasonographic Evaluation of NAFLD / S. Ballestri, C. Tana, M. Girolama, et al. // *Current pharmaceutical design*. – 2020. – V. 26. - № 32. – P. 3915-3927.
162. Balp, M. M. The burden of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) among patients from Europe: A real-world patient-reported outcomes study / M. M. Balp, N. Krieger, R. Przybysz et al. // *JHEP Reports*. – 2019. – V. 1. – № 3. – P. 154-161.
163. Barigou M. New trends in non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD) / M. Barigou, L. Favre, M. Fraga, F. Artru // *Revue medicale suisse*. – 2020. – V. 16. – № 687. – P. 586-591.
164. Bartlett, J. D. DXA-derived estimates of energy balance and its relationship with changes in body composition across a season in team sport athletes / J. D. Bartlett, M. Hatfiels, B. B. Parker et al. // *European journal of sport science*. – 2019. – V. 20. – № 7. – P. 859-867.
165. Bedogni, G. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population / G. Bedogni, S. Bellentani, L. Miglioli et al. // *BMC gastroenterology*. – 2006. – V. 6. – № 1. – P. 6-33.
166. Bedossa, P. Consortium FLIP. Utility and appropriateness for the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic liver disease / P. Bedossa // *Journal of Hepatology*. -- 2014. – V. 60. – № 2. – P. 565-575.
167. Bedossa, P. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations / P. Bedossa // *Hepatology International*. – 2013. – V. 7. – № 2. – P. 765-770.
168. Begriche, K. Mitochondrial adaptations and dysfunctions in nonalcoholic fatty liver disease / K. Begriche, J. Massart, M. A. Robin et al. // *Hepatology*. – 2013. – V. 58. – № 4. – P. 1497-1507.

169. Bjorntorp, P. Classification of obese patients and complications related to the distribution of surplus fat / P. Bjorntorp // *American journal of clinical nutrition (USA)*. – 1988. – V. 45. – № 5. – P. 1120-1125.
170. Best, C. H. Liver damage produced by feeding alcohol or sugar and its prevention by choline / C. H. Best, W. S. Hartroft, C. C. Lucas, J. H. Ridout // *British medical journal*. – 1949. – T. 2. – № 4635. – P. 1001-1006.
171. Bi, X. Android fat as a determinant of metabolic syndrome: sex differences / X. Bi, Y. T. Loo, C. J. Henry // *Nutrition*. – 2019. – T. 57. – P. 127-132.
172. Bloomgarden, Z. T. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome: 25–26 August 2002, Washington, DC / Z. T. Bloomgarden // *Diabetes Care*. – 2003. – T. 26. – № 3. – P. 933-939.
173. Bo, L. Study on fat measurement by near infrared spectroscopy / L. Bo, X. Xiaoting, Z. Xueqing // *红外与激光工程*. – 2018. – V. 47. – № S1. – P. 50-54
174. Borkan, G. A. Assessment of abdominal fat content by computed tomography / G. A. Borkan, S. G. Gerzof, A. H. Robbins et al. // *The American journal of clinical nutrition*. – 1982. – V. 36. – № 1. – P. 172-177.
175. Braden, A. Self-reported emotional eating is not related to greater food intake: results from two laboratory studies / A. Braden, E. Emley, T. Watford et al. // *Psychology & Health*. – 2020. – V. 35. – № 4. – P. 500-517.
176. Bredella, M. A. Comparison of DXA and CT in the assessment of body composition in premenopausal women with obesity and anorexia nervosa / M. A. Bredella, R. H. Ghomi, B. J. Thomas, et al. // *Obesity*. – 2010. – V. 18. – № 11. – P. 2227-2233.
177. Brill, F. Performance of the SteatoTest, ActiTest, NashTest and FibroTest in a multiethnic cohort of patients with type 2 diabetes mellitus / F. Brill, M. J. McPhaul, M. P. Caulfield, et al. // *Journal of Investigative Medicine*. – 2019. – V. 67. – № 2. – P. 303-311.

178. Brodie, D. Body composition measurement: a review of hydrodensitometry, anthropometry, and impedance methods / D. Brodie, M. S. Vicki, R. Hutcheon // *Nutrition*. – 1998. – V. 14. – № 3. – P. 296-310.
179. Byrne, C. D. NAFLD as a driver of chronic kidney disease / C. D. Byrne, G. Targher // *Journal of Hepatology*. – 2020. – V. 72. – № 4. – P. 785-801.
180. Byrne, C. D. What's new in NAFLD pathogenesis, biomarkers and treatment? / C. D. Byrne, G. Targher // *Nature reviews gastroenterology & hepatology*. – 2020. – V. 17. – № 2. – P. 70-71.
181. Bzowej, N. H. Nonalcoholic steatohepatitis: the new frontier for liver transplantation / N. H. Bzowej // *Current opinion in organ transplantation*. – 2018. – V. 23. – № 2. – P. 169-174.
182. Camhi, S. M. The relationship of waist circumference and BMI to visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race differences / S. M. Camhi // *Obesity*. – 2011. – T. 19. – № 2. – P. 402-408.
183. Castera, L. Non-invasive tests for liver fibrosis in NAFLD: Creating pathways between primary healthcare and liver clinics / L. Castera // *Liver International*. – 2020. – V. 40. – P. 77-81.
184. Celsa, C. Biochemical Biomarkers of NAFLD/NASH / C. Celsa // *NAFLD and NASH*. – Springer, Cham, 2020. – P. 89-114.
185. CLDQ-NAFLD (Chronic Liver Disease Questionnaire – Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) // Center for Outcomes Research in Liver Disease, Washington DC. 2016.
186. Coccia, F. Insulin resistance, but not insulin response, during oral glucose tolerance test (OGTT) is associated to worse histological outcome in obese NAFLD / F. Coccia // *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. – 2020. – V. 30. – № 1. – P. 106-113.
187. Cosgrove, D. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the Clinical Use of Ultrasound Elastography. Part 2. Applications / D. Cosgrove, J. Bamber, C. F. Dietrich et al. // *Ultrasound Med*. – 2013 – P. 238-253.

188. Cotter, T. G. NAFLD 2020: The State of the Disease / Y. G. Cotter, M. Rinella // *Gastroenterology*. – 2020. – V. 158. – № 7. – P. 1851-1864.
189. Crabtree, C. D. Quantification of Human Central Adipose Tissue Depots: An Anatomically Matched Comparison Between DXA and MRI / C. D. Crabtree // *Tomography*. – 2019. – V. 5. – № 4. – P. 358-366.
190. Członkowska, A. Wilson disease / A. Członkowska // *Nature reviews Disease primers*. – 2018. – V. 4. – № 1. – P. 1-20.
191. Dalekos, G. N. NAFLD and autoimmune hepatitis: Do not judge a book by its cover / G. N. Dalekos // *European journal of internal medicine*. – 2020. – V. 75. – P. 1-9.
192. DamLarsen, S. Long - term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death / S. DamLarsen, M. Franzmann, V. Andersen // *Gut*. – 2004. – V. 53, №7 – P. 750-755.
193. Daskalopoulou, S. S. Prevention and treatment of the metabolic syndrome / S. S. Daskalopoulou, D. P. Mikhailidis, M. Elisaf // *Angiology*. – 2004. – V. 55. – № 56. – P. 3145-3152.
194. Day, J. Derivation and performance of standardized enhanced liver fibrosis (ELF) test thresholds for the detection and prognosis of liver fibrosis / J. Day // *The journal of applied laboratory medicine*. – 2019. – V. 3. – № 5. – P. 815-826.
195. Debes, J. D. NAFLD-Related Hepatocellular Carcinoma and the Four Horsemen of the Apocalypse / J. D. Debes, A. Boonstra, R. J. de Knegt // *Hepatology*. – 2020. – V. 71. – № 3. – P. 774-776.
196. Drinda, S. Effects of periodic fasting on fatty liver index—a prospective observational study / S. Drinda // *Nutrients*. – 2019. – V. 11. – № 11. – P. 2601-2604.
197. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Noninvasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis // *Journal of Hepatology*. – 2015. – V. 63 – № 1. – P. 237-264.
198. Eikelis, N. Android fat deposition and its association with cardiovascular risk factors in overweight young males / N. Eikelis // *Frontiers in physiology*. – 2019. – V. 10. – P. 11-62.

199. Eknayan, G. A history of obesity, or how what was good became ugly and then bad / G. Eknayan // *Advances in chronic kidney disease*. – 2006. – V. 13. – № 4. – P. 421-427.
200. Erhardt, A. Transient elastography for diagnosing liver cirrhosis / A. Erhardt, J. Lorke, C. Vogt et al. // *Dtsch. Med. Wochenschr.* – 2006. – V. 131, № 49. – P. 2765-2769.
201. Eslam, M. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease / M. Eslam // *Gastroenterology*. – 2020. – V. 158. – № 7. – P. 1999-2014.
202. Estes, C. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease / C. Estes // *Hepatology*. – 2018. – V. 67. – № 1. – P. 123-133.
203. Estes, C. Modelling NAFLD disease burden in four Asian regions—2019-2030 / C. Estes // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. – 2020. – V. 51. – № 8. – P. 801-811.
204. European Association for The Study of The Liver et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *Obesity facts*. – 2016. – V. 9. – № 2. – P. 65-90.
205. Falck-Ytter, Y. The risks of percutaneous liver biopsy / Y. Falck-Ytter, A.J. McCullough, J. F. Cadranel et al. // *Journal of Hepatology*. – 2001. – V. 33. – № 1. – P. 764-764.
206. Fitriakusumah, Y. The role of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients evaluated using controlled attenuation parameter (CAP) transient elastography (TE): a tertiary referral center experience / Y. Fitriakusumah // *BMC gastroenterology*. – 2019. – V. 19. – № 1. – P. 1-7.
207. Fouad, Y. What's in a name? Renaming 'NAFLD' to 'MAFLD' / Y. Fouad, I. Waked, S. Bollipo et al. // *Liver International*. – 2020. – V. 40. – № 6. – P. 1254-1261.
208. Gadekar, T. Correlation of visceral body fat with waist-hip ratio, waist circumference and body mass index in healthy adults: A cross sectional study / T. Gadekar // *Medical Journal Armed Forces India*. – 2020. – V. 76. – № 1. – P. 41-46.

209. Garra, B. S. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound / B. S. Garra // *Ultrasound Q.* – 2007. – V. 23. – № 4. – P. 255-268.
210. GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years // *New England Journal of Medicine.* – 2017. – V. 377. – № 1. – P. 13-27.
211. Gerard, E. L. Overall body fat and regional fat distribution in young women: Quantification with MR imaging / E. L. Gerard // *AJR. American journal of roentgenology.* – 1991. – V. 157. – № 1. – P. 99-104.
212. Gerhardt, F. Biopsy rate and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) / F. Gerhardt // *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* – 2020. – P. 1-6.
213. Glass, O. Standardization of Diet and Exercise in Clinical Trials of NAFLD-NASH: Recommendations from the Liver Forum / O. Glass // *Journal of Hepatology.* – 2020. – V. 73. – № 7. – P. 680-693.
214. Godoy-Matos, A. F. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes / A. F. Godoy-Matos, W. S. S. Júnior, C. M. Valerio // *Diabetology & Metabolic Syndrome.* – 2020. – V. 12. – № 1. – P. 1-20.
215. Goldner, D. NAFLD in Children: Unique Considerations and Challenges / D. Goldner, J. E. Lavine // *Gastroenterology.* – 2020. – V. 158. – № 7. – P. 1967-1983.
216. Gomes, A. C. Body composition assessment in athletes: comparison of a novel ultrasound technique to traditional skinfold measures and criterion DXA measure / A. C. Gomes // *Journal of Science and Medicine in Sport.* – 2020. – V. 20. – № 11. – P. 1006-1010.
217. Gong, W. A comparison of ultrasound and magnetic resonance imaging to assess visceral fat in the metabolic syndrome / W. A. Gong, R. Huilong, T. Hongzhang et al. // *Asia Pacific journal of clinical nutrition.* – 2007. – V. 16. – P. 339-345.
218. Graffy, P. M. Quantification of hepatic and visceral fat by CT and MR imaging: relevance to the obesity epidemic, metabolic syndrome and NAFLD / P. M. Graffy, P. J. Pickhardt // *The British journal of radiology.* – 2016. – V. 89. – №. 1062. – P. 1-10.

219. Grundy, S. M. American Heart Association, National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute / S. M. Grundy // *Circulation*. – 2004. – V. 109. – P. 433-438.
220. Gudowska M. The distribution of liver steatosis, fibrosis, steatohepatitis and inflammation activity in alcoholics according to FibroMax test / M. Gudowska // *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*. – 2015. – V. 24. – № 5. – P. 823-827.
221. Hari, A. Exercise training rapidly increases hepatic insulin extraction in NAFLD / A. Hari, C. E. Fealy, C. L. Axelrod et al. // *Medicine and Science in Sports and Exercise*. – 2020. – V. 52. – № 7. – P. 1449-1455.
222. Hazır, T. Effects of high intensity exercise on body composition measured by bioelectrical impedance analysis / T. Hazır // *Turkish Journal of Sports Medicine*. – 2020. – V. 55. – № 2. – P. 102-111.
223. Hsing, J. C. Associations between body fat, muscle mass, and nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study / J. C. Hsing // *Hepatology communications*. – 2019. – V. 3. – № 8. – P. 1061-1072.
224. Huwart, L. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis / L. Huwart, C. Sempoux, E. Vicaut et al. // *Gastroenterology*. – 2008. – V. 135. – P. 32-40.
225. Ibrahim, A. A. The role of physical exercise in treating people with non-alcoholic fatty liver disease / A. A. Ibrahim, W. K. Abdelbasset // *Journal of Advanced Pharmacy Education & Research* | Apr–Jun. – 2020. – V. 10. – № 2. – P. 65-69.
226. Ikura, Y. Transitions of histopathologic criteria for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease during the last three decades / Y. Ikura // *World Journal Hepatology*. – 2014. – V. 12. – № 6. – P. 894–900.
227. Iwakiri, Y. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule / Y. Iwakiri, R.J. Groszmann // *Journal of Hepatology*. – 2006. – V. 43. – P.121-131.

228. Kaess, B. M. The ratio of visceral to subcutaneous fat, a metric of body fat distribution, is a unique correlate of cardiometabolic risk / B. M. Kaess // *Diabetologia*. – 2012. – V. 55. – №.10. – P. 2622-2630.
229. Kaplan, N. M. The deadly quartet: upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension / N. M. Kaplan // *Archives of internal medicine*. – 1989. – V. 149. – № 7. – P. 1514-1520.
230. Käräjämäki, A. J. Metabolic syndrome but not genetic polymorphisms known to induce NAFLD predicts increased total mortality in subjects with NAFLD (OPERA study) / A. J. Käräjämäki // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. – 2020. – V. 80. – № 2. – P. 106-113.
231. Karlas, T. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and 1 H-MR spectroscopy / T. Karlas // *PloS one*. – 2014. – V. 9. – № 3. – P. 91-98.
232. Kinner, S. Quantitative imaging biomarkers of NAFLD / S. Kinner, S. B. Reeder, T. Yokoo // *Digestive diseases and sciences*. – 2016. – V. 61. – № 5. – P. 1337-1347.
233. Klibansky, D.A. Transient elastography for predicting clinical outcomes in patients with chronic liver disease / D.A. Klibansky, S. H. Mehta, M. Curry et al. // *Journal of Viral Hepatitis*. – 2011. – V.19. – P.184-193.
234. Klisic, A. Older age and HDL-cholesterol as independent predictors of liver fibrosis assessed by BARD score / A. Klisic // *Minerva medica*. – 2019. – V. 110. – № 3. – P. 191-198.
235. Kotronen, A. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors / A. Kotronen // *Gastroenterology*. – 2009. – V. 137. – № 3. – P. 865-872.
236. Kovanlikaya, A. Obesity and fat quantification in lean tissues using three-point Dixon MR imaging / A. Kovanlikaya // *Pediatric radiology*. – 2005. – V. 35. – № 6. – P. 601-607.
237. Kubes, P. Sterile inflammation in the liver / P. Kubes, W. Z. Mehal // *Gastroenterology*. – 2012. – V.143. – № 72 – P.1158-1172.

238. Kvist, H. Adipose tissue volume determinations in women by computed tomography: technical considerations / H. Kvist, L. Sjostrom, U. Tylen // *International journal of obesity*. – 1986. – V. 10. – № 1. – P. 53-67.
239. Ladeiras-Lopes, R. The ratio between visceral and subcutaneous abdominal fat assessed by computed tomography is an independent predictor of mortality and cardiac events / R. Ladeiras-Lopes // *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. – 2017. – V. 70. – № 5. – P. 331-337.
240. Lammert, F. Clinical Genomics of NAFLD / F. Lammert // *The Liver: Biology and Pathobiology*. – 2020. – P. 509-520.
241. Leevy C. M. Clinical Hepatology: History, Present State, Outlook / G. Csomos, H. Thaler (Eds.) // Springer-Verlag, New York, New York. – 1983. – 436 pp.
242. Liebig, S. Diagnostic algorithm to detect NASH and fibrosis in NAFLD patients with low NAFLD fibrosis score or liver stiffness / S. Liebig // *Zeitschrift für Gastroenterologie*. – 2020. – V. 58. – № 1. – P. 2-6.
243. Lindenmeyer, C. C. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease—an evolving view / C. C. Lindenmeyer, A. J. McCullough // *Clin Liver Dis*. – 2018. – V. 22. – № 1. – P. 11-21.
244. Ma, X. Proportion of NAFLD patients with normal ALT value in overall NAFLD patients: a systematic review and meta-analysis / X. Ma // *BMC gastroenterology*. – 2020. – V. 20. – № 1. – P. 1-8.
245. Mamidipalli, A. Prospective comparison of longitudinal change in hepatic proton density fat fraction (PDFF) estimated by magnitude-based MRI (MRI-M) and complex-based MRI (MRI-C) / A. Mamidipalli // *European Radiology*. – 2020. – P. 1-10.
246. Margalit, M. Detection of NAFLD/NASH in the General Population and in Primary Care Clinics / M. Margalit // *NAFLD and NASH*. – Springer, Cham, 2020. – P. 11-27.
247. Marrero, J. A. Obesity and liver disease: the new era of liver transplantation / J. A. Marrero // *Hepatology*. – 2019. – V. 70. – № 2. – P. 459-461.

248. Masuda, K. Usefulness of Technetium-99 m-2-methoxy-isobutyl-isonitrile liver scintigraphy for evaluating disease activity of non-alcoholic fatty liver disease / K. Masuda // *Hepatology Research*. – 2012. – M. 42. – № 3. – P. 273-279.
249. Mc Cullough, A. J. The epidemiology and risk factors of NASH /A. J. Mc Cullough // *Journal of Hepatology*. – 2013. – V. 58. – № 5. – P. 1644-1654.
250. McPherson, S. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosingsteatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management / S. McPherson, T. Hardy, E. Henderson et al. / *Journal of Hepatology*. – 2015 – V. 62. – P.1148–1155.
251. Meroni, M. Nutrition and Genetics in NAFLD: The Perfect Binomium / M. Meroni // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – V. 21. – № 8. – P. 29-86.
252. Michel, M. Effectiveness of lifestyle interventions in NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease) – how are clinical trials affected? / M. Michel, J. M. Schattenberg // *Expert opinion on investigational drugs*. – 2020. – V. 29. – № 2. – P. 93-97.
253. Moller, S. Interactions of the heart and the liver / S.Møller, M. Bernardi // *European Heart Journal*. – 2013. – V. 34. – № 36. – P. 2804-2811.
254. Morra, R. FibroMAX™: towards a new universal biomarker of liver disease? / R. Morra // *Expert review of molecular diagnostics*. – 2007. – V. 7. – № 5. – P. 481-490.
255. Mundi, M. S. Evolution of NAFLD and Its Management / M. S. Mundi // *Nutrition in Clinical Practice*. – 2020. – V. 35. – № 1. – P. 72-84.
256. 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. Cascade // *Annals of Medicine*. – 2011. – V. 43. – № 8. – P. 617-649.
257. Nath, P. Effect of Exercise on NAFLD and Its Risk Factors: Comparison of Moderate versus Low Intensity Exercise / P. Nath // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. – 2020. – V. 8. – № 2. – P. 1-7.

258. O'Neill, S. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies / S. O'Neill, L. O'Driscoll // *Obesity reviews*. – 2015. – V. 16. – № 1. – P. 1-12.
259. Ooi, G. J. Evaluation of the histological variability of core and wedge biopsies in nonalcoholic fatty liver disease in bariatric surgical patients / G. J. Ooi // *Surgical Endoscopy*. – 2020. – V. 35. – P. 1-9.
260. Ortega, M. Fatty liver with malignant CT features / M. Ortega, I. Zambrano, M. Jimenez, J. J. Rios // *Journal of the Royal Society of Medicine*. – 1990. – V. 83. – № 12. – P. 805-806.
261. Pak, N. Relationship between body mass index, fatty liver, lipids profile, carotid intima-media thickness and subcutaneous and visceral fat determined by ultrasound / N. Pak // *Iranian Journal of Pediatrics*. – 2020. – V. 30. – № 1. Online ahead of Print ; 30(1):e96605. doi: 10.5812/ijp.96605.
262. Parkes, J. Enhanced liver fibrosis test can predict clinical outcomes in patients with chronic liver disease / J. Parkes // *Gut*. – 2010. – V. 59. – № 9. – P. 1245-1251.
263. Parry, S. A. Managing NAFLD in Type 2 Diabetes: The Effect of Lifestyle Interventions, a Narrative Review / S. A. Parry, L. Hodson // *Advances in Therapy*. – 2020. – P. 1-26.
264. Pavlides, M. MR Based-Imaging Biomarkers in NAFLD/NASH / M. Pavlides // *NAFLD and NASH Springer, Cham, 2020*. – P. 141-156.
265. Pelusi, S. Building mass to prevent non-alcoholic fatty liver disease? / S. Pelusi, L. Valenti // *Hepatobiliary surgery and nutrition*. – 2019. – V. 8. – № 2. – P. 173-175.
266. Piazzolla, V. A. Noninvasive Diagnosis of NAFLD and NASH / V. A. Piazzolla, A. Mangia // *Cells*. – 2020. – V. 9. – № 4. – P. 1005-1011.
267. Popescu, A. S. Noninvasive fibrosis assessment in fatty liver disease in diabetes patients / A. S. Popescu // *Ultrasound in Medicine & Biology*. – 2019. – V. 45. – P. 114-119.

268. Poynard, T. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis / T. Poynard, V. Ratziu, S. Naveau et al. // *Comparative hepatology*. – 2005. – V. 4. – № 1. – P. 1-14.
269. Pu, K. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / K. Pu // *BMC gastroenterology*. – 2019. – V. 19. – № 1. – P. 1-11.
270. Reimer, K. C. New drugs for NAFLD: lessons from basic models to the clinic / K. C. Reimer // *Hepatology international*. – 2020. – V. 14. – № 1. – P. 8-23.
271. Robert, C. Causes and evaluation of mildly elevated liver transaminase levels / C. Robert, R. Thomas // *American Family Physician*. – 2011. – V. 84. – № 9. – P. 1003-1008.
272. Rockey, D. C. Liver biopsy / D.C. Rockey, S. H. Caldwell et al. // *Journal of Hepatology*. – 2009. – V. 49. – № 3. – P. 1017-1044.
273. Rolfe, E. D. L. Ultrasound measurements of visceral and subcutaneous abdominal thickness to predict abdominal adiposity among older men and women / E. D. L. Rolfe // *Obesity*. – 2010. – V. 18. – № 3. – P. 625-631.
274. Saunders, J. B., Aasland, O.G., Baboretal, T. F. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). – 1995.
275. Schnabl, B. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases / B. Schnabl, D. A. Brenner // *Gastroenterology*. – 2014. – V. 146. – P.1513-1524.
276. Schwenger, K. J. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease / K. J. Schwenger, J. P. Allard. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2014. – V. 20. – № 7. – P.1712-1723.
277. SF-36v2. Health Survey, 1992, 1996, 2000. Medical Outcomes Trust and QualityMetric Incorporated.
278. Sirirat, R. A. Comparison of body composition measurements between bioelectrical impedance analysis (InBody 570) and air displacement plethysmography (BOD POD®)

- / R. A. Sirirat // *Current Developments in Nutrition*. – 2020. – V. 4. – № 2. – P. 1689-1689.
279. Srivastava, A. Cost-comparison analysis of FIB-4, ELF and fibroscan in community pathways for non-alcoholic fatty liver disease / A. Srivastava, S. Jong, A. Gola, et al. // *BMC gastroenterology*. – 2019. – T. 19. – № 1. – P. 1-15.
280. Stefano, J. T. HCC in Patients with NAFLD/NASH / J. T. Stefano // *NAFLD and NASH*. Springer, Cham, 2020. – P. 191-203.
281. Steinberg, A. Development and validation of bioelectrical impedance analysis equations in adolescents with severe obesity / A. Steinberg, C. Manlhiot, P. Li et al. // *The Journal of nutrition*. – 2019. – V. 149. – № 7. – P. 1288-1293.
282. Stevanović, J. Physical exercise and liver “fitness”: role of mitochondrial function and epigenetics-related mechanisms in non-alcoholic fatty liver disease / J. Stevanović, J. Beleza, P. Coxito et al. // *Molecular Metabolism*. – 2020. – V. 32. – P.
283. Suzuki, R. Abdominal wall fat index, estimated by ultrasonography, for assessment of the ratio of visceral fat to subcutaneous fat in the abdomen / R. Suzuki // *The American journal of medicine*. – 1993. – T. 95. – № 3. – P. 309-314.
284. Ulbricht, L. Comparison between body fat measurements obtained by portable ultrasound and caliper in young adults / L. Ulbricht // *2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. – IEEE, 2012. – P. 1952-1955.
285. Vallet-Pichard, A. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest / A. Vallet-Pichard // *Hepatology*. – 2007. – V. 46. – № 1. – P. 32-36.
286. Vernon, G. Systematic review: the epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults / G. Vernon, A. Baranova, Z. M. Younossi // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2011. – V. 34. – P. 274-285.

287. Wagner, D. R. A-mode and B-mode ultrasound measurement of fat thickness: a cadaver validation study / D. R. Wagner // *European journal of clinical nutrition*. – 2019. – M. 73. – № 4. – P. 518-523.
288. Wang, L. Ultrasound-diagnosed nonalcoholic fatty liver disease independently predicts a higher risk of developing diabetes mellitus in nonoverweight individuals / L. Wang // *Academic radiology*. – 2019. – V. 26. – № 7. – P. 863-868.
289. Ward, L. C. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation / L. C. Ward // *European journal of clinical nutrition*. – 2019. – V. 73. – № 2. – P. 194-199.
290. Wehler, M. Short-term prognosis in critically ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems / M. Wehler, J. Kokoska, U. Reulbach et al. // *Journal of Hepatology*. – 2009. – V. 34. – P. 255–261.
291. Yin, M. Dynamic postprandial hepatic stiffness augmentation assessed with MR elastography in patients with chronic liver disease / M. Yin, J. A. Talwalkar, K. J. Glaser et al. // *Am. J. Roentgenol*. – 2011. – V. 197. – № 1. – P. 64-70.
292. Younossi, Z. M. Current and future therapeutic regimens for nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis / Z. M. Younossi // *Hepatology*. – 2018. – V. 68. – № 1. – P. 361-371.
293. Younossi, Z. M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Metaanalytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes / Z. M. Younossi, J. Bruix, M. Sherman // *Journal of Hepatology*. – 2015. – V. 61. – № 3. – P. 1056-1065.
294. Yu, O. K. Comparisons of obesity assessments in over-weight elementary students using anthropometry, BIA, CT and DEXA / O. K. Yu // *Nutrition research and practice*. – 2010. – V. 4. – № 2. – P. 128-135.
295. Zelman, S. The liver in obesity / S. Zelman // *AMA archives of internal medicine*. – 1952. – V. 90. – № 2. – P. 141-156.
296. Zhou, J. Epidemiological Features of NAFLD From 1999 to 2018 in China / J. Zhou // *Hepatology*. – 2020. – V. 71. – № 5. – P. 1851-1864.