

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

На правах рукописи

Знахаренко Елена Александровна

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И
НУТРИТИВНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
Герасименко Оксана Николаевна

Новосибирск – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И НУТРИТИВНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	17
1.1 Нутритивно-метаболические нарушения – современный подход к проблеме.....	17
1.2 Вопросы развития фиброза.....	22
1.3 Роль дисфункции жировой ткани.....	24
1.4 Клинико-функциональные особенности, диагностика и прогноз в зависимости от индекса массы тела.....	29
ГЛАВА 2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Дизайн исследования, клиническая характеристика больных.....	41
2.2 Общие клинические, лабораторные и функциональные методы исследования.....	48
2.3 Специальные методы исследования: оценка пищевого поведения, оценка фактического питания, антропометрия, оценка композиционного состава тела, уровень белкового, углеводного и липидного обмена, адипокинового статуса (висфатин, адипсин, липокалин-2, PAI-1), уровень 25(ОН) витамина D.....	50
2.4 Неинвазивные методы определения стеатоза и фиброза, транзиентная эластометрия.....	53
2.5 Методы статистической обработки и анализа, многофакторный анализ, межсистемный регрессионный анализ.....	56
ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА.....	58
3.1 Клинико-функциональная характеристика.....	58

3.2 Оценка печеночных проб в группах исследования.	64
3.3 Показатели неинвазивной диагностики стеатоза, фиброза и транзиторной эластометрии в зависимости от индекса массы тела.	66
3.4 Корреляционный анализ полученных результатов.	70
ГЛАВА 4 НУТРИТИВНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ.	74
4.1 Нарушения пищевого поведения, физической активности и фактического питания.	74
4.2 Композиционный состав тела и антропометрические показатели.	78
4.3 Показатели адипокинового статуса (висфатин, адипсин, PAI-1, липокалин 2), уровня гормона 25(ОН) витамина D и оценка белкового, углеводного и липидного обмена.	80
ГЛАВА 5 МЕЖСИСТЕМНЫЙ КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ И РЕГРЕССИВНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ, НУТРИТИВНЫХ, МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ.	92
5.1 Корреляционные взаимосвязи показателей неинвазивной оценки фиброза и нутритивно-метаболического, адипокинового статуса.	92
5.2 Регрессионный линейный анализ показателей, ассоциированных с наличием фиброза.	95
5.3 Многофакторный регрессионный анализ и разработка дополнительных диагностических маркеров нутритивных нарушений.	97
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	111
ВЫВОДЫ.	115
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	120
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	144
ПРИЛОЖЕНИЕ А (справочное) Анкета-опросник «AUDIT»	146

ПРИЛОЖЕНИЕ Б (справочное) Анкета-опросник «CAGE»	148
ПРИЛОЖЕНИЕ В (справочное) Опросник пищевого поведения (DEBQ)	149
ПРИЛОЖЕНИЕ Г (справочное) Короткий международный опросник для определения физической активности international questionnaire on physical activity – ipaq.	151

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала одной из наиболее частых причин хронических заболеваний печени во всем мире с распространенностью 25 % в общей популяции [24; 111; 113]. Распространенность НАЖБП выше у пациентов, страдающих различными метаболическими нарушениями, такими как дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа (СД 2) и ожирение. По последним данным, у более 60 % людей с диагнозом СД 2 и более 90 % людей с ожирением развивается НАЖБП [14, 113, 206]. Принимая во внимание рост распространенности ожирения и диабета, предполагается, что к 2050 году около 20,9 % взрослого населения будет страдать НАЖБП, что укрепит позиции данного заболевания как наиболее распространенной причины хронических заболеваний печени во всем мире [210].

В российском многоцентровом исследовании ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), включившем 5 161 пациента, стеатоз (значение неинвазивного индекса FLI ≥ 60) наблюдался у 38,5 % мужчин и 26,6 % женщин. Это говорит о высоком уровне распространенности данного заболевания не только в мире в целом, но и в России в частности [29, 39].

Высокая глобальная распространенность НАЖБП соответствует росту показателей ожирения и диабета 2-го типа (СД 2). При этом традиционные представления о метаболических нарушениях при НАЖБП пересматриваются в контексте новой концепции сердечно-сосудисто-почечно-печеночно-метаболического синдрома, что подчеркивает системный характер данного состояния и его связь с кардиоренальными осложнениями [25, 55, 212, 213, 214]. Однако НАЖБП развивается не у всех пациентов с ожирением, а его средняя распространенность в мире составляет 3–30 %. Заболевание встречается и у лиц без ожирения, включая взрослых и детей разных этнических групп, причем

особенно часто – у мужчин азиатского происхождения. Примечательно, что гистопатологические исследования биоптатов печени демонстрируют сопоставимую распространенность НАСГ и фиброза у пациентов с НАЖБП как на фоне ожирения, так и без него [20, 130].

Современные научные данные демонстрируют устойчивую взаимосвязь между особенностями питания и различными аспектами развития неалкогольной жировой болезни печени, включая функциональные показатели, гормональный профиль и гистологические характеристики [138, 210]. Клинические наблюдения показывают, что у пациентов с НАЖБП типичными проявлениями выступают расстройства пищевого поведения, избыточное накопление висцерального жира, а также значительные отклонения в липидном и углеводном обмене [43]. Важным патогенетическим фактором является также нарушение баланса основных нутриентов и микроэлементов в повседневном рационе, что в совокупности определяет полиморфизм метаболических расстройств при данной патологии [32].

За последние 10 лет получено достаточно клинически важной информации о значении жировой ткани в формировании НАЖБП [177]. В современной литературе жировая ткань играет особую роль в организме и является важнейшим для метаболизма эндокринным органом, нарушение функции которого связано с формированием и прогрессированием стеатогепатоза, а в дальнейшем и фиброза печени [120]. Адипокины – гормоны, продуцируемые жировой тканью, – являются в данном случае актуальными маркерами для регуляции обменных процессов, воспаления и фиброза, что выводит их на новый уровень изучения и делает их потенциально важными терапевтическими мишенями для диагностики НАЖБП [23, 107].

Современные клинические данные однозначно свидетельствуют, что биохимические показатели активности заболевания объективно отражают степень тяжести НАЖБП и вероятность развития цирротических изменений [12, 170]. Однако ключевым патогенетическим звеном при данной патологии служит прогрессирование фиброзного процесса, поскольку именно стадия фиброза, а не

интенсивность воспалительной реакции, выступает основным прогностическим критерием, определяющим продолжительность жизни пациентов и вероятность возникновения тяжелых осложнений.

Многоцентровые исследования убедительно продемонстрировали, что даже начальные стадии фиброза (F1) ассоциированы с достоверным повышением летальности, тогда как при переходе во вторую стадию (F2) существенно возрастает риск развития угрожающих жизни состояний, включая печеночную энцефалопатию, асцитический синдром и варикозное расширение вен портальной системы [40, 207]. Эти данные подтверждают критическую важность своевременного выявления фиброзных изменений для определения прогноза заболевания, оптимизации схем динамического наблюдения и выбора терапевтической стратегии.

Особое значение в клинической практике приобретает точная стратификация степени фиброза, поскольку именно этот параметр определяет выбор лечебной тактики, позволяет прогнозировать течение заболевания и оценивать эффективность проводимой терапии. Современные диагностические алгоритмы предусматривают комплексную оценку фиброзных изменений с использованием как инвазивных, так и неинвазивных методов исследования, что особенно актуально для пациентов с НАЖБП. Такие алгоритмы, как индекс FIB-4 и BARD, используют легкодоступные демографические и лабораторные данные пациентов, поэтому их легко применять в клинической практике. При этом сочетание неинвазивных индексов с транзиентной эластографией может обеспечить более тщательную оценку стеатоза и фиброза печени, избегая рисков ионизирующего излучения и инвазивного тестирования [53]. Последовательные алгоритмы использования специфичных диагностических маркеров в комбинации с неинвазивными методами изучения структуры печеночной ткани показали многообещающие результаты, что еще больше повышает чувствительность и специфичность этих исследований [14].

Вместе с тем недостаточно изучены взаимосвязи нутритивно-метаболических, гормональных и функциональных показателей в развитии

НАЖБП. Их взаимосвязь позволит оптимизировать диагностику и прогноз заболевания, что является актуальным аспектом в клинике внутренних болезней.

Степень разработанности темы диссертации

Неалкогольная жировая болезнь печени остается одной из наиболее актуальных проблем современной гепатологии и внутренней медицины, что подтверждается многочисленными исследованиями отечественных и зарубежных специалистов. Отечественные исследования по проблеме НАЖБП представлены работами ведущих российских ученых: М. А. Ливзан, С. В. Кролевец, В. Б. Гриневич, В. В. Цуканов, С. В. Виллевальде, Ю. О. Шульпекова, М. В. Маевская, О. Н. Минушкина, И. Г. Никитин, С. В. Яковлева, Д. И. Абдулганиева, Е. А. Полуэктова, А. О. Буеверов, М. В. Шестакова, В. Т. Ивашкин, М. Ф. Осипенко, И. И. Дедов, А. В. Погожева, В. А. Тутельян, Е. И. Ткачук, Н. А. Бунов, А. Ю. Барановский. Зарубежные исследования также внесли значительный вклад в изучение НАЖБП: V. Ratziu, Z. Younossi, A. J. Sanyal, G. Marchesini, E. Bugianesi, H. Tilg, R. Loomba, S. Bellentani, T. Poynard, J. George, K. Cusi, S. A. Harrison, N. Chalasani, M. Romero-Gómez, S. Zelber-Sagi, M. Arrese, D. E. Kleiner, P. Bedossa, L. A. Adams, A. Lonardo, G. Targher, C. D. Byrne.

Однако особенности клинико-функциональных и нутритивно-метаболических нарушений при НАЖБП, особенно в зависимости от наличия или отсутствия ожирения, изучены недостаточно. Отдельные аспекты этой проблемы рассмотрены в работах М. А. Ливзан, С. В. Кролевец, А. В. Погожевой, В. А. Тутельяна, С. В. Виллевальде, О. М. Драпкиной, И. В. Маева, а также зарубежных авторов J. M. Loomba, P. Angulo, M. Eslam, J. F. Dufour, но требуют более глубокого анализа в контексте взаимосвязи с адипокиновым статусом, нутритивными дефицитами и прогностическими маркерами фиброза.

Роль адипокинов в патогенезе НАЖБП активно изучается в исследованиях Ю. А. Карякина, М. Н. Мамедова, А. В. Стародубовой, а также зарубежных ученых G. Fantuzzi, T. Tchkonia, S. Klein, S. E. Kahn, Z. Younossi и A. J. Sanyal.

Однако взаимосвязь этих биомаркеров с нутритивным статусом и степенью фиброза печени при разных фенотипах НАЖБП требует дальнейшего изучения.

Метаболические нарушения (дислипидемия, инсулинорезистентность, дефицит витамина D) у пациентов с НАЖБП подробно описаны в работах М. В. Маевской, О. Н. Минушкиной, С. В. Яковлева, а также зарубежных авторов K. Cusi, A. Gastaldelli, G. Marchesini, C. D. Byrne, G. Targher, однако их взаимосвязь с нутритивным статусом и фиброзом печени требует дальнейшего уточнения.

Диагностика фиброза печени с использованием неинвазивных методов (эластометрия, индексы FIB-4, BARD) широко обсуждается в исследованиях С. В. Мустафиной, А. О. Буеверова, С. А. Кудрявцева, а также зарубежных специалистов V. Ratziu, T. Poynard, R. Loomba, Q. M. Anstee, однако влияние нутритивных и метаболических факторов на точность этих методов остается малоизученным.

Особенности питания и композиционного состава тела при НАЖБП рассмотрены в работах С. В. Виллевальде, О. М. Драпкиной, А. В. Погожевой, В. А. Тутельяна, а также зарубежных авторов S. Zelber-Sagi, D. Ivancovsky-Wajcman, но их клинико-прогностическое значение наличия или отсутствия ожирения при данном заболевании требует дополнительного анализа.

Таким образом, несмотря на значительное количество исследований, посвященных НАЖБП, комплексный анализ клинико-функциональных, нутритивно-метаболических и адипокиновых нарушений в зависимости от наличия ожирения и их взаимосвязь с наличием фиброза остается недостаточно изученным. Это определяет актуальность настоящего диссертационного исследования, направленного на оптимизацию диагностики НАЖБП.

Цель исследования

Оценить клинико-функциональные, нутритивно-метаболические показатели и разработать дополнительные диагностические маркеры нутритивных нарушений при неалкогольной жировой болезни печени.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-функциональные показатели: неинвазивную оценку фиброза, композиционный состав тела, пищевое поведение, физическую активность и фактическое питание больных неалкогольной жировой болезнью печени с ожирением и без ожирения.
2. Изучить адипокиновый статус (висфатин, адипсин, PAI-1, липокалин 2), уровень гормона 25(ОН) витамина D и показатели белкового, углеводного и липидного спектра при неалкогольной жировой болезни печени.
3. Разработать дополнительные маркеры диагностики нутритивных нарушений и определить показатели ассоциированные с наличием фиброза при неалкогольной жировой болезни печени.

Научная новизна

В исследовании проведен комплексный анализ нутритивно-метаболических, гормональных, адипокиновых нарушений в группе больных НАЖБП без ожирения и в сочетании с ожирением. Анализ основан на всестороннем изучении взаимосвязей между клиническими, функциональными, метаболическими, гормональными параметрами и показателями неинвазивной оценки фиброза. Показано, что при сочетании НАЖБП с ожирением и без ожирения характеризуется значительными изменениями пищевого поведения, включая сочетанные варианты, гиподинамией, дефицитом потребления белка в рационе, выраженным дисбалансом композиционного состава тела (снижение активно-клеточной массы при увеличении жирового компонента), дефицитом преальбумина и 25(ОН) витамина D, а также повышением адипокинового профиля (висфатина, адипсина и PAI-1).

Выявлено, что пациенты с НАЖБП и ожирением имеют достоверно более высокие показатели неинвазивных индексов фиброза (BARD, FIB-4) и степеней фиброза по данным эластометрии. Установлено, что вероятность выявления фиброза (F2-F4) у данной категории пациентов в 5,5 раза превышает аналогичные показатели в группе НАЖБП без ожирения, что свидетельствует о существенном

влиянии ожирения на формирование фиброза печени.

Установлены многофакторные взаимосвязи между параметрами нутритивного статуса и уровнем биохимических, гормональных показателей и неинвазивной оценки стеатоза и фиброза в группах сравнения. Была определена прямая корреляция таких адипокинов, как висфатин, адипсин и PAI-1, с показателями антропометрии, биоимпедансометрии, уровнем потребления холестерина, глюкозы, НОМА-IR и ГГТП. Обратная корреляционная связь наблюдалась с показателем состава тела – %АКМ, уровнем преальбумина и 25(ОН) витамином D. Продемонстрирована взаимосвязь показателей транзистентной эластометрии с параметрами антропометрии, изменениями композиционного состава тела, биохимическим профилем и уровнем адипокинов и гормона 25(ОН) витамина D.

Результаты межсистемного регрессионного анализа установили, что показатели антропометрии (объем талии), композиционного состава тела (%АКМ, %ЖМ), уровня белкового обмена (преальбумин), адипокинов (висфатин) и 25(ОН) витамина D являются показателями, ассоциированными с наличием фиброза при НАЖБП.

Впервые разработаны дополнительные диагностические маркеры нутритивных нарушений при НАЖБП в зависимости от наличия ожирения: для больных НАЖБП без ожирения – сочетание антропометрических показателей, уровня 25(ОН) витамина D и адипокинов; для НАЖБП с ожирением – процент АКМ, стандартизированный по росту, уровень преальбумина и 25(ОН) витамина D.

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены результаты изучения клинико-функциональных, нутритивно-метаболических, адипокиновых, гормональных, и инструментальных показателей, которые позволяют оптимизировать диагностику больных НАЖБП без ожирения и с ожирением.

В результате межсистемного регрессионного анализа выявлены показатели ассоциированные с наличием фиброза к которым относятся: объем талии, данные

состава тела (%АКМ, %ЖМ), уровень преальбумина, висфатина и 25(ОН) витамина D.

В результате многофакторного регрессионного анализа были определены диагностические маркеры нутритивных нарушений, формирующих НАЖБП. Для пациентов с ожирением ими являются: %АКМ, стандартизированной по росту, уровень преальбумина и 25(ОН) витамина D. Для пациентов без ожирения диагностическими признаками следует считать сочетания антропометрических показателей, уровня 25(ОН) витамина D и уровня адипокинов

Методология и методы диссертационного исследования

Методологическая основа диссертационного исследования базируется на комплексном анализе взаимосвязей между клинико-функциональными, нутритивно-метаболическими и инструментальными параметрами у пациентов с НАЖБП. В работе проведена детальная оценка клинико-функциональных показателей, особенностей нутритивного статуса, гормонального профиля и данных инструментальных исследований. Разработанная методология соответствует современным научным подходам, описанным в работах отечественных и зарубежных исследователей, изучающих взаимосвязи различных аспектов НАЖБП как при наличии ожирения, так и при его отсутствии.

Для решения поставленных задач было проведено комплексное клинико-функциональное и лабораторное обследование, включающее клиническую оценку, функциональные тесты, антропометрические измерения, оценку нутритивных нарушений, фактического питания, уровня гиподинамии, лабораторную диагностику, инструментальные исследования, биоимпедансометрию, транзиентную эластографию печени и оценку фактического питания. Такой методический подход позволил получить достоверные данные о характере нутритивно-метаболических нарушений при НАЖБП, выявить дополнительные маркеры диагностики нутритивных нарушений и определить показатели ассоциированные с наличием фиброза для разработки персонализированных подходов к ведению пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Нутритивные нарушения при неалкогольной жировой болезни печени с ожирением и без ожирения характеризуется изменениями пищевого поведения, структуры фактического питания и композиционного состава тела, низкой физической активностью.
2. При неалкогольной жировой болезни печени определяются нарушения адипокинового профиля (повышение уровня висфатина, адипсина, PAI-1), недостаточность 25(ОН) витамина D, снижение преальбумина.
3. Межсистемный корреляционный и регрессионный анализ клинико-функциональных, нутритивно-метаболических, адипокиновых, гормональных показателей и неинвазивных методов оценки фиброза позволяет разработать дополнительные маркеры диагностики нутритивных нарушений и определить показатели, ассоциированные с наличием фиброза при неалкогольной жировой болезни печени.

Степень достоверности

Достоверность полученных результатов выполненного исследования подтверждается достаточным объемом выборки (113 пациентов с НАЖБП без ожирения; 122 пациента с НАЖБП в сочетании с ожирением; 114 – группа контроля без НАЖБП и факторов риска), а также применением современных клинических, лабораторных, функциональных и инструментальных методов диагностики, непосредственным участием автора на всех этапах диссертационного исследования, применением современных и адекватных цели и задачам исследования методов статистического анализа.

Апробация работы

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: Межрегиональной научно-практической конференции по вопросам медицинской реабилитации в условиях санаторно-курортных факторов с международным участием (НСО, к. п. Озеро Карачи, 2021, 2022, 2024); Всероссийской

научно-практической конференции с международным участием «Трудовое долголетие» (Новосибирск, 2022, 2023, 2024, 2025); Научно-практической конференции «Актуальные вопросы физической и реабилитационной медицины в неврологии, травматологии и клинике внутренних болезней» (Новосибирск, 2023, 2024, 2025); Региональной междисциплинарной научно-практической конференции «Междисциплинарная неврология» (Новосибирск, 2023); 18-м Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2023); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые заболевания: проблемы и решения» (Якутск, 2023); Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ (Иркутск, 2023); 99-й Межрегиональной научно-практической конференции РНМОТ и IV Съезде терапевтов республики Саха (Якутия) с международным участием (Якутск, 2023); Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической практики» (Якутск, 2023); Международном специализированном форуме «Здравоохранение Сибири 2023» (Новосибирск, 2023); 14-й Российской научно-практической конференции «Авиценна–2023» (Новосибирск, 2023); 22-м Европейском конгрессе внутренних болезней (ЕСИМ2024) (Турция, Стамбул, 2024); 4-м Национальном конгрессе с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды «Сысинские чтения – 2024» (Москва, 2024); 30-м юбилейном Российском гастроэнтерологическом конгрессе (Москва, 2024); 2-м Международном конгрессе «Ожирение и метаболические нарушения: осознанная перезагрузка» (Москва, 2024); Межрегиональной научно-практической конференции «Социально-значимые заболевания: проблемы и решения» (Якутск, 2024); Российской научно-практической конференции с международным участием «Современные подходы к решению проблемы увеличения продолжительности активной жизни населения» (Курск, 2025); 32-м Российском национальном Конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2025).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы профилактики, диагностики и лечения внутренних болезней» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский

университет» Минздрава России (Новосибирск, 2025).

Диссертация выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме «Клинико-морфологические, молекулярно-биологические и эпигенетические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний в терапевтической клинике», номер государственной регистрации 121061700029-5.

Внедрение результатов исследования

Основные результаты, выводы и положения работы включены в программы преподавания дисциплин специалитета «факультетская терапия», «внутренние болезни», программы профессиональной переподготовки и повышения квалификации врачей по специальности «Терапия» и «ОВП» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Результаты исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс поликлинического отделения, терапевтического отделения ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3».

Публикации

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ и 6 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста и состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, пяти глав с результатами оригинальных исследований, обсуждения полученных данных, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 226 источниками, из которых 177 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 24 таблиц и 4 рисунков.

Личный вклад автора

Соискателем лично осуществлен прием пациентов: сбор анамнеза, осмотр, пальпация, перкуссия, забор анализов, расчет неинвазивных индексов фиброза и стеатоза, выполнение транзистентной эластометрии на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиале ИЦиГ СО РАН, а также сбор, обработка и анализ всех исследовательских данных, представленных в основных разделах диссертации. Автор принимал непосредственное участие на всех этапах работы: разработка методологии исследования (100 % участие), проведение экспериментальной части (90 % участие), обработка и интерпретация полученных результатов (100 % участие). Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России на кафедре факультетской терапии им. проф. Г. Д. Залесского (заведующий кафедрой – д-р мед. наук, профессор О. Н. Герасименко) в условиях отделения профилактики и амбулаторно-поликлиническом отделении ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3», а также лаборатории и гастроэнтерологического отделения Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиале ИЦиГ СО РАН (руководитель филиала – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор Ю. И. Рагино).

ГЛАВА 1 КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И НУТРИТИВНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Нутритивно-метаболические нарушения – современный подход к проблеме

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой хроническое многофакторное заболевание метаболической природы, возникающее вследствие накопления липидов в гепатоцитах, развития воспаления и, как следствие, фиброза ткани печени при отсутствии вторичных причин накопления в ней жира [29, 86].

Российское общество по изучению печени (РОПИП) в настоящее время предлагает интерпретацию термина «неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП)» как самостоятельную нозологическую единицу, в основе патогенеза которой лежат феномены инсулинорезистентности (ИР) и гиперинсулинемии (ГИ), и которая включает в себя спектр клинико-морфологических изменений паренхимы печени: неалкогольный стеатоз (НАС), неалкогольный первичный и вторичный стеатогепатит (НАСГ), цирроз и рак печени [12, 29].

За последнее десятилетие в нескольких исследованиях было выявлено и подтверждено мнение о том, что НАЖБП представляет собой новую ведущую причину хронических заболеваний печени (ХЗП) во всем мире [113, 116, 117, 125, 141]. Согласно эпидемиологическим исследованиям, НАЖБП затрагивает около 1 миллиарда человек во всем мире, при этом глобальная распространенность составляет около 25 % среди населения в целом, а географические вариации варьируются от 13 % в Африке до 42 % в Юго-Восточной Азии [113, 116, 117]. Однако более точный метаанализ, охватывающий период 1990–2019 гг. и выполненный путем объединения оценок распространенности НАЖБП (определяемой ультразвуком), выявил еще более высокую общую глобальную

распространенность – 30,05 % (95 %-й ДИ: 27,88–32,32 %) и 30,69 % (28,4–33,09 %) соответственно [210]. Было подсчитано, что только в Соединенных Штатах НАЖБП может затронуть до 80 миллионов человек; в частности, в США, Европе и Юго-Восточной Азии, по оценкам, к 2030 году распространенность НАЖБП еще больше возрастет, затронув в этих регионах более 400 миллионов человек [150]. Кроме того, сообщается, что распространенность и заболеваемость НАЖБП быстро растут среди взрослых, детей и подростков в Европе, США, Китае, Индии и других регионах, что делает НАЖБП глобальной проблемой здравоохранения.

Увеличение количества пациентов с НАЖБП в последние годы затронуло и Российскую Федерацию – прямым доказательством служат результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ-2, которое изучило распространенность стеатоза печени с помощью неинвазивного индекса FLI (Fatty Liver Index – Индекс Стеатоза Печени). Повышение индекса более 60, означающее высокий риск наличия стеатоза, составило 31,8 % от общего числа респондентов, в т. ч. у мужчин – 38,5 % и женщин – 26,6 %, и значимо увеличивалось с возрастом, преобладая среди мужчин и сельских жителей. Многофакторный анализ ассоциаций высокого индекса FLI у мужчин и женщин показал сильную связь: с возрастом: мужчины – отношение шансов (ОШ) 5,01, 95 %-й доверительный интервал (ДИ): 3,82–6,59 ($p < 0,0001$) и женщины – ОШ 8,58, 95 %-й ДИ: 6,39–11,64 ($p < 0,0001$), проживанием в сельской местности: мужчины – ОШ 1,32, 95 %-й ДИ: 1,06–1,63 ($p = 0,011$) и женщины – ОШ 1,4, 95 %-й ДИ: 1,15–1,71 ($p = 0,001$). Индекс $FLI \geq 60$ значимо был связан с низкой физической активностью ($p = 0,001$) у мужчин и курением в настоящее время у женщин ($p = 0,013$) [39].

Распространенность НАЖБП имеет тесную взаимосвязь с эпидемиологией ожирения и СД 2, и часто НАЖБП в современной литературе рассматривается как «печеночная составляющая» метаболического синдрома и может ассоциироваться как вспомогательный метаболический фактор риска [77, 82, 214]. Однако стоит помнить о пациентах с НАЖБП без ожирения. Распространенность таких

пациентов в структуре заболевания составляет до 30 %. Также недостаточно изучено положительное влияние отсутствия ожирения на прогноз заболевания: в частности, исследования биопсии печени показывают, что распространенность НАСГ и фиброза существенно не различается у пациентов с НАЖБП с различным нутритивным статусом [130].

НАЖБП может быть диагностирована, когда гистопатологический анализ биоптатов печени или методы визуализации указывают на наличие более 5 % гепатоцитов с накоплением жира у пациентов, которые употребляют мало алкоголя или вообще не употребляют его, и когда можно исключить другие метаболические, токсические или лекарственно-индуцированные причины ожирения печени [29]. С гистопатологической точки зрения НАЖБП можно определить как спектр состояний, варьирующихся от простого стеатоза (жировой дистрофии печени) до прогрессирующей формы неалкогольного стеатогепатита (НАСГ).

Простой стеатоз, иногда называемый неалкогольной жировой дистрофией печени (НАЖДП), выявляемый у 75–80 % пациентов с НАЖБП, является доброкачественным фенотипом и обычно рассматривается как непрогрессирующее или медленно прогрессирующее состояние [9, 210]. В свою очередь, гистопатологический диагноз НАСГ или прогрессирующей формы (фенотипа) НАЖБП требует наличия стеатоза печени, связанного с такими аспектами повреждения паренхимы, как внутридольковое воспаление, баллонная дегенерация гепатоцитов, которое может сопровождаться развитием перипортального и перисинусоидального (реже портального) фиброза [14]. Статистически такие пациенты составляют 25 % от общей группы НАЖБП, и именно они подвергаются высокому риску фиброгенного прогрессирования – у 15–20 % пациентов с НАСГ развивается цирроз печени, обычно в течение 3–4 десятилетий [116, 157, 170]. Важным аспектом является то, что фиброз печени, связанный с НАСГ, считается самым сильным предиктором прогрессирования конкретного заболевания и смертности [170].

Следует отметить, что сердечно-сосудистые заболевания на сегодняшний

день являются ведущей причиной смертности у пациентов с НАЖБП, далее следует рак и печеночная недостаточность из-за прогрессирования ХЗП [16, 43]. У пациентов с НАСГ, страдающих ожирением, риск сердечно-сосудистых заболеваний может быть даже в 10 раз выше, чем у пациентов без ожирения [156], но при сочетании данного фенотипа с циррозом хроническое заболевание печени является первой причиной смерти таких больных.

Кроме того, у пациентов с циррозом в сочетании с НАСГ риск развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) составляет 1,3–2 % в год [157], поэтому наличие НАСГ в настоящее время считается наиболее быстро растущей причиной ГЦК у кандидатов на трансплантацию печени [116, 122].

Остается актуальным изучение заболеваемости ГЦК, ассоциированной с НАСГ. На данный момент она ниже, чем ГЦК другой этиологии, но эффективность терапии хронических вирусных инфекций печени существенно меняет глобальную картину. Заболеваемость ГЦК, связанной с НАСГ, значительно возрастает во всем мире и, по оценкам экспертов, в ближайшие десятилетия станет самой распространенной причиной ГЦК [122, 157, 163].

Более того, как упоминалось ранее, около 25–30 % случаев ГЦК, ассоциированного с НАСГ, встречаются у пациентов без цирроза печени, что значительно выше, чем при других этиологиях хронических заболеваний печени [163].

Полученные данные представляют собой дополнительное бремя заболевания, которое вызывает особую настороженность со стороны здравоохранения, так как может оказать существенное влияние на население в целом. Следует учитывать, что у большинства людей НАЖБП обычно протекает бессимптомно, поэтому болезнь может оставаться скрытой до клинических проявлений, что может отражать прогрессирование состояния и переход в цирроз печени [141, 208, 214]. Более того, хотя современные диагностические инструменты совершенствуются, нам все еще не хватает надежных биомаркеров, способных конкретно оценить и предсказать индивидуальный риск прогрессирования НАСГ в сторону цирроза и/или развития ГЦК [111].

В этом контексте следует отметить, что, несмотря на большое количество специализированных клинических исследований, проведенных в последнее десятилетие, до сих пор не разработана специализированная терапия данного состояния, а модификация образа жизни представляется наиболее перспективной стратегией лечения НАЖБП [82, 86, 111, 170, 177, 220].

В результате многочисленных исследований были определены два основополагающих компонента для формирования и прогрессирования НАЖБП, а именно: несбалансированное питание, низкая физическая активность в сочетании с малоподвижным образом жизни [20]. При этом коррекции данных моментов и индивидуализации подхода к терапии должна предшествовать оценка функциональных возможностей организма, которая достигается только при комплексном динамическом исследовании широкого круга показателей пищевого, антропометрического, микроэлементного, адипокинового, метаболического статуса пациента [32].

Для адекватного анализа многофакторных изменений нутритивных и метаболических показателей таких больных, в терапевтической клинике используется методика многоуровневой оценки нарушений пищевого статуса. Оценка нутритивного статуса представляет собой комплекс клинических, антропометрических и лабораторных показателей, характеризующих состояние здоровья и физического развития человека, обеспеченность организма энергией, пищевыми и биологически активными веществами, отражающими процессы ассимиляции пищи на клеточном и субклеточном уровне и обеспечивающие реализацию адаптивного потенциала организма [31].

Современные условия жизни и низкая приверженность ЗОЖ привели к значительному росту показателей распространенности ожирения, сахарного диабета, дислипидемии и НАЖБП. Данные показатели неуклонно растут, что позволяет в полной мере считать НАЖБП одной из важнейших проблем, решение которой требует научно-обоснованных подходов.

1.2 Вопросы развития фиброза

Фиброз печени, выявляемый при прогрессирующих хронических заболеваниях печени (ХЗП), может быть определен как избыточное отложение компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), связанное с параллельной деградацией и ремоделированием матрикса. Он представляет собой общий патологический исход различных этиологических состояний, приводящий к хроническому повреждению паренхимы, стойкой и устойчивой активации воспалительной реакции, а также хроническому заживлению ран и фиброгенезу печени [109, 171, 196].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, фиброз печени может развиваться в основном как следствие трех основных состояний, которые приводят к хроническому повреждению печени [100, 138, 189], включая: хроническую инфекцию, вызванную гепатотропными вирусами (в основном вирусами гепатита В и С, или ВГВ и ВГС); хроническое токсическое поражение, в основном из-за чрезмерного употребления алкоголя; метаболическое повреждение при НАЖБП, в большей степени при прогрессирующей форме неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). НАЖБП быстро становится ведущей причиной ХЗП во всем мире на ближайшие десятилетия [100, 189], также и в связи с успехом терапии прямыми противовирусными препаратами (ПППД) в лечении хронического вирусного гепатита, особенно это касается ВГС [110, 123, 192]. Другие этиологии, такие как аутоиммунные заболевания печени, включающие в качестве первичных клеточных мишеней либо гепатоциты при аутоиммунном гепатите (АИГ), либо холангиоциты при первичном билиарном холангите (ПБХ) и первичном склерозирующем холангите (ПСК) [59], а также ограниченное количество хронических холангиопатий [105] и наследственных заболеваний (в основном наследственный гемохроматоз, болезнь Вильсона и дефицит α 1-антитрипсина) [138, 152], встречаются намного реже.

Независимо от этиологии, в настоящее время считается, что наличие фиброза печени вносит существенный вклад в прогрессирование ХЗП, вплоть до

поздней стадии клинически выраженного цирроза печени с портальной гипертензией и связанными с ней осложнениями, включая образование сосудистых шунтов и кровотечения из варикозно расширенных вен, развитие асцита, печеночной энцефалопатии и гепаторенального синдрома, что в конечном итоге приводит к формированию печеночной недостаточности [111, 159, 165, 196]. Кроме того, прогрессирование ХЗП в цирроз печени также связано с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы, наиболее распространенного первичного рака печени (т. е. шестого по распространенности рака и четвертой по значимости причины смертности от рака во всем мире). Соответственно, более 90 % случаев ГЦК происходят на фоне прогрессирующей ХЗП, при этом цирроз печени, независимо от этиологии, является основным фактором риска развития ГЦК [89]. Тем не менее, примерно 25–30 % ГЦК, ассоциированных с НАСГ, могут возникать при отсутствии диагноза цирроза, как у пациентов с НАСГ с прогрессирующим фиброзом [163].

Знания о патогенезе фиброза печени и его вкладе в прогрессирование ХЗП были значительно расширены за последние десятилетия благодаря значительному количеству фундаментальных экспериментальных, трансляционных и клинических исследований. В частности, в более поздних исследованиях, посвященных метаболическим аспектам НАЖБП, появилось несколько важных концепций, которые начинают раскрывать сложность так называемого профиброзного микроокружения, которое объединяет в себе очень сложные, динамичные и взаимосвязанные взаимодействия, включая молекулярные медиаторы и сигнальные пути между различными популяциями печеночных и внепеченочных клеток, что подробно описано в авторитетных обзорах [111, 120, 124, 159, 219]. Известно, что активированные печеночные миофибробласты (МФ) и клетки врожденного и приобретенного иммунитета играют важную взаимосвязанную роль в развитии фиброгенной прогрессии ХЗП. Эти знания также способствовали проведению дополнительных доклинических исследований и клинических испытаний, направленных на поиск новых терапевтических стратегий, которые в настоящее время в основном направлены против

прогрессирования распространения НАЖБП [60, 61, 111, 197, 220].

Однако, несмотря на эти расширенные знания о патогенезе фиброза печени, в практической медицине недостаточно одобренных антифиброзных методов, и, как недавно было рассмотрено [111], все еще остается потребность в проведении фундаментальных клинических исследований в клинике внутренних болезней.

1.3 Роль дисфункции жировой ткани

Развитие и прогрессирование НАЖБП основаны на сложном и многофакторном механизме, объясняемом недавней гипотезой «множественного удара», которая в настоящее время получила достаточно широкое признание. Это теория описывает выраженную метаболическую дисфункцию ввиду генетических и экологических воздействий, в дополнение к перекрестным изменениям в жировой ткани, печени, поджелудочной железе и кишечнике [112].

Жировая ткань составляет примерно 20 % от общей массы тела здорового человека и ввиду ее мультифункциональности по праву может считаться органом, который способствует регуляции гомеостаза организма [54].

Белая жировая ткань (БЖТ) – один из типов жирового органа, который не только участвует в хранении и высвобождении энергетического субстрата для регуляции системного метаболизма, но и вырабатывает определенные факторы, работающие по принципу параэндокринных или эндокринных регуляторов. Они могут быть различной химической природы и некоторые из них секретируются не только адипоцитами, но и фибробластами, клетками сосудов и пр. В современной литературе данные факторы классифицируются как адипокины [57].

Особое внимание уделяется жировой ткани из-за высокоактивных пептидов, известных как адипокины, которые выполняют аутокринные, паракринные и эндокринные функции. Несмотря на противоречивые данные, адипокины вызывают все больший интерес при некоторых заболеваниях, связанных с ожирением, включая НАЖБП [22, 72]. Аберрантная выработка адипокинов объединена с большим числом метаболических нарушений, связанных с

ожирением. Среди этих адипокинов лептин и адипонектин преимущественно вырабатываются адипоцитами. В дополнение к своей научно доказанной функции регулирования аппетита и энергетического гомеостаза [67], лептин оказывает двойное воздействие на функцию печени и тяжесть НАЖБП. Недавние мета-анализы, включающие анализ, объединяющий более тридцати исследований, показали, что циркулирующие концентрации лептина повышены у пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровой контрольной группой, что подтверждает прямую взаимосвязь между лептином и НАЖБП [176, 194]. Считается, что при условии нормальных значений лептин подавляет печеночную продукцию глюкозы и печеночный липогенез, тем самым оказывая инсулиносенсибилизирующий антистеатозный эффект. И, наоборот, в контексте хронической гиперлептинемии, как это часто бывает при ожирении, может возникнуть состояние резистентности к лептину, что также может способствовать развитию неблагоприятного фенотипа – НАСГ. Предполагается, что в печени высокие концентрации лептина могут увеличивать экспрессию ферментов, ремоделирующих матрикс, взаимодействуя с рецепторами лептина на клетках Купфера и синусоидального эндотелия, что, в свою очередь, активирует звездчатые клетки печени и, возможно, способствует фиброзу печени [219].

Как и в случае с лептином, множество исследований показывают, что циркулирующие концентрации адипонектина, наиболее распространенного системного адипокина, изменяются у пациентов с НАЖБП [68]. Адипонектин – это гепатопротекторный адипокин, обладающий противовоспалительным действием [83, 93], а также сенсибилизирующим воздействием на инсулин как на системном, так и на внутрипеченочном уровне [57]. Метаанализ показывает, что концентрации адипонектина значительно ниже у пациентов с НАЖБП по сравнению со здоровыми контрольными группами; кроме того, НАСГ ассоциируется с более низким уровнем адипонектина по сравнению с простым стеатозом [204].

В отличие от классических адипокинов, полученных из адипоцитов, лептина и адипонектина, исследования, изучающие изменения циркулирующих

концентраций других адипокинов у пациентов с НАЖБП, в значительной степени противоречивы и в настоящее время очень мало известно о потенциальной роли других адипокинов на функцию печени и НАЖБП. Следует отметить, что экспрессия многих адипокинов (например, адипсина) не ограничивается жировой тканью и также происходит в других тканях, включая печень. Следовательно, в то время как изменения в секреции адипокинов, полученных из жировой ткани, могут способствовать изменению циркулирующих концентраций, другие источники (особенно печеночные) также могут влиять на циркулирующие концентрации, функцию печени и в последствии формирование НАЖБП.

Липокалин-2 (LCN2) представляет собой секреторный гликопротеин, принадлежащий к семейству транспортных белков липокалина [136]. Впервые было рассмотрено, что липокалин-2 функционирует во врожденном иммунном ответе из-за его повышающей регуляции во время бактериальной инфекции [196]. Последующие исследования показали, что липокалин-2 был связан с различными расстройствами, такими как ожирение [226]. Вскоре после этого интерес привлекла взаимосвязь между липокалин-2 и метаболическими нарушениями, поскольку липокалин-2 оказывает выраженное влияние на липидный обмен и инсулинорезистентность [213]. Несколько исследований были посвящены уровням липокалин-2 при НАЖБП [168]. Однако результаты различных исследований были противоречивыми, и взаимосвязь между уровнями липокалин-2 и стеатозом и фиброзом печени до сих пор не уточнена.

Обычно считается, что система комплемента тесно связана с риском неалкогольной жировой болезни печени. Однако система комплемента содержит множество компонентов, и их взаимосвязь между компонентами комплемента, риском и тяжестью НАЖБП не последовательна. Адипсин является одним из наиболее распространенных адипокинов и почти исключительно вырабатывается адипоцитами. Тем не менее, данные об адипсине при НАЖБП человека ограничены и противоречивы. В недавнем 3-летнем исследовании был изучен вопрос о том, связан ли адипсин с ремиссией НАЖБП. В результате на исходном уровне концентрация адипсина в сыворотке крови положительно коррелировала с

индексом массы тела ($r = 0,39$, $p < 0,001$), инсулином ($r = 0,31$, $p < 0,001$) и моделью гомеостаза инсулинорезистентности ($r = 0,31$, $p < 0,001$) и была обратно связана с ремиссией НАЖБП – отношением шансов (ОШ) 0,28 (0,16–0,48) ($p < 0,001$). В модели множественной ступенчатой логистической регрессии циркулирующий адипсин независимо предсказывал ремиссию НАЖБП (ОШ: 0,284, 95 %-й доверительный интервал (ДИ): 0,172–0,471, p для тренда $< 0,001$) [118]. Полученные данные говорят о возможности использования данного адипокина не только в диагностике, но и в прогнозировании ремиссии НАЖБП.

Физиологический баланс tPA/PAI-1 (тканевой активатор плазминогена/ингибитор активации плазминогена 1-го типа) играет важную роль в регуляции реологии крови и профилактике атеросклероза [126]. Кроме того, плазменный PAI-1 связан с многими метаболическими заболеваниями, включая НАЖБП, болезни сердца и сахарный диабет (СД) [78, 226]. J. Wang с соавторами обнаружил, что уровни PAI-1 в плазме были значительно повышены у детей с повышенной тяжестью стеатоза, лобулярного воспаления и фиброза [78, 182]. Кроме того, PAI-1 сильно коррелировал с липидами плазмы и индексами резистентности к инсулину [65]. Исследовав 210 тайваньских пациентов с НАЖБП и 420 пациентов в контрольной группе, сопоставимых по полу и возрасту, M. Chang обнаружил, что, основываясь на однофакторном анализе, ТГ, ИМТ, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП, АЛТ, АСТ, и PAI-1 связаны с НАЖБП [78]. Тем не менее, небольшое количество исследований является только началом в оценке прогностической точности диагностики НАЖБП на основе фибринолитических или метаболических показателей.

Никотинамидфосфорибозилтрансфераза, также называемая фактором усиления колоний преВ-клеток или висфатином, функционирует в организме как внутриклеточный фермент, опосредующий синтез никотинамидадениндинуклеотида, и как цитокин-подобный растворимый фактор, секретируемый во внеклеточное пространство. Внутриклеточный висфатин регулирует митохондриальный биогенез, клеточный метаболизм, а также адаптивную реакцию на клеточный

стресс; также он был описан как модулирующий функцию β -клеток поджелудочной железы и, вероятно, регулирующий гомеостаз глюкозы и влияющий на инсулинорезистентность. С другой стороны, висфатин действует в основном как индуктор провоспалительной продукции цитокинов [66]. Внеклеточная форма висфатина ассоциирована с метаболическими и воспалительными нарушениями, в том числе и с повреждением тканей печени, но ее патофизиологические механизмы до сих пор изучаются [128]. В экспериментальном исследовании 2021 г. инъекция висфатина усугубляла стеатоз печени и повышала концентрации аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в плазме у мышей. Висфатин усиливал инфильтрацию воспалительными клетками (на что указывает экспрессия мРНК F4/80, CD68, Ly6G и CD3) и экспрессию хемокинов в печени. Висфатин также увеличивал экспрессию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF- α и IL-6) и активировал маркеры фиброза (CTGF, TIMP1, коллаген 1 α 2, коллаген 3 α 2, α SMA, фибронектин и виментин) в печени. Kukla et al. обнаружили положительную корреляцию между экспрессией висфатина в печени и стадией фиброза, но не стеатозом и воспалением печени у пациентов с морбидным ожирением НАЖБП [131], в то время как Gaddipati et al. сообщили о положительной корреляции между экспрессией висфатина в висцеральной жировой ткани и степенью стеатоза у пациентов без диабета, что делает изучение данного адипокина важным в расширении диагностики и прогноза НАЖБП [128].

Также висфатин в нескольких исследованиях оценивался у пациентов с гистологически подтвержденной НАЖБП, на возможную корреляцию со стеатозом печени, воспалением и фиброзом, но текущие данные ограничены, поэтому требуют более широкого изучения [69, 128].

В целом, полученные данные указывают на то, что изменения в выработке адипокинов и усиление воспаления жировой ткани могут способствовать развитию НАЖБП путем модуляции печеночной функции, индуцирования резистентности к инсулину и усиления местных и системных провоспалительных состояний. Независимо от того, способствуют ли изменения функциональной

активности жировой ткани повышенному риску внепеченочных заболеваний, связанных с НАЖБП, требуется дальнейшее изучение адипокинов в клинике внутренних болезней.

1.4 Клинико-функциональные особенности, диагностика и прогноз в зависимости от индекса массы тела

Проблема НАЖБП часто ассоциируется с висцеральным ожирением, метаболическим синдромом, что, несомненно, помимо печеночного вектора повышает кардиометаболический риск. Данные состояния соответственно ведут к ухудшению прогноза, качества и продолжительности жизни пациента. У больных, страдающих ожирением, ввиду многофакторности НАЖБП характерна высокая частота встречаемости разнообразных клинических форм, которая составляет порядка 76–92 % [9, 154]. Неалкогольный стеатогепатит по данным нескольких исследований определяется у 18–26 %, при этом фиброз – у 20–36 %, цирроз печени – у 9–10 % пациентов с НАЖБП [113, 114]. Наличие же морбидного ожирения у больного больше усугубляет статистические данные по встречаемости НАЖБП – до 95–100 %, а сахарный диабет – у 50–75 % больных [9, 156].

Таким образом, можно выделить группы высокого риска развития НАЖБП: пациенты с ожирением, СД 2, дислипидемией, метаболическим синдромом, синдромом поликистозных яичников [12, 25]. Ожирение служит фактором риска развития фиброза печени у больных НАЖБП [83, 114].

Хотя НАЖБП наблюдается преимущественно у лиц с ожирением и/или СД 2, по оценкам экспертов, до 20 % пациентов с НАЖБП имеют нормальную массу тела [140, 144]. Недавние результаты Глобального реестра НАЖБП/НАСГ показали, что примерно 6,8 % пациентов с подтвержденным НАСГ имеют нормальную массу тела по сравнению с пациентами с избыточным весом или ожирением. Данная когорта оказалась старше по возрасту, чаще азиатской и имела меньше компонентов метаболического синдрома, сохраняя при этом

аналогичный риск прогрессирующего фиброза печени [116, 206]. Данные III Американского Национального эпидемиологического обследования в области здравоохранения и питания показали, что 10,8 % людей с нормальной массой тела имели признаки НАЖБП, при этом в большей части это были мужчины более старшего возраста [174].

При глобальном пересчете на реальных пациентов распространенность НАЖБП без ожирения имеет внушительные цифры. К примеру, если в Соединенных Штатах Америки примерно 10–20 % людей с НАЖБП имеют нормальные показатели ИМТ, это означает, что заболеванием страдает 8–10 миллионов взрослых только в этой стране [174, 223].

Несмотря на то, что патогенез НАСГ имеет общую основу у пациентов с НАЖБП с различным нутритивным статусом, скорость прогрессирования заболевания, сопутствующие состояния, а также подход к диагностике и лечению может различаться [84, 111]. Поэтому существует серьезная потребность в предоставлении четких рекомендаций клиницистам в отношении диагностики и лечения НАЖБП у пациентов с различным ИМТ [15, 29].

Американская ассоциация гастроэнтерологов в 2022 г. предложила использовать термин «lean NAFLD», или «худая НАЖБП», при обсуждении НАЖБП в условиях нормальных значений ИМТ, учитывая расовые особенности [139].

Отсутствует консенсус в отношении того, кто должен проходить скрининг на НАЖБП независимо от ИМТ. Европейская ассоциация по изучению печени и Европейские общества диабета и ожирения рекомендуют скрининг на НАЖБП у всех пациентов с ожирением или метаболическим синдромом [102, 190]. Американская диабетическая ассоциация считает целесообразной оценку НАСГ и фиброза печени у лиц с СД 2 и повышенными значениями биохимических тестов печени или жировой дистрофии печени на УЗИ [190, 202]. Предполагается, что первоначальный диагностический подход должен быть одинаковым для лиц с подозрением на НАЖБП вне зависимости от ИМТ [79, 172]. В случае повышенных значений биохимических тестов печени пациенты должны пройти

стандартную оценку, в том числе на предмет лекарственно-индуцированного повреждения печени и хронических заболеваний печени [79, 195]. Российские специалисты также уделяют особое внимание пациентам с НАЖБП и нормальной массой тела ($\text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$), что отражено в последних клинических рекомендациях. Российское общество по изучению печени (РОПИП) и Российская гастроэнтерологическая ассоциация (РГА) указывают на необходимость тщательного обследования таких пациентов, включая обязательное исключение вторичных причин стеатоза (лекарственных, токсических, наследственных), комплексную оценку висцерального ожирения (даже при нормальном ИМТ), углубленное исследование метаболического статуса (глюкоза, НОМА-IR, липидограмма), а также проведение неинвазивных методов оценки фиброза (ФиброМакс, эластография) при стойком повышении печеночных проб [15, 29]. Особое внимание уделяется выявлению так называемого «метаболически нездорового» фенотипа с нормальным весом, который ассоциируется с высоким риском прогрессирования заболевания. При этом российские эксперты отмечают, что алгоритм диагностики и наблюдения за пациентами с «худой НАЖБП» должен быть таким же тщательным, как и у пациентов с ожирением, с обязательным учетом индивидуальных кардиометаболических факторов риска [15, 28, 29].

Биопсия печени считается эталонным стандартом для выявления НАСГ и стадии фиброза печени [15, 29, 187]. В то же время она инвазивна и связана с ошибками отбора проб и оценки биоптата [75, 224]. Поэтому возможность выполнения биопсии печени следует рассматривать у пациентов с НАЖБП без ожирения, если другие причины не могут быть исключены с помощью неинвазивных методик [142, 163]. Кроме того, наряду с другими специфическими тестами она может быть полезна при рассмотрении более редких вторичных причин возникновения НАЖБП [62, 119].

Учитывая ограничения биопсии печени, были разработаны многочисленные неинвазивные технологии, которые показали точность в оценке фиброза, связанного с НАЖБП у пациентов с различным ИМТ [54, 179]. Неинвазивные

тесты (НИТ) можно разделить на следующие категории: регулярно выполняемые лабораторные и клинические тесты для расчета оценки риска, такие как оценка фиброза FIB-4 (Fibrosis-4) и NFS (Nonalcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score); инструменты визуализации, которые количественно оценивают жесткость печени, наиболее часто применяется транзиентная эластография, но также используются двумерная эластография сдвиговых волн и магнитно-резонансная эластография (МРЭ); биомаркеры фиброза печени на основе крови, такие как тест на обширный фиброз печени (ELF – Enhanced Liver Fibrosis) [103, 139]. Поскольку фиброз является гистологической особенностью, наиболее связанной с неблагоприятными исходами, многие неинвазивные тесты сосредоточены на выявлении фиброза, связанного с НАЖБП [61, 189].

В многоцентровом исследовании 709 участников с НАЖБП, из которых 11 % имели пониженный трофологический статус, площадь под кривой ошибок (AUC ROC) для выявления прогрессирующего фиброза была, как правило, выше для большинства НИТ среди пациентов с нормальной или недостаточной массой тела по сравнению с больными ожирением и избыточной массой тела [168, 208]. Оценка FIB-4 и NFS проводились аналогично у всех пациентов, что является важным аспектом, так как ИМТ является частью расчета NFS [87, 152]. Важно отметить, что НИТ в данном случае имели высокие отрицательные прогностические значения, что демонстрирует полезность методики для исключения прогрессирующего фиброза [148, 218]. Наконец, данное исследование показало, что контролируемая вибрацией транзиентная эластография (ТЭ) имеет аналогичную точность показаний у пациентов с различным ИМТ [146, 168].

Актуальным является введение в рутинную практику продольной оценки фиброза при помощи неинвазивных технологий каждые полгода у пациентов с НАЖБП вне зависимости от ИМТ с F2 или большим фиброзом и каждые 1–2 года при наличии фиброза F0 или F1 [101, 103]. Если неинвазивная оценка (например, FIB-4 и NFS) являются неопределенными, следует провести второй вид оценки (например, ТЭ или МРЭ) для подтверждения фенотипа и прогноза НАЖБП [152,

192]. Последовательное тестирование с двумя серологическими тестами или серологическим тестом в сочетании с тестом визуализации минимизирует частоту неопределенных случаев и повышает точность диагностики [119, 163].

Данные, полученные для пациентов с недостаточной массой тела в сочетании с НАЖБП, подтверждают, что последовательное тестирование с помощью биохимических тестов в сочетании с эластографией может повысить точность НИТ вне зависимости от стадии фиброза в этой популяции [168, 208].

Несмотря на то, что неалкогольная жировая болезнь печени преимущественно диагностируется у пациентов с избыточной массой тела и сахарным диабетом 2-го типа, клиническая практика показывает, что данная патология может развиваться и у лиц с нормальными или даже сниженными значениями индекса массы тела [55, 130]. В связи с этим при ведении таких больных особое внимание следует уделять комплексной оценке их нутритивного статуса, а также учитывать возможное влияние наследственной предрасположенности, липодистрофических изменений, медикаментозных факторов и сопутствующих воспалительных процессов [69, 161].

Современные научные данные предоставляют все более достоверную информацию о распространенности, особенностях течения и исходах НАЖБП в зависимости от нутритивного статуса пациентов [113, 117]. Активное внедрение этих знаний в клиническую практику терапевтов позволяет существенно улучшить прогноз заболевания и качество жизни больных [15, 29]. Особую важность приобретает своевременное выявление и коррекция метаболических нарушений у данной категории пациентов, независимо от их антропометрических характеристик [21, 211].

Учитывая ассоциацию НАЖБП с кардиометаболическими заболеваниями и факторами риска, экспертная группа, включающая представителей Американской и Европейской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD, EASLD) и Латиноамериканской ассоциации по изучению печени (ALEH) в 2020 г. предложила заменить определение НАЖБП на более «емкий термин» – метаболическую ассоциированную жировую болезнь печени (МАЗБП). Это было

предложено для того, чтобы подчеркнуть гетерогенную сущность НАЖБП и ее связь с метаболическими факторами риска, которые могут сосуществовать с другими заболеваниями печени, такими как алкоголь-ассоциированная болезнь печени [145]. Для подтверждения диагноза НАЖБП было необходимо наличие стеатоза печени (критерий включения) и соответственно трех критериев исключения – отсутствие систематического употребления алкоголя, вирусной инфекции, аутоиммунного или другого заболевания печени. При этом данные критерии охватывают пациентов с различным ИМТ, а также с нарушением углеводного и липидного обмена.

Диагноз МАЖБП строится только на критериях включения. Таким образом, при сочетании стеатоза печени и избыточной массы тела/ожирения/сахарного диабета, а также при нормальной массе тела пациента, но с признаками метаболического синдрома (два критерия включения), можно заподозрить МАЖБП. Следовательно, постановка диагноза не требует исключения других заболеваний печени вирусного, аутоиммунного, наследственного характера, а значит, более простая для специалиста [145].

Несмотря на то, что терминология МАЖБП получила некоторое глобальное признание, высказывались опасения по поводу смешения различных этиологий, а также по поводу сохранения термина «жировой» в обновленной классификации, поскольку этот термин считался «стигматизирующим» [44, 112, 181]. Для решения этих проблем в 2023 г. было опубликовано Дельфийское заявление, в котором предлагается дополнительно пересмотреть соответствующую номенклатуру для метаболической дисфункции, связанной со стеатотическим заболеванием печени (МАСЗП) [51, 101]. Помимо исключения термина «жировой» из новой номенклатуры, МАСЗП определяется стеатозом печени и наличием хотя бы одного кардиометаболического фактора риска.

В связи с недавним предложением о включении понятия МАСЗП появляется все больше, но все еще ограниченный объем данных, изучающих МАСЗП в сравнении с НАЖБП и/или МАЖБП, при этом высказываются опасения по поводу того, могут ли все данные, накопленные под терминологией

НАЖБП, быть непосредственно экстраполированы на МАСЗП [84, 157, 181]. Например, в недавнем исследовании с участием 6 429 пациентов с диагнозом НАЖБП 99 % соответствовали критериям МАСЗП. В этом исследовании был сделан вывод о том, что, несмотря на то, что МАСЗП может нести несколько повышенный риск смертности, он демонстрирует сопоставимые клинические профили и пороговые значения для неинвазивных тестов при обоих состояниях, что предполагает возможность взаимозаменяемого использования этих терминов [84]. Тем не менее, перекрестное исследование с участием 500 участников, которым в рамках рутинного обследования было выполнено УЗИ печени и вибрационно-контролируемая транзитная эластография, показало, что критерии МАСЗП охватывают больше гипотрофичных пациентов по сравнению с определением МАЖБП [73, 146]. В данном исследовании пациенты в сочетании МАЖБП и МАСЗП показали более прогностически неблагоприятный метаболический профиль, в отличие от МАСЗП отдельно. После анализа этих данных большинство ученых высказалось за изменение вектора строгого следования классификации МАСЗП. При этом важно, что каждое из состояний имеет собственное определение. Поэтому точное разграничение изучаемых понятий является одним из решающих для практического применения диагностики данного состояния [146, 181].

Российские эксперты также рассмотрели и проанализировали все основные моменты, связанные с новой классификацией и возможность ее применения в Российской Федерации, и сделали вывод, что необходимо использовать оптимизированные диагностические критерии НАЖБП, а также включить их в новейшие клинические рекомендации 2024 года. Для работы с медицинской документацией рекомендовано использовать термин НАЖБП и НАСГ, ввиду применения на всей территории РФ МКБ-10. В клинических исследованиях и научных целях можно включать и новую терминологию с утвержденным переводом на русский язык [15].

В ежедневной клинической практике основополагающим моментом является дифференцировка у пациентов с НАЖБП неалкогольного стеатогепатита

от простого стеатоза, а также оценка риска или определение наличия фиброза печени. В современной клинике биопсия печени считается «золотым стандартом» в диагностике фиброза, на данный момент есть ряд обстоятельств и осложнений, которые ограничивают ее широкое применение. Поэтому, к сожалению, данная методика не является эффективной с экономической точки зрения и не может применяться в широком скрининге пациентов. Данные обстоятельства обосновывают потенциал неинвазивных методов ранней диагностики НАЖБП, которые позволят определить стадию фиброза печени и оценить прогноз заболевания.

В доказательной медицине были применены такие методы выявления и оценки стеатоза, как индекс жировой дистрофии печени (FLI) и индекс печеночного стеатоза (HSI) [139, 195].

Индекс FLI является оценкой стеатоза печени и был предложен Bedogni в 2006 г. [205]. Оценка данного индекса складывается из четырех компонентов, а именно – ИМТ, окружности талии и уровня биохимических маркеров – триглицеридов и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТП). Индекс имеет диапазон баллов от 0 до 100, которые оцениваются следующим образом: баллы < 30 исключают жировую дистрофию печени, а при значениях ≥ 60 баллов риск наличия стеатоза печени резко увеличивается [79]. Что касается диагностической точности FLI, то первоначально зарегистрированная площадь под кривой (AUROC) составила 0,84 [205]. При дальнейшей валидации данного индекса Fedchuck et al. в группе пациентов с проведенной биопсией и утвержденным диагнозом НАЖБП зафиксировали аналогичный AUROC 0,83 при значениях FLI > 60 баллов, в то время как более низкая чувствительность и специфичность были зафиксированы на 76 % и 87 % соответственно [135].

Несмотря на то, что применение индекса FLI считается простым и экономически эффективным инструментом для скрининга в рутинной клинической практике, применение данного показателя ограничивается его неспособностью различить и дифференцировать степень выраженности стеатоза [135].

Также важно отметить и еще один вычисляемый показатель стеатоза печени – оценку индекса HSI, которая была получена с помощью регрессионной модели с включением таких показателей, как ИМТ, наличие сахарного диабета 2-го типа и отношения уровня аланинтрансаминазы (АЛТ) и аспартаттрансаминазы (АСТ) [119]. В первоначальном валидационном исследовании, в котором в качестве референсной модальности использовалось ультразвуковое исследование, AUROC HSI составил 0,81, с пороговыми баллами < 30 и > 36 для исключения и определения стеатоза соответственно. HSI имела высокую чувствительность (93 %) для исключения НАЖБП, но низкую специфичность (40 %), в то время как высокая специфичность (92 %) для выявления НАЖБП, но низкую чувствительность (46 %). Дальнейшие исследования подтвердили воспроизводимость точности HSI в когортах НАЖБП с AUROC 0,79–0,82 [119].

Неинвазивные сывороточные биомаркеры и индексы также могут быть использованы для стратификации риска пациентов с НАЖБП с целью исключения выраженного фиброза и выявления пациентов с высоким риском.

Следует отметить, что общепринятое мнение о том, что только стеатогепатит несет риск прогрессирования фиброза, опровергается доказательствами, демонстрирующими, что как простой стеатоз, так и НАСГ могут прогрессировать в фиброз печени. В целом, прогрессирование фиброза у пациентов с НАЖБП и НАСГ сильно варьируемо и колеблется во времени (например, колеблется в пределах 20–40 % в течение 3–6 лет) [72]. Конечная цель данной системы состоит в том, чтобы неинвазивные тесты на фиброз предоставляли информацию, аналогичную биопсии печени, но в настоящее время ни один из этих тестов не достиг сопоставимого уровня точности в оценке фиброза печени сам по себе, поэтому важны исследования по сочетанию маркеров и индексов для усовершенствования диагностики НАЖБП.

Одним из широко используемых индексов диагностики и оценки прогноза фиброза является FIB-4, вычисляемый с помощью возраста, количества тромбоцитов, АСТ и АЛТ. Данный индекс впервые был предложен в 2006 г. для диагностики тяжести фиброза у пациентов с вирусным гепатитом С в сочетании с

вирусом иммунодефицита человека [88]. Позднее, FIB-4 был изучен в разнообразных когортах пациентов с НАЖБП и показал неизменную точность. Полученные результаты привели к тому, что данный индекс стал одним из двух биохимических показателей, одобренных Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) для неинвазивной оценки фиброза [150]. В метаанализе 2017 г. пациентов с НАЖБП FIB-4 имел AUROC 0,80 для распространенного фиброза и 0,85 для цирроза [222]. Для повышения специфичности и верной прогностической ценности FIB-4 были предложены диагностические критерии, интерпретирующие результаты. Таким образом, McPherson et al. сообщили, что оценка по шкале FIB-4 $> 3,25$ предсказывает прогрессирующий фиброз с 98 % специфичностью и 75 % положительной прогностической ценностью. Однако более низкая чувствительность (26 % против 85 %) и отрицательная прогностическая ценность (85 % против 95 %) для прогрессирующего фиброза были описаны для более низкого порога $> 1,3$ по сравнению с $> 3,25$ соответственно [148].

Кроме того, Roh et al. также показали, что сочетание FIB-4 с результатами УЗИ повышает диагностическую точность определения у пациентов с распространенным фиброзом [185]. В целом, FIB-4 лучше всего дифференцирует прогрессирующий фиброз и цирроз печени от отсутствия фиброза/легкой степени, но не позволяет различать промежуточные стадии фиброза [163, 219]. Несмотря на осуществимость и воспроизводимость этого показателя, исследования продемонстрировали ограничения использования FIB-4 у пациентов > 65 лет, где было показано, что он приводит к высокой частоте ложноположительных результатов [59]. Соответственно, в последнее время это привело к введению возрастных пороговых значений FIB-4 (> 2 для возраста > 65 лет и $> 2,67$ для возраста > 70 лет) [208].

Шкала BARD была разработана в ретроспективном исследовании с участием 827 пациентов с НАЖБП, подтвержденной биопсией, и представляет собой легко рассчитываемый индексный балл, который получается на основе суммы трех параметров, а именно: ИМТ > 28 кг/м² (1 балл), соотношение АСТ/АЛТ $> 0,8$ (2 балла) и сахарный диабет (1 балл). Первоначально

зарегистрированный показатель AUROC по шкале BARD составил 0,81, с 96 % отрицательной прогностической ценностью, но только 43 % положительной прогностической ценностью [87].

В недавнем исследовании Eren et al. сообщалось об ограниченной клинической полезности неинвазивных индексов в исключении прогрессирующего фиброза, особенно среди пациентов с нормальной массой тела в сочетании с НАЖБП и пациентов с морбидным ожирением [99]. Это подчеркивает важность продолжающихся исследований, направленных на уточнение и адаптацию этих показателей для различных групп пациентов. Более того, несмотря на то, что такие показатели фиброза хорошо исключают прогрессирующий фиброз и, таким образом, могут быть пригодны в качестве инструментов первоначального скрининга для выявления пациентов с низким риском, примерно 20 % пациентов попадают в неопределенную категорию между пороговыми значениями «правило» и «исключение», что требует дальнейшей оценки [222]. Таким образом, современные рекомендации рекомендуют неинвазивную визуализацию для повышения прогностической точности этих показателей и снижения потребности в биопсии печени [51].

Транзиентная эластография (ТЭ) является наиболее широко применяемым методом диагностики для верификации плотности печеночной ткани. На данный момент данное инструментальное исследование накопило самый большой объем данных среди пациентов с верифицированной НАЖБП. По результатам недавнего широкомасштабного метаанализа (17 исследований с применением М-датчика и 3 исследования с применением XL-датчика, более 2900 пациентов) был сделан вывод, что данный метод имеет хорошую диагностическую точность для определения тяжелого фиброза (AUC 0,87 для М-датчика и 0,86 – для XL-датчика) и цирроза (AUC 0,92 для М-датчика и 0,94 для XL-датчика) [222].

На данный момент в клинической практике нет четко определенного порогового значения плотности ткани печени в диагностике фиброза при НАЖБП, но по последним данным было предложено значение – более 8 кПа, при чувствительности – 93 % [179].

Эластография, особенно ТЭ и МР-эластография, является точным инструментом для оценки фиброза печени при НАЖБП. Их превосходство над традиционными неинвазивными тестами на фиброз и системами оценки заметно, а исследования демонстрируют многообещающие результаты. Комбинация систем оценки фиброза и эластографии, одновременно или последовательно, демонстрирует высокую точность, предлагая потенциальный прорыв в оценке фиброза, прогрессирования заболевания и риска смертности при НАЖБП [103, 139, 152, 218]. Исследование Boursier J. et al., в котором использовалась последовательная комбинация FIB-4 с последующим FibroMeter-VCTE, продемонстрировало высокую точность диагностики прогрессирующего фиброза в 90 %, при этом биопсия требовалась только в 20 % случаев [152].

По-прежнему существует значительная потребность в поиске валидных и надежных неинвазивных методов ранней диагностики и оценки стеатогепатита и фиброза, чтобы способствовать быстрой стратификации риска и лечению с целью предотвращения прогрессирования заболевания и осложнений. Необходимо дальнейшее изучение диагностических маркеров НАЖБП и их комбинаций, при этом необходимы более надежные доказательства в поддержку использования широко используемых индексов у различных фенотипов больных НАЖБП.

ГЛАВА 2 ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования, клиническая характеристика больных

Диссертационное исследование было проведено в рамках программы научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Тема исследования была утверждена на заседании Ученого совета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 9 от 18.10.2022); изменения внесены решением Ученого совета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 9 от 19.11.2024). Исследования проведены в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований с участием человека, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной медицинской ассоциации и с соблюдением этических норм и правил, предусмотренных Бюллетенем Высшей аттестационной комиссии Министерства образования России № 3 от 2002 г. «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека». Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 147 от 17.10.2022). Перед включением в исследование все пациенты были проинформированы о его целях и процедурах, после чего предоставили письменное информированное согласие. Документ предусматривал добровольное участие в проекте, проведение лабораторно-инструментальных исследований в соответствии с протоколом, обработку и включение полученных данных в базу, а также проспективное наблюдение в течение 12 месяцев с момента подписания согласия.

Дизайн исследования продемонстрирован на Рисунке 1.

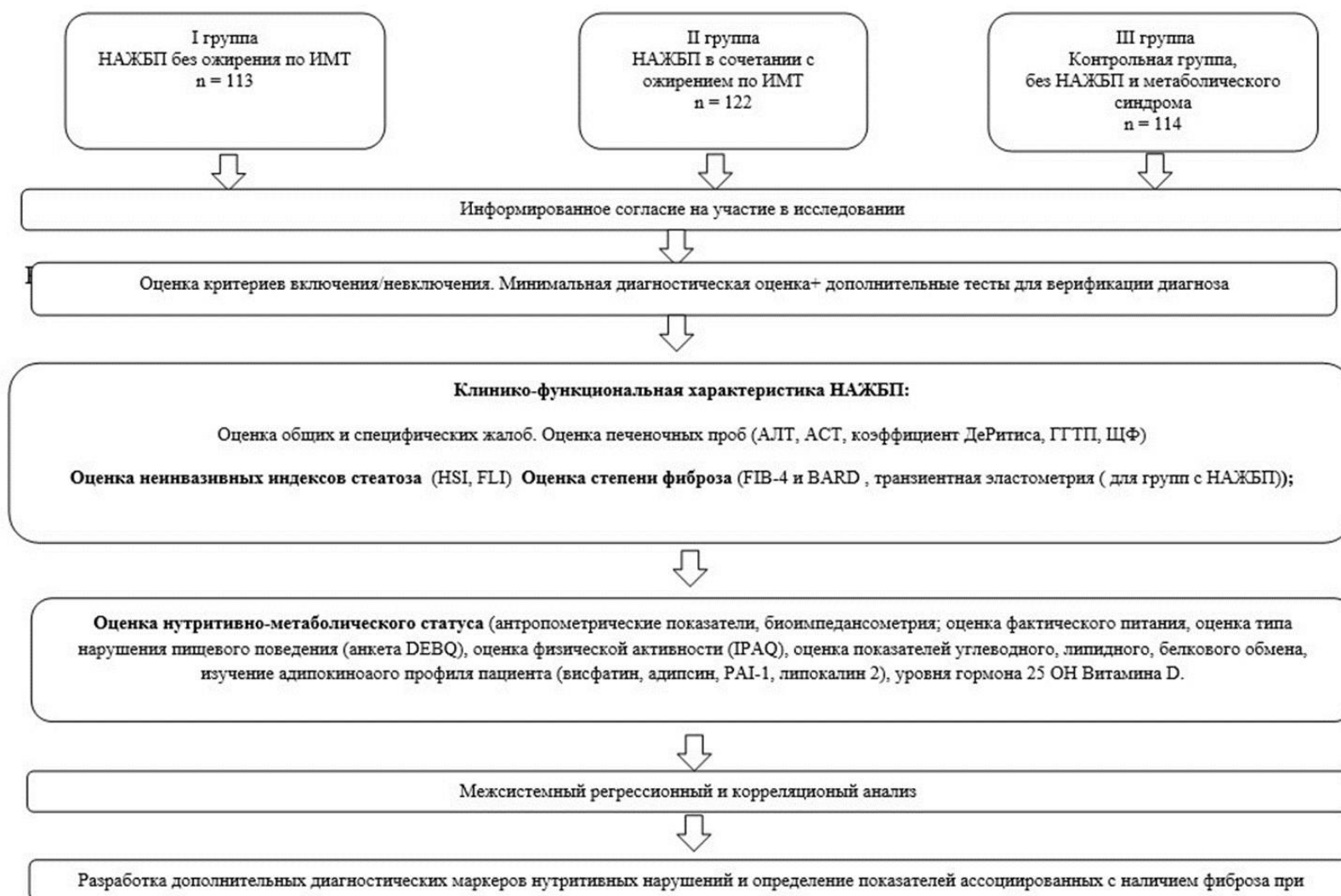


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения и невключения представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Критерии включения в исследование и критерии невключения

Критерии включения	Критерии невключения
1. Информированное согласие больного на участие в исследовании.	1. Отсутствие информированного согласия больного.
2. Способность понимать и выполнять требования протокола исследования.	2. Острые воспалительные заболевания и хронические заболевания в стадии декомпенсации.
3. Мужчины и женщины в возрасте 25–65 лет.	3. Употребление алкоголя в гепатотоксических дозах (для мужчин более 40 мл чистого этанола в день, для женщин более 20 мл чистого этанола в день).
4. В основную группу: наличие неалкогольной жировой болезни печени различных стадий, верифицированной на основании клинико-лабораторного и инструментального исследования в соответствии с «Клиническими рекомендациями по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени» (2022).	4. Наличие признаков патологии печени, отличной от НАЖБП (вирусные гепатиты, алкогольный гепатит, аутоиммунные и онкологические заболевания печени, туберкулезное поражение печени, терминальные стадии ХСН).
	5. Больные с сердечной недостаточностью ФК II и выше по NYHA (1964), ХБП IV-V стадии.
	6. Больные с нарушениями ритма сердца по типу фибрилляции.
	7. Больные с дыхательной недостаточностью II–III ст.
	8. ВИЧ-инфекция.
	9. Психические заболевания.

Объект исследования – НАЖБП с ожирением и без ожирения по ИМТ.
Предмет исследования – характеристика клинико-функциональных, нутритивно-метаболических, гормональных и инструментальных изменений при НАЖБП с различным нутритивным статусом.

Гипотеза: наличие ожирения ассоциируется с особенностями течения НАЖБП и влияет на клинико-функциональные, нутритивно-метаболические, гормональные и инструментальные показатели.

Проведено одноцентровое открытое нерандомизированное одномоментное клиническое исследование на базах областного центра профессиональной патологии ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3», в рамках которого было изучены особенности диагностики пациентов с НАЖБП с различным ИМТ. Исследование охватывало 235 пациентов, в том числе 113 пациентов с НАЖБП без ожирения и 122 пациента с НАЖБП в сочетании с ожирением. Основанием для постановки диагноза НАЖБП были клинические рекомендации Российского гастроэнтерологического общества (2022 г.). В исследование были включены 349 пациентов, из них 226 женщин и 123 мужчины, средний возраст которых составил 57 (49; 63) лет. Группа НАЖБП без ожирения включала 113 больных, группу НАЖБП в сочетании с ожирением составила 122 пациента. Контрольная группа включала 114 пациентов без НАЖБП, подтвержденного УЗИ (САР < 238 dB/m), с отсутствием метаболического синдрома [25]: окружность талии < 94 см (мужчины) и < 80 см (женщины), глюкоза плазмы < 5,6 ммоль/л, ХС-ЛВП > 1,0 ммоль/л (мужчины) и > 1,3 ммоль/л (женщины), триглицериды < 1,7 ммоль/л. У всех участников контрольной группы исключено увеличение печени по УЗИ (нормальные размеры: косовертикальный ≤ 15 см, переднезадний ≤ 13 см) и отсутствовали биохимические маркеры цитолиза (АлАТ/АсАТ < 30 Ед/л) и холестаза (ГГТП < 38 Ед/л). Данные пациенты были прикреплены к поликлиническому отделению ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3».

Таблица 2 – Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	Контроль n = 114	НАЖБП без ожирения n = 113	НАЖБП с ожирением n = 122	p
Возраст (лет), Me [Q1; Q3]	55 [49; 59]	59 [46; 64]	57 [40; 58]	0,081
Пол (мужчины/женщины) %	38 %/62 %	33 %/67 %	35 %/65 %	0,073
Длительность НАЖБП (лет), Me [Q1; Q3]	не применимо	3,2 [2,0; 4,2]	3,6 [2,3; 4,7]	0,541
Примечания: p – статистическая значимость различий; различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$.				

В структуре набранных для исследования пациентов в группе НАЖБП без ожирения 13,3 % пациентов имели нормальную массу тела (8 % мужчин и 15 % женщин), остальные 86,7 % – избыточную массу тела (92 % и 85 % у мужчин и женщин соответственно), а в группе же пациентов НАЖБП в сочетании с ожирением – 58 % включенных в группу пациентов имели ожирение 1 степени по ИМТ, 32 % – 2 степень, 10 % – 3 степень. Среди мужчин больше преобладали пациенты со 2 и 3 степенью ожирения – 51 %, женщины же в большей степени имели ожирение 1 степени – 63 % (Таблица 3).

Таблица 3 – Структура участников исследованияс НАЖБП по ИМТ, %

Показатель	НАЖБП без ожирения n = 113	НАЖБП с ожирением n = 122
Нормальный вес (ИМТ до 25)	15 (13,3 %)	0
Избыточный вес (ИМТ 25–30)	98 (86,7 %)	0
Ожирение 1 степени (ИМТ 30–35)	0	71 (58 %)
Ожирение 2 степени (ИМТ 35–40)	0	39 (32 %)
Ожирение 3 степени (ИМТ более 40)	0	12 (10 %)

У пациентов с ожирением вторичные формы заболевания (гипотиреоз, гиперкортицизм, гипогонадизм, генетические синдромы) были исключены на основании гормонального и клинико-анамнестического скрининга (ТТГ,

кортизол, половые гормоны, кариотипирование). Таким образом, в исследуемой группе подтвержден алиментарно-зависимый характер ожирения, связанный с избыточной калорийностью рациона и низкой физической активностью. У 68 % пациентов с ожирением выявлена наследственная отягощенность (ожирение у родителей), что указывает на первичную (генетически обусловленную) инсулинорезистентность. Вторичная ИР (на фоне гипотиреоза, приема глюкокортикоидов) исключена гормональным скринингом (ТТГ, кортизол).

Результаты оценки клинической характеристики обследованных больных позволяют сделать вывод, что группы сопоставимы по длительности заболевания и возрасту.

Все пациенты с НАЖБП были обследованы во время прохождения осмотра, диагноз верифицирован в условиях терапевтических отделений поликлиники и стационара на базе ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3».

Для осуществления сбора полученных данных и последующего анализа исследователем была разработана «индивидуальная карта больного». В данный документ внесены следующие данные: первичные паспортные данные, пол, данные анамнеза заболевания и жизни (включая сопутствующие заболевания и прием лекарственных средств), текущие жалобы, результаты оценки пищевого рациона с помощью программы «Оптимальное питание» 5.0 (Свидетельство о государственной регистрации № 2018665829, СС ГОСТ Р № 0607711), данные объективного осмотра, результаты биоимпедансометрии, лабораторных, инструментальных обследований, проведен анализ сопутствующих заболеваний.

Важным аспектом скрининга пациента было исключение алкогольной зависимости. Для этого всем больным были предложены опросники, которые считаются золотым стандартом для выявления опасности употребления алкоголя, – AUDIT (Приложение А) и CAGE (Приложение Б).

Опросник AUDIT предназначен для раннего выявления лиц относящихся к группе риска и лиц на данный момент злоупотребляющих алкоголем. Он был разработан в 1989 году рабочей группой ВОЗ.

Тестирование содержит список из 10 вопросов, три из которых - по потреблению, четыре – по скринингу зависимости и 3 вопроса по проблематике употребления алкоголя. Пороговым баллом является значение 8. При оценке больше 15 баллов пациент отвечает критериям уже имеющейся алкогольной зависимости в данный момент.

Опросник CAGE состоит из четырех вопросов и считается, что при хотя бы одном положительном ответе – подтверждается клинически значимое употребление алкоголя [36].

По результатам прохождения опросников пациенты, которые злоупотребляли алкоголем – исключались из групп исследования.

Важным моментом в сборе анамнеза было исключение лекарственно индуцированного поражения печени. Выделяли следующие лекарственные средства: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и ацетилсалициловая кислота, глюкокортикостероиды, комбинированные оральные контрацептивы, амиодарон, нифедипин, дилтиазем, метотрексат, тетрациклин. Использование данных лекарственных средств в срок не менее 6 месяцев с первого визита не допускалось – ввиду высокого риска лекарственного поражения печени.

Оценивалась сопутствующая патология у пациента. А именно – сердечно-сосудистые заболевания, сахарному диабету 2-го типа, дислипидемии.

Также все пациенты прошли оценку маркеров вирусных гепатитов В и С при помощи метода иммунохемилюминесции на анализаторе Architect i2000 («Abbott», США), реактивы Architect HbsAg Qualitative («Abbot», США) и Architect Anti-HCV («Abbot», США), аутоиммунного печеночного спектра (одновременное исследование аутоантител к антигенам AMA-M2, M2-3E, Sp100, PML, gp210, LKM-1, LC-1, SLA/LP, SSA/Ro-52, использующихся в лабораторной диагностике аутоиммунных заболеваний печени – аутоиммунного гепатита и первичного билиарного цирроза) – иммуноблотом на сканере Euroline Scan (Германия) с использованием реактивов Autoimmune Liver Diseases

(«EUROIMMUN», Германия), что позволило исключить повреждение печеночной ткани аутоиммунного и вирусного характера, которые в свою очередь являются «масками» НАЖБП, а также могут ухудшать ее течение.

Все участники прошли исследование крови на наличие антител к антигенам описторхоза (иммуноферментным анализом на планшетном фотометре iMark («BIORAD», США) с использованием реактивов описторх-IgG и IgM-ИФА-БЕСТ («Вектор-бест», Россия), а также исследование кала на возбудителей паразитарных болезней сверхчувствительным методом «PARASEP» (микроскопия на оборудовании PrimoStar («Zeiss», Германия), исследование на лямблиоз (однотадийный иммунохроматографический метод для выявления специфических антигенов, реактивы H&R Giardia («H&R», Испания), так как наличие как острой, так и хронической формы заболевания может иметь влияние на биохимическую активность стеатогепатита, а также результаты, полученные с помощью инструментальных исследований. Лабораторные исследования осуществлялись на базе лаборатории ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн № 3» (главный врач – д-р мед. наук, профессор О. Н. Герасименко) и Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале ИЦиГ СО РАН (руководитель филиала – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор Ю. И. Рагино).

Таким образом, первично нами было обследовано 315 пациентов с верифицированным диагнозом НАЖБП, 80 из которых не вошло в исследование ввиду наличия критериев исключения.

2.2 Общие клинические, лабораторные и функциональные методы исследования

На последующем этапе исследования сформированная группа пациентов с НАЖБП прошла общеклинический, лабораторный и инструментальный этап обследований.

В опрос настоящего заболевания включался обязательный сбор жалоб,

включающий боли и дискомфорт в правом подреберье, тошноту, отрыжку, горечь во рту, а также неспецифическая симптоматика – общая слабость, утомляемость и прочее.

При сборе анамнеза изучали изменения функции печени, а именно: уровня трансаминаз, ГГТП, ЩФ или других проб печени, а также наличие инструментальных признаков НАЖБП по данным ультразвукового исследования, компьютерной томографии или эластометрии. В карту также включался длительность заболевания (НАЖБП) и динамика массы тела пациента за последние 5 лет.

Диагностировалась вся сопутствующая патология.

Всем больным была выполнена сердечно-сосудистой системы, включая измерение АД по Короткову, ЧСС, пульс, ЭКГ в 12 стандартных отведениях, оценка сердечно-сосудистого риска.

Оценка лабораторных параметров с помощью общих методов исследования включала: общий анализ крови (ОАК), общий анализ мочи (ОАМ), СРБ, биохимический анализ печеночных проб печени (АЛТ, АСТ, общий билирубин, прямой билирубин, щелочная фосфатаза), а также почечной (мочевина, креатинин, расчет скорости клубочковой фильтрации) функций, функции щитовидной железы (ТТГ, Т4 свободный).

Для проведения ОАК использовался автоматический гематологический анализатор Nihon Kohden MEK 6410 (Япония), который работал с реактивами от производителя «Diagon» (Венгрия). Были оценены такие показатели, как количество лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов, гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, средний объем эритроцитов, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, среднее содержание гемоглобина в крови, тромбоцитов, средний объем тромбоцитов, тромбоцитокрит и относительное количество лимфоцитов (%).

Для проведения ОАМ использовался анализатор мочи Clinitek Satus Bayer (Германия) и тест-полоски Dugui (КНР).

Для проведения биохимического анализа использовался биохимический

анализатор ERBA (Чехия) с применением адаптированных реагентов ERBA Lachema (Чехия). Уровень инсулина определялся с помощью иммуноферментного метода с использованием стандартных наборов «Insulin ELISA». Для расчета индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) использовалась формула:

$$\text{HOMA-IR} = \text{глюкоза (ммоль/л)} \times \text{инсулин (мкМЕд/мл)} / 22,5.$$

2.3 Специальные методы исследования: оценка пищевого поведения, оценка фактического питания, антропометрия, оценка композиционного состава тела, уровень белкового, углеводного и липидного обмена, адипокинового статуса (висфатин, адипсин, липокалин-2, PAI-1), уровень 25(ОН) витамина D

Все пациенты, включенные в клиническое исследование (включая контрольную группу), прошли тест пищевого поведения при помощи опросника DEBQ. Это опросник нарушений пищевого поведения, предложенный к широкому использованию в 1986 году (Приложение В) [204].

Анализ полученных результатов опросника проводился при помощи подсчета балльной системы (за ответ «никогда» начисляли 1 балл, «очень редко» – 2 балла, «иногда» – 3, «часто» – 4 и «очень часто» – 5 баллов). В некоторых вопросах (к примеру, 31) баллы начислялись противоположным образом. Полученные баллы (1 по 10 вопрос) суммировались и делились на 10. Ответы на эти вопросы отражали шкалу ограничительного пищевого поведения, которая отличается преднамеренными усилиями, направленными на достижение или поддержание желаемого веса посредством самоограничения в питании. Норма в данном разрезе составила 2,4.

Далее баллы ответов с 11 по 23 вопрос складывались и делились на 13. Эта часть опросника показывает изменения в эмоциональном пищевом поведении. Это НПП характеризуется перееданием в ответ на эмоциональную нагрузку

пациента. Норма составила 1,8. Баллы, получившиеся в результате ответов на вопросы с 24 по 33, делили на 10. Полученный результат отражал экстернальное пищевое поведение, при котором желание есть вызывает не реальное чувство голода, а внешний вид еды, ее запах, текстура либо вид других людей, принимающих пищу. Норма по этой шкале равна 2,7.

Уровень ФА оценивался путем самостоятельного заполнения участниками исследования опросника IPAQ – краткого международного вопросника для выявления лиц с гиподинамией, основанного на учете ФА за последнюю неделю.

Оценка питания была проведена с помощью современной разработки «Оптимальное питание 5.0». Оценка фактического питания посредством частотного метода позволяет наиболее объективно оценить стиль питания и разнообразие употребляемых групп продуктов для дальнейшего выявления недостаточности по макро- и микроэлементам, а также риски развития неинфекционных заболеваний. Программа является современной разработкой ООО «ЦМП Истоки здоровья» при научной и методической поддержке ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» Минздрава России в соответствии с приказом Минздрава России № 920н.

Был проанализирован профиль потребляемых пищевых веществ, количество и объем потребления основных продуктов и блюд, а также уровень физической активности. Также были рассчитаны общая калорийность и химический состав рациона, а также оценены недостатки и избытки потребления основных витаминов и минеральных веществ в соответствии с «Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» [МР 2.3.1.0253-21].

Для определения состава тела использовался метод биоимпедансометрии на приборе ДИАМАНД АИСТ (Россия). Были изучены следующие показатели: нормализованная жировая масса (кг), ТМ (кг), активно-клеточная масса (АКМ) (кг), процент АКМ, СММ (кг) и водный спектр организма (кг). Предшествующие измерения роста, веса, окружности талии (ОТ, см) и бедер (ОБ, см) с расчетом индекса ОТ/ОБ были проведены для стандартизации оценки массы тела.

Посредством определения ИМТ (индекс Кетле) осуществляли стандартизированную оценку массы тела. ИМТ – это отношение массы тела (кг) к квадрату роста (м^2). Для оценки массы тела использовались следующие критерии: ИМТ 18,5–24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – нормальная масса тела, ИМТ 25,0–29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ – избыточная масса тела, ожирение 1 степени – 30,0–34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, ожирение 2 степени – 35,0–39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, ожирение 3 степени – более 40,0 $\text{кг}/\text{м}^2$, согласно классификации ВОЗ [15].

Оценка биохимических параметров с помощью общих методов исследования включала: оценку уровня белкового обмена (общий белок, альбумин, преальбумин, трансферрин), углеводный обмен (уровень глюкозы, инсулина, гликированного гемоглобина, расчет индекса НОМА), а также состояние липидов (ОХС, ХС-ЛВП, ХСне-ЛВП).

Для изучения гормонального профиля пациентов на базе лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиале ИЦиГ СО РАН (чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, профессор Ю. И. Рагино) методом иммуноферментного анализа (ИФА) при помощи ИФА-анализатора Multiscan EX (Финляндия) с использованием стандартных тест-систем ELISAs были определены уровни адипокинов: адипсина (ИФА набор Human Complement Factor D Elisa, NycultBiotech, Нидерланды), липокалина 2 (ИФА набор Human HGAL Elisa (NycultBiotech, Нидерланды) и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа PAI-1 (ИФА набор TECHNOZYME PAI-1 Antigen Elisa, Австрия). Уровень висфатина (ИФА набор Human Visfatin EIA, RayBiotech, США) определялся с помощью метода RayBiotech.

У всех пациентов кровь для биохимического исследования брали утром натощак из локтевой вены не ранее, чем через 12 часов после последнего приема пищи. Плазму отделяли центрифугированием (1 000 об. 15 мин.), аликвотировали (чтобы избежать цикла оттаивания/замораживания) и хранили при температуре – 70 °С до проведения исследования.

Таблица 4 – Методы оценки адипокинов для характеристики НАЖБП

Исследуемый параметр, единицы измерения	Метод исследования	Исследуемый материал	Страна производитель
Липокалин 2 (NGAL), нг/мл	ELISA	ЭДТА-плазма	Австрия
Висфатин, нг/мл	RayBiotech	ЭДТА-плазма	США
Адипсин, нг/мл	ELISA	ЭДТА-плазма	Нидерланды
РАI-1, ингибитор активации плазминогена 1, нг/мл	ELISA	ЭДТА-плазма	Нидерланды

Уровень 25(ОН) витамина D оценивался с помощью твердофазного ИФА с использованием тест-системы «DRG ELISA, Техсистемс» (Россия), основанного на принципе конкурентного связывания. При интерпретации результатов учитывались рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов, согласно которым значения ниже 10 нг/мл указывали на выраженный дефицит, 10–20 нг/мл – дефицит, 20–30 нг/мл – недостаточность, 30–100 нг/мл – адекватный уровень (целевые значения при коррекции дефицита витамина D составляют 30–60 нг/мл), а значения выше 150 нг/мл могли указывать на возможный токсический эффект.

2.4 Неинвазивные методы определения стеатоза и фиброза, транзиентная эластометрия

Для исследования стеатоза печени были выбраны два неивазивных индекса – FLI и HSI.

Индекс стеатоза печени FLI (англ. Fatty Liver Index) используется в комплексной диагностике НАЖБП и включает оценку уровня триглицеридов (ТГ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) в плазме крови, ИМТ и ОТ. Формула FLI, которая рассчитывает вероятность жировой болезни печени, выглядит следующим образом:

$$FLI = (e^{0,953} \times \log_e(\text{триглицериды}) + 0,139 \times \text{ИМТ} + 0,718 \times \log(\text{ГГТП}) + 0,053 \times \text{обхват талии} - 15,745) / (1 + e^{0,953} \times \log(\text{триглицериды}) + 0,139 \times \text{ИМТ} + 0,718 \times \log(\text{ГГТП}) + 0,053 \times \text{обхват талии} - 15,745) \times 100$$

Баллы FLI варьируются от 1 до 100, а в первоначальном исследовании были установлены отрицательные и положительные точки вероятности от 30 до 60:

- баллы ниже 30 указывают на то, что стеатоз следует исключить (с отрицательным отношением правдоподобия до 0,2);
- баллы от 30 до 60 остаются неубедительными;
- баллы 60 и выше указывают на наличие стеатоза (с положительным отношением правдоподобия, начиная с 4,3).

Положительная прогностическая ценность FLI (PPV) при баллах выше 60 составляет 99 %, в то время как отрицательная прогностическая ценность (NPV) составляет 15 %.

Индекс стеатоза печени (HSI) является скрининговым показателем, направленным на оптимизацию лечения неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и имеет вид формулы: $HSI = 8 \times \text{АЛТ} / \text{АСТ} + \text{ИМТ}$ (+ 2, если диабет 2-го типа да, + 2, если женщины). Где ИМТ рассчитывается по формуле: масса тела (кг) / рост в квадрате (м^2). После того, как результат уравнения вычислен, он интерпретируется путем сравнения с двумя точками отсечения:

- значения HSI ниже 30 указывают на то, что НАЖБП можно исключить (с отрицательным отношением правдоподобия до 0,186);
- значения HSI 36 и выше указывают на высокую вероятность положительного диагноза НАЖБП (с коэффициентом положительного правдоподобия, начиная с 6,069). Индекс стеатоза печени составил 0,812 (95 %-й ДИ 0,801–0,824). Также было установлено, что при значениях ниже 30 HSI исключала НАЖБП с чувствительностью 93,1 %, а при значениях выше 36 HSI выявляла НАЖБП со специфичностью 92,4 %.

Для неинвазивной оценки фиброза для всех пациентов были рассчитаны индексы FIB-4 и BARD. Для вычисления неинвазивного индекса фиброза FIB-4 оценивались возраст, уровень тромбоцитов, а также аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Показатель индекса $FIB-4 \geq 2,67$ с достоверностью 80 % констатировать наличие выраженного фиброза, а $\leq 1,30$, с достоверностью 90 % – отсутствие значимого фиброза. Неинвазивный индекс

BARD включал анализ суммы баллов трех показателей: соотношения АСТ/АЛТ $\geq 0,8$ (2 балла), ИМТ пациентов $\geq 28 \text{ кг/м}^2$ (1 балл), наличия в анамнезе СД 2 (1 балл). Значение 0–1 балла с высокой вероятностью свидетельствовало об отсутствии выраженного фиброза печени (достоверность 96 %). Получение в результате подсчетов ≥ 2 баллов свидетельствует о вероятности наличия фиброза.

Из инструментальных методов диагностики включалось проведение ультразвукового метода исследования органов брюшной полости на этапе скрининга пациентов.

УЗ-критериями жировой болезни печени являлись: увеличение размеров печени, повышение эхогенности (яркости), контраст эхогенности паренхимы печени и почек, дистальное затухание эхосигнала (снижение звукопроводимости), обеднение сосудистого рисунка паренхимы печени по периферии. Степень выраженности стеатоза печени определяли согласно методике, основанной на сравнении эхогенности печени и коркового вещества правой почки, и классифицировали следующие варианты: 0 (нет стеатоза), 1 (минимальный), 2 (умеренный), 3 (тяжелый стеатоз) [146]. Оценивался признак формирования синдрома портальной гипертензии: увеличение размеров селезенки и расширение диаметров воротной и селезеночной вен.

Для оценки стадии фиброза печени всем пациентам проводилась эластометрия – исследование ткани печени, которое выполняется с помощью аппарата «Фиброскан» (FibroScan) на базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиале ИЦиГ СО РАН. Принцип эластометрии основан на взаимосвязи эластичности ткани и степени фиброза: чем ниже эластичность (то есть плотнее ткань печени), тем более выражен фиброз. Основная рабочая часть аппарата представлена ультразвуковым преобразовательным датчиком, в который установлен источник колебаний средней амплитуды и низкой частоты. С учетом того, что для пациентов с НАЖБП характерна избыточная масса тела и ожирение, для оценки эластичности использовался датчик XL+ probe. Датчик устанавливался в VII–VIII межреберных промежутках справа. Генерируемые им колебания передаются на исследуемые

ткани печени и создают упругие волны, подвергающиеся модуляции в отраженный ультразвук. Скорость распространения упругих волн определяется эластичностью печеночной ткани. В зависимости от показателей определялась стадия фиброза по шкале Metavir (F0 < 5,8, F1 5,9–7,2, F2 7,3–9,5, F3 9,6–12,5, F4 > 12,5 кПа).

2.5 Методы статистической обработки и анализа, многофакторный анализ, межсистемный регрессионный анализ

Статистический анализ данных осуществляли с помощью пакета статистических программ SPSS 23. Нулевую гипотезу отклоняли при $p < 0,05$. Соответствие данных нормальному распределению проверяли методом Колмогорова – Смирнова.

Описательная статистика – средняя и стандартная ошибка средней, данные представлены в виде $(M \pm m)$ при соответствии данных нормальному распределению или медиана и межквартильный интервал, данные представлены в виде Me (Q1; Q3) при отсутствии соответствия нормальному распределению - для непрерывных (шкалированных) переменных, для качественных переменных определяли их доли.

Объем выборки рассчитывался с помощью формулы определения выборки через ОШ:

$$N_{\min} = 15.4 \cdot \frac{p(1-p)}{W^2}$$

При мощности 80 % и $\alpha = 0,05$ минимальный размер выборки составил 100 пациентов на группу. Фактическое количество ($n = 113–122$) обеспечивает достаточную мощность для анализа групп.

При несоответствии распределения критериям нормального применяли тесты Крускала – Уоллиса и Манна – Уитни (Kruskal – Wallis & Mann – Withney).

Различия между исследуемыми группами по номинальным переменным

определяли с помощью критерия χ^2 если общее количество наблюдений было не менее 50, ожидаемое число каждого варианта значений не менее 5. Для номинативных показателей применен точный двусторонний критерий Фишера (Fisher exact p), критерий сопряженности χ^2 Пирсона [3, 30, 49].

Взаимосвязи между показателями оценивали с помощью корреляции Спирмена (r_s). Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Методом множественного регрессионного анализа выявлены наиболее значимые ассоциации клинико-функциональных, нутритивно-метаболических характеристик НАЖБП, а также основные маркеры прогноза фиброза при прогрессировании данного заболевания.

Для построения регрессионной модели рассчитывали коэффициенты корреляции прогнозируемой величины с независимыми величинами, далее факторы ранжировали по порядку величины модуля коэффициента корреляции в порядке убывания. Вначале рассчитывали регрессионную модель по самому сильному фактору, далее к списку независимых величин добавляли следующий по силе фактор и повторно рассчитывали регрессионную модель и показатели ее качества. При этом, если величина поправленного коэффициента корреляции не увеличивалась, то последний фактор удаляли из списка независимых переменных. На следующем этапе из регрессионной модели последовательно исключали факторы, регрессионные коэффициенты которых достоверно не отличались от нуля, начиная с наиболее недостоверных факторов. При удалении фактора, если качество модели ухудшалось, фактор оставляли.

Консультативную помощь в статистической обработке данных осуществлял д-р мед. наук, профессор Максимов В. Н.

ГЛАВА 3 КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА

3.1 Клинико-функциональная характеристика

Характер предъявляемых неспецифических жалоб говорит об их разнообразии и позволяет представить выявленные различия в группах исследуемых пациентов. Для группы с НАЖБП с ожирением большинство жалоб связано с общей слабостью, раздражительностью, периодическими головными болями (31,1 %, 25,9 % и 27,8 % соответственно, при $p < 0,001$). Для НАЖБП без ожирения – помимо общей слабости, раздражительности и головными болями, пациенты достоверно чаще жаловались на нарушение сна и отсутствие ощущения отдыха после сна (28,3 %). В группе контроля чаще всего предъявляли жалобы на общую слабость и нарушение сна (11,4 % и 13,2 % соответственно), но встречаемость данных жалоб была реже относительно групп пациентов с НАЖБП как с ожирением так и без ожирения ($p < 0,001$).

Что касается жалоб, касающихся желудочно-кишечного тракта, группа пациентов с НАЖБП в сочетании с ожирением по сравнению с НАЖБП без ожирения продемонстрировала достоверно более высокую частоту встречаемости периодических болей, тяжести в правом подреберье и диспепсических явлений (75,4 % против 69,9 % и 52,4 % против 42,4 % соответственно, $p < 0,001$), тогда как в жалобах на вздутие и метеоризм и нарушении стула – достоверных межгрупповых различий не было определено. Высокая распространенность жалоб на боли в правом подреберье «билиарного типа» у пациентов с НАЖБП может быть обусловлена наличием ЖКБ и функциональных заболеваний билиарного тракта, частота встречаемости которых представлена в Таблице 5.

Таблица 5 – Частота встречаемости жалоб в группах обследованных больных (%)

Показатель	Контроль n = 114	НАЖБП без ожирения n = 113	НАЖБП с ожирением n = 122	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Периодические боли, ощущение тяжести и дискомфорта в правом подреберье	21,0 [24/114]	69,9 [79/113]	75,4 [92/122]	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
Диспепсическая симптоматика	22,8 [26/114]	42,4 [48/113]	52,4 [64/122]	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
Вздутие живота, метеоризм	21,9 [25/114]	36,2 [41/113]	39,6 [48/122]	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,078
Нарушение стула (запор, диарея, неустойчивый стул)	25,1 [29/114]	34,5 [39/113]	39,3 [48/122]	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,036
Примечание: p – статистическая значимость различий количественных показателей определялась критерием Краскела – Уоллеса и Манна – Уитни; различия статистически значимы на уровне p < 0,001; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.						

Исследование выявило, что у 28 пациентов (23,2 %) с НАЖБП на фоне ожирения и 35 пациентов (30,9 %) без ожирения заболевание протекало без клинических проявлений. Полученные результаты соответствуют международным клиническим данным, объясняемым анатомо-физиологическими особенностями печени – отсутствием болевых рецепторов в паренхиме органа. Болевой синдром и диспепсические расстройства (тяжесть, дискомфорт в правом подреберье) возникают только при выраженной гепатомегалии, когда в процесс вовлекается богатая ноцицепторами капсула печени и фиброзная ткань.

Среди объективных признаков желтушность (иктеричность) кожи и склер встречалась относительно редко – лишь у 4 пациентов с НАЖБП и ожирением (3,3 %) и 3 пациентов с НАЖБП без ожирения (2,6 %). Кожные печеночные знаки, включая телеангиэктазии и пальмарную/плантарную эритему, наблюдались у 11 (9,0 %) и 8 (7,1 %) пациентов соответственно. Увеличение печени было

зафиксировано у 98 больных с НАЖБП и ожирением (80,3 %) и 97 пациентов с НАЖБП без ожирения (85,8 %), тогда как увеличение селезенки выявлено лишь у 3 (2,5 %) и 2 (1,8 %) пациентов соответственно ($p < 0,001$).

При анализе сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта во всех группах обращает на себя внимание преобладание дискинезии желчевыводящих путей, хронического гастрита, гастродуоденита и синдрома раздраженного кишечника ($p < 0,001$). Эти данные представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Сопутствующие заболевания органов пищеварения у исследованных пациентов (%)

Показатель	Контроль n = 114	НАЖБП без ожирения n = 113	НАЖБП с ожирением n = 122	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Дискинезия желчевыводящих путей	22,8 [26/114]	42,5 [48/113]	52,4 [64/122]	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Желчнокаменная болезнь	21,9 [25/114]	24,8 [28/113]	28,7 [35/122]	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Хронический панкреатит	8,8 [10/114]	22,1 [25/113]	23,8 [29/122]	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,478$
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	6,1 [7/114]	28,3 [32/113]	24,6 [30/122]	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p = 0,236$
Хронический гастрит, хронический дуоденит	2,6 [3/114]	29,2 [33/113]	31,9 [39/122]	$p = 0,243$	$p < 0,001$	$p = 0,455$
Язвенная болезнь желудка или 12 перстной кишки, n (%)	—	7,0 [8/113]	8,3 [10/122]	—	—	$p = 0,094$

Продолжение Таблицы 6

Показатель	Контроль n = 114	НАЖБП без ожирения n = 113	НАЖБП с ожирением n = 122	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Синдром раздраженного кишечника	14,9 [17/114]	34,5 [39/113]	34,4 [42/122]	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,342
Примечание: p – статистическая значимость различий количественных показателей определялась критерием Краскела – Уоллеса и Манна – Уитни; различия статистически значимы на уровне p < 0,001; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.						

В ходе исследования была произведена оценка кардиоваскулярного риска у пациентов изучаемых групп, а также установлена частота встречаемости поражения органов мишеней при сердечно-сосудистых заболеваниях. Результаты подтверждают, что пациенты с НАЖБП имеют умеренный или высокий сердечно-сосудистый риск.

Таблица 7 – Клиническая оценка кардиоваскулярного риска у пациентов с НАЖБП

Возраст (лет), Me [Q1; Q3]	55 [49;59]	59 [46;64]	57 [40;58]	0,082
Длительность НАЖБП (лет), Me [Q1; Q3]	не применимо	3,2 [2,0; 4,2]	3,6 [2,3; 4,7]	0,531
Факторы риска, на момент обследования %				
Повышенное АД	14,0 [16/114]	33,6 [38/113]	38,5 [47/122]	p < 0,001
ЧСС	13,1 [15/114]	28,3 [32/113]	31,9 [39/122]	p < 0,001
Семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте	35,0 [40/114]	49,6 [56/113]	48,4 [59/122]	p < 0,001
Дислипидемия фактическая	21,9 [25/114]	47,7 [54/113]	48,3 [59/122]	p < 0,001
Гипергликемия	8,8 [10/114]	22,1 [25/113]	23,8 [29/122]	p < 0,001

Продолжение Таблицы 7

Повышенный уровень мочевой кислоты	6,1 [7/114]	15,0 [17/113]	18,9 [23/122]	p = 0,245
Малоподвижный образ жизни	42,9 [49/114]	63,7 [72/113]	72,1 [88/122]	p < 0,001
Курение	31,6 [36/114]	42,5 [48/113]	35,3 [43/122]	p = 0,087
ХБП	—	13,2 [15/113]	16,4 [20/122]	p < 0,001
Примечание: p – статистическая значимость различий количественных показателей определялась критерием Манна – Уитни; различия статистически значимы на уровне p < 0,001; ХБП – хроническая болезнь почек.				

Произведен анализ в группах с НАЖБП по встречаемости таких компонентов метаболического синдрома, как сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия и дислипидемия (Таблица 7).

Таблица 8 – Встречаемость компонентов метаболического синдрома в пациентов с НАЖБП

Показатель	НАЖБП без ожирения n = 113	НАЖБП с ожирением n = 122	p
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	12,4 [14/113]	18,0 [22/122]	0,081
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	35,4 [40/113]	42,6 [52/122]	p < 0,001
Дислипидемия в анамнезе, n (%)	53,5 [54/113]	43,4 [53/122]	p < 0,001
Примечания: p – статистическая значимость различий; различия статистически значимы на уровне p < 0,001			

Анализ встречаемости компонентов метаболического синдрома у пациентов с НАЖБП (Таблица 8) выявил статистически значимые различия между группами. В группе с ожирением достоверно чаще встречалась артериальная гипертензия (42,6 % против 35,4 % в группе без ожирения, p < 0,001), тогда как

частота дислипидемии была выше в группе без ожирения (53,5 % против 43,4 %, $p < 0,001$). Различия в частоте сахарного диабета между группами не достигли статистической значимости (14,4 % в группе без ожирения против 18,0 % в группе с ожирением, $p = 0,081$).

Полученные данные демонстрируют особенности метаболического профиля пациентов с НАЖБП в зависимости от наличия ожирения. Более высокая распространенность артериальной гипертензии в группе с ожирением согласуется с известными патофизиологическими механизмами развития метаболического синдрома.

Также среди пациентов с НАЖБП и нормальной массой тела (ИМТ 22,8 [21,5; 23,5] кг/м²) сахарный диабет 2-го типа был диагностирован в 26,7 % случаев, предиабет – в 60 % случаев, инсулинорезистентность по критерию НОМА-IR – в 93,3 % случаев. В группе с избыточной массой тела соответствующие показатели составили: 12,2 % для сахарного диабета 2-го типа, 69,4 % для инсулинорезистентности. Полученные данные подтверждают концепцию метаболического дисбаланса как ключевого патогенетического фактора развития НАЖБП у пациентов с нормальными антропометрическими показателями, что требует пересмотра существующих алгоритмов диагностики и дифференцированного подхода к ведению таких больных. Одновременно отмечается закономерное прогрессирование нарушений углеводного обмена по мере увеличения ИМТ: при морбидном ожирении (ИМТ ≥ 40) частота СД 2 достигает 25 %, а распространенность инсулинорезистентности составляет 91,7 %, что подчеркивает значимость абдоминального ожирения как независимого фактора риска развития и прогрессирования НАЖБП.

При анализе антигипертензивной терапии у пациентов с НАЖБП с ожирением и без ожирения существенных различий между группами выявлено не было. В обеих группах наиболее часто назначалась комбинированная терапия из двух препаратов (36 % и 40 % соответственно). Среди монотерапии преобладали блокаторы кальциевых каналов (26 % и 29 %) и ингибиторы АПФ (16 % и 19 %), тогда как бета-блокаторы и тиазидные диуретики назначались менее чем в 10 %

случаев. Следует отметить высокий процент пациентов с нерегулярным приемом назначенных препаратов – 16 % в группе НАЖБП без ожирения и 13 % в группе с ожирением ($p < 0,023$).

Анализ гиполипидемической терапии показал, что статины назначались чаще всего: 62 % пациентам с НАЖБП и ожирением и 56 % – без ожирения. Комбинированная терапия применялась значительно реже (12 % и 7 % соответственно). Проблема нерегулярного приема препаратов или отказа от лечения оставалась актуальной: 34 % в группе с ожирением и 29 % без ожирения ($p < 0,001$), что соответствует мировым данным.

В исследовании также проанализирована терапия пациентов с сопутствующим сахарным диабетом. Статистически значимых различий в подходах к лечению между группами не обнаружено. Большинство пациентов получали бигуаниды: 67 % с ожирением и 54 % без ожирения. В группе с ожирением 4 % пациентов получали агонисты рецепторов ГПП-1 и 7 % – ингибиторы НГЛТ-2 ($p < 0,001$).

3.2 Оценка печеночных проб в группах исследования

Таблица 9 – Оценка печеночных проб в группах исследования; Ме [Q1; Q3]

Показатель	Контроль n = 114	НАЖБП без ожирения n = 113	НАЖБП с ожирением n = 122	p 1-2	p 1-3	p 2-3
АЛТ, ммоль/л	15,90 [14,8; 21,5]	21,90 [15,8; 36,5]	28,60 [17,6;36,3]	< 0,001	< 0,001	0,170
АСТ, ммоль/л	21,23 [19,20;32,30]	23,30 [18,2; 34,5]	23,38 [18,23; 38,35]	0,172	0,289	0,629
Коэффициент Де Ритиса АСТ/АЛТ	1,28 [1,16; 1,52]	1,10 [0,81; 1,33]	0,97 [0,75;1,15]	< 0,001	< 0,001	0,420
ЩФ, Ед/л	88,55 [61,2;131,7]	101,89 [71,39;191,53]	106,70 [79,45;199,10]	< 0,001	< 0,001	0,092

Продолжение Таблицы 9

Показатель	Контроль n = 114	НАЖБП без ожирения n = 113	НАЖБП с ожирением n = 122	p 1-2	p 1-3	p 2-3
ГГТП, ЕД/л	27,56 [7,0;48,0]	40,36 [20,1;64,2]	50,70 [21,0;98,2]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Общий билирубин, ммоль/л	12,00 [7,0;48,0]	13,00 [20,1;64,2]	11,40 [21,0;98,2]	0,09	0,198	0,013
Примечания: p – статистическая значимость различий количественных показателей определялась критерием Краскела – Уоллеса и Манна – Уитни; различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.						

Клинико-биохимическая активность заболевания была отмечена у 79 (64,75 %) пациентов с НАЖБП в сочетании с ожирением и у 75 (66,37 %) пациентов с НАЖБП без ожирения. При этом цитолиз (повышение АЛТ и АСТ) был диагностирован у 41 (33,60 %) и 33 (29,20 %) пациентов соответственно, холестаз (повышение ГГТП и ЩФ) – у 38 (31,14 %) и 34 (30,01 %) соответственно, а смешанные нарушения (цитолиз и холестаз) – у 36 (29,50 %) и 23 (20,35 %) пациентов соответственно.

Анализ биохимических маркеров функции печени выявил значимые различия между группами. У пациентов с НАЖБП без ожирения уровень АЛТ как одного из основных маркеров стеатогепатита был достоверно выше (21,90 ммоль/л [15,8; 36,5]), чем в контроле (15,90 ммоль/л [14,8; 21,5], $p < 0,001$), а при НАЖБП с ожирением – еще выше (28,60 ммоль/л [17,6; 36,3], $p < 0,001$). Однако разница между группами НАЖБП с ожирением и без него не достигла статистической значимости ($p = 0,170$), что может свидетельствовать о сопоставимом повреждении печени независимо от индекса массы тела.

Уровень АСТ не показал значимых различий между контрольной группой (21,23 ммоль/л [19,20; 32,30]) и группами НАЖБП (23,30 ммоль/л [18,2; 34,5] и 23,38 ммоль/л [18,23; 38,35], $p > 0,05$). Однако коэффициент Де Ритиса (АЛТ/АСТ) был достоверно ниже при НАЖБП (1,10 [0,81; 1,33] без ожирения и

0,97 [0,75; 1,15] с ожирением) по сравнению с контролем (1,28 [1,16; 1,52], $p < 0,001$), что согласуется с данными о преимущественном цитолизе при данной патологии.

Щелочная фосфатаза (ЩФ) также оказалась повышена у пациентов с НАЖБП (101,89 Ед/л [71,39; 191,53] без ожирения и 106,70 Ед/л [79,45; 199,10] с ожирением) по сравнению с контролем (88,55 Ед/л [61,2; 131,7], $p < 0,001$), что может указывать на вовлечение желчевыводящих путей или холангиоцитов. Наиболее выраженные изменения наблюдались в уровне ГГТ: его концентрация была минимальной в контроле (27,56 Ед/л [7,0; 48,0]), повышалась при НАЖБП без ожирения (40,36 Ед/л [20,1; 64,2]) и достигала максимума в группе с ожирением (50,70 Ед/л [21,0; 98,2], $p < 0,001$ между всеми группами), что подчеркивает роль метаболических нарушений в патогенезе заболевания.

Уровень общего билирубина не отличался между контролем (12,00 ммоль/л [7,0; 48,0]) и НАЖБП без ожирения (13,00 ммоль/л [20,1; 64,2], $p = 0,09$), однако в группе с ожирением (11,40 ммоль/л [21,0; 98,2]) отмечалось его снижение по сравнению с группой без ожирения ($p = 0,013$), что требует дальнейшего изучения.

Таким образом, полученные данные демонстрируют значимые изменения печеночных маркеров при НАЖБП, особенно у пациентов с ожирением, и подтверждают необходимость комплексной оценки биохимических показателей для диагностики и мониторинга заболевания.

3.3 Показатели неинвазивной диагностики стеатоза, фиброза и транзистентной эластометрии в зависимости от индекса массы тела

В проведенном исследовании были изучены такие методы неинвазивной диагностики стеатоза, как FLI и HSI. В оценку были включены пациенты с диагностированной НАЖБП и группа контроля.

По полученным данным, в группе контроля средние значения индексов FLI и HSI составили 26,5 и 26,9 соответственно, что свидетельствует о низком риске

стеатоза печени. В группе НАЖБП без ожирения показатели соответствовали уровню, характерному для патологии: 37,0 по шкале HSI и 68,1 по индексу FLI. В группе пациентов с НАЖБП и ожирением значения индексов были достоверно выше (47,0 и 90,5 соответственно), что может указывать на более тяжелое течение заболевания в данной группе.

Таблица 10 – Показатели неинвазивных индексов стеатоза и фиброза в группах исследования; Me[Q1; Q3]

Показатель	Контроль n = 114	НАЖБП без ожирения n = 114	НАЖБП с ожирением n = 122	p 1-2	p 1-3	p 2-3
HSI	26,9 [24,5; 30,2]	37,0 [35,5; 40,1]	47,0 [42,3; 51,3]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
FLI	26,5 [22,0; 32,2]	68,1 [61,2; 75,7]	90,5 [80,9; 94,8]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
FIB-4	1,12 [0,97; 1,31]	1,32 [1,07; 2,12]	1,66 [1,04; 2,46]	< 0,001	< 0,001	0,104
Примечания: p – статистическая значимость различий количественных показателей определялась критерием Краскела – Уоллеса и Манна – Уитни; различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.						

В ходе исследования для оценки степени фиброза у всех участников, включая контрольную группу, использовались индексы FIB-4 и BARD, обладающие подтвержденной высокой диагностической ценностью по специфичности и чувствительности [53].

В контрольной группе средний показатель индекса BARD составил 1,23 балла. В группе пациентов с НАЖБП без ожирения значение индекса было достоверно выше – 1,71 балла, а при сочетании НАЖБП с ожирением достигало 2,06 балла ($p < 0,001$). Эти данные свидетельствуют о прогрессирующем увеличении риска развития выраженного фиброза при наличии ожирения.

Результаты оценки по индексу FIB-4 подтвердили выявленные закономерности. В контрольной группе значение индекса составило 1,12 [0,97;

1,31], в группе НАЖБП без ожирения – 1,32 [1,07; 2,12], а в группе с НАЖБП и ожирением – 1,66 [1,04; 2,46] ($p < 0,001$) (Рисунок 2). Полученные результаты демонстрируют четкую зависимость между наличием ожирения, степенью выраженности НАЖБП и риском развития фиброза печени.

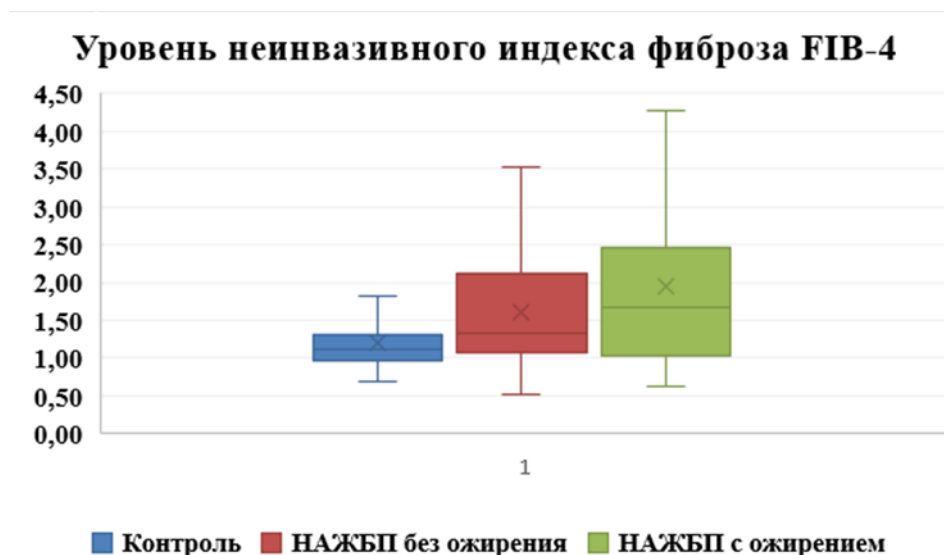


Рисунок 2 – Показатели неинвазивной диагностики фиброза (индекс FIB-4) у исследованных пациентов

Всем участникам исследования с наличием НАЖБП также была произведена непрямая эластометрия печени. Среди пациентов с НАЖБП (обе группы) у 114 (48,5 %) человек фиброз печени выявлен не был, у 52 (22,1 %) была обнаружена 1-я стадия, у 39 (16,6 %) – 2-я, у 12 (5,1 %) – 3-я, а у 18 (7,7 %) – 4-я стадия фиброза. При этом у пациентов с НАЖБП в сочетании с ожирением фиброз определялся чаще, чем у больных без ожирения – 78 (63,9 %) против 43 (38,1 %) случаев. Кроме того, в группе НАЖБП без ожирения 3-я и 4-я стадии фиброза по METAVIR наблюдались только у 3 (2,7 %) человек, тогда как у больных НАЖБП в сочетании с ожирением аналогичный показатель составил 27 (22,1 %) пациентов. На основании полученных данных можно заключить, что при НАЖБП в сочетании с ожирением наблюдается более выраженный фиброз печени, что существенно ухудшает прогноз заболевания. Эти результаты

согласуются с исследованием [64], подтвердившим, что ожирение является значимым фактором прогрессирования фиброза у пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Таблица 11 – Результаты непрямой эластометрии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (кПа)

Стадия фиброза кПа (ТЭ)	НАЖБП без ожирения (n = 113)	НАЖБП с ожирением (n = 122)	Всего (n = 235)
0	70 (61,9 %)	44 (36,1 %)	114 (48,5 %)
1	29 (25,7 %)	23 (18,9 %)	52 (22,1 %)
2	11 (9,7 %)	28 (23 %)	39 (16,6 %)
3	1 (0,9 %)	11 (9 %)	12 (5,1 %)
4	2 (1,8 %)	16 (13,1 %)	18 (7,7 %)
Примечание: НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ТЭ – транзитная эластография, $p < 0,001$.			

Вероятность обнаружения 4-й стадии фиброза печени у пациентов с НАЖБП в сочетании с ожирением выше в 8,4 раза, чем у больных НАЖБП без ожирения (95 %-й доверительный интервал (ДИ): 1,9–37,3; $p = 0,001$), а 3-й стадии – в 11,1 раза (95 %-й ДИ: 1,4–87,4, $p = 0,006$). В свою очередь, выявление 2-й, 3-й или 4-й стадии фиброза у пациента с НАЖБП в сочетании с ожирением в 5,5 раза более вероятно по сравнению с больным НАЖБП без ожирения (95 %-й ДИ: 3,0–11,3, $p < 0,001$).

По результатам непрямой эластометрии у пациентов с НАЖБП без ожирения эластичность печени составила 5,0 [4,1; 6,1] кПА против 6,7 [4,6; 8,9] кПА у больных с сопутствующим ожирением ($p < 0,001$) (Рисунок 3).

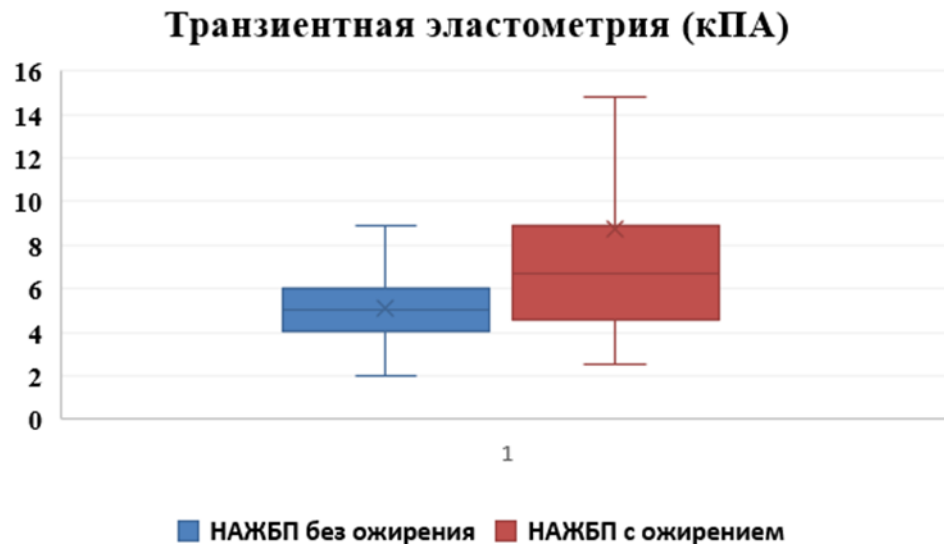


Рисунок 3 – Неинвазивная оценка фиброза методом транзиентной эластометрии у исследованных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

3.4 Корреляционный анализ полученных результатов

Проведенный корреляционный анализ между клинико-функциональными показателями в группах сравнения выявил взаимосвязи, объединяющиеся в модель. Специфические биохимические маркеры активности печени коррелировали как с неинвазивными индексами стеатоза и фиброза, так и с транзиентной эластометрией. Была определена взаимосвязь с HIS и FLI таких показателей как коэффициент Де Ритиса, уровня АЛТ и ГГТП ($r = -0,484$ и $r = -0,282$; $r = 0,294$ и $r = 0,213$; $r = 0,528$ и $r = 0,576$ соответственно при $p < 0,01$). Также установлена корреляция между неинвазивными индексами фиброза FIB-4 и BARD с уровнем ГГТП ($r = 0,308$ и $r = 0,361$, при $p < 0,01$), а также показателями транзиентной эластометрии и коэффициента Де Ритиса и уровнем ГГТП ($r = -0,132$ и $r = 0,339$, соответственно при $p < 0,01$).

Также нами был проведен корреляционный анализ внутренней взаимосвязи неинвазивных индексов стеатоза и фиброза, а также транзиентной эластометрии между собой (Таблица 12).

Таблица 12 – Корреляционная взаимосвязь показателей транзистентной эластометрии с неивазивными индексами стеатоза и фиброза печени у пациентов с НАЖБП

Показатель	ТЭ (кПА)	Индекс HSI	Индекс FLI	Индекс FIB-4	Индекс BARD
ТЭ (кПА)	1	0,342*	0,275*	0,558*	0,453
Индекс HIS	0,342*	1	0,855*	0,324*	0,546*
Индекс FLI	0,275*	0,855*	1	0,314*	0,633*
Индекс FIB-4	0,558*	0,324*	0,314*	1	0,176*
Индекс BARD	0,453	0,546*	0,633*	0,176*	1
Примечание: * – корреляция Спирмена значима на уровне 0,01 (двухсторонняя); НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ТЭ – транзистентная эластография.					

Полученные данные говорят о тесной взаимосвязи показателей фиброза и стеатоза, а также о необходимости применения данного вида ранней диагностики для своевременного прогноза тяжелого течения заболевания.

РЕЗЮМЕ ПО ГЛАВЕ

Результаты исследования показали, что пациенты с НАЖБП, в отличие от контрольной группы, чаще предъявляют неспецифические жалобы: головные боли, слабость, раздражительность и нарушения сна. Кроме того, у них преобладают жалобы, связанные с нарушением работы желудочно-кишечного тракта. У пациентов с НАЖБП и ожирением, по сравнению с пациентами без ожирения, более выражены жалобы на боли и тяжесть в правом подреберье, а также диспепсические явления.

Анализ сопутствующей патологии ЖКТ выявил, что в обеих группах преобладали заболевания гепатобилиарной системы: дискинезия желчевыводящих путей (52,45 % и 42,5 % соответственно) и хронические заболевания желудка (хронический гастрит и гастродуоденит – 31,9 % и 29,2 % соответственно; $p < 0,001$).

Результаты анализа компонентов метаболического синдрома у пациентов с НАЖБП показали статистически значимые различия между группами с ожирением ($n = 122$) и без ожирения ($n = 113$). В группе с ожирением достоверно

чаще встречалась артериальная гипертензия (42,6 % против 35,4 %, $p < 0,001$), тогда как дислипидемия преобладала в группе без ожирения (53,5 % против 43,4 %, $p < 0,001$). Различия в частоте сахарного диабета не достигли статистической значимости (18,0 % против 14,4 %, $p = 0,081$). Полученные данные свидетельствуют о различном характере метаболических нарушений при НАЖБП в зависимости от наличия ожирения, что подчеркивает необходимость дифференцированного подхода к ведению таких пациентов.

Проведенное исследование демонстрирует значимые изменения биохимических показателей функции печени у пациентов с НАЖБП. Установлено достоверное повышение активности цитолитических и холестатических ферментов по сравнению с контрольной группой, причем наиболее выраженные нарушения отмечались у пациентов с сопутствующим ожирением. Снижение коэффициента Де Ритиса подтверждает характерное для НАЖБП преобладание цитолитического синдрома. При этом показатели билирубинового обмена оставались относительно стабильными, за исключением небольшого, но статистически значимого снижения уровня билирубина у пациентов с ожирением. Полученные результаты подчеркивают важность комплексной оценки печеночных маркеров для объективной диагностики и мониторинга течения НАЖБП, особенно у пациентов с метаболическими нарушениями.

Результаты исследования определили, что у пациентов с НАЖБП все неинвазивные индексы стеатоза, фиброза и показатели транзиторной эластометрии были достоверно выше, чем в контрольной группе. Индексы стеатоза HSI и FLI превышали пороговые значения: HSI – 37,0 (без ожирения) и 47,0 (с ожирением); FLI – 68,1 и 90,5 соответственно. Анализ неинвазивных маркеров фиброза печени показал статистически значимое увеличение значений индексов BARD и FIB-4 по мере прогрессирования метаболических нарушений. Наблюдалась четкая градация показателей от контрольной группы через пациентов с НАЖБП без ожирения к группе с сочетанием НАЖБП и ожирения. Полученные данные свидетельствуют о существенном влиянии ожирения как фактора, усугубляющего риск развития фиброза при НАЖБП. Также нами

определено, что у пациентов с НАЖБП в сочетании с ожирением имеется более высокая степень фиброза, что осложняет течение заболевания – вероятность обнаружения 4-й стадии фиброза печени у пациентов с НАЖБП в сочетании с ожирением в 8,4 раза выше, чем у больных НАЖБП без ожирения (95 %-й доверительный интервал (ДИ): 1,9–37,3; $p = 0,001$), а 3-й стадии – в 11,1 раза (95 %-й ДИ: 1,4–87,4, $p = 0,006$). В свою очередь, выявление 2-й, 3-й или 4-й стадии фиброза у пациента с НАЖБП в сочетании с ожирением в 5,5 раза более вероятно по сравнению с больным НАЖБП без ожирения (95 %-й ДИ: 3,0–11,3, $p < 0,001$). Результаты подтверждают целесообразность применения комбинации неинвазивных диагностических шкал для оценки степени фиброза у данной категории пациентов, что особенно важно для своевременного выявления групп повышенного риска и оптимизации лечебной тактики.

Анализ выявил тесную взаимосвязь между биохимическими маркерами функции печени (коэффициент Де Ритиса, АСТ, ГГТП) и неинвазивными индексами стеатоза/фиброза, а также показателями транзIENTной эластометрии. Полученные данные подтверждают целесообразность использования этих индексов для диагностики НАЖБП и оценки эффективности проводимого лечения.

ГЛАВА 4 НУТРИТИВНО-МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

4.1 Нарушения пищевого поведения, физической активности и фактического питания

Анализ анкет DEBQ как у пациентов с НАЖБП, так и группы контроля показал, что большинство пациентов с НАЖБП имели те или иные нарушения пищевого поведения (Таблица 13). По сравнению с группой контроля у пациентов с НАЖБП как с ожирением, так и без него в целом нарушений пищевого поведения (НПП) было выявлено больше (НАЖБП без ожирения – 85,8 %, НАЖБП с ожирением – 90,1 % и в группе контроля 58,8 % соответственно, $p < 0,001$)

Таблица 13 – Частота нарушения пищевого поведения у пациентов с НАЖБП (%)

Показатель	Контроль n = 114	НАЖБП без ожирения n = 113	НАЖБП с ожирением n = 122	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Эмоциогенное	19,8 (22/114)	34,5 (39/113)	40,1 (50/122)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Экстернальное	12,6 (14/114)	18,6 (21/113)	17,4 (21/122)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$P = 0,133$
Ограничительное	8,8 (10/114)	13,2 (14/113)	10,7 (13/122)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Смешанные формы	7,0 (8/114)	11,5 (13/113)	15,6 (19/122)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Без нарушений	52,6 (60/114)	23,0,9 (26/113)	15,6 (19/122)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Примечания: p – статистическая значимость различий количественных показателей между 3 группами определялась критерием Краскела – Уоллиса; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.

Анализ анкет DEBQ как у пациентов с НАЖБП, так и группы контроля показал, что большинство пациентов с НАЖБП имели те или иные нарушения пищевого поведения, преимущественно по эмоциогенному типу (40,1 % в группе НАЖБП с ожирением, 34,5 % в группе НАЖБП без ожирения, 19,8 % – контрольная группа, $p < 0,01$). Также в группе с НАЖБП в сочетании с ожирением было больше пациентов со смешанным типом нарушений пищевого поведения, что характерно для более тяжелого психологического состояния.

Таблица 14 – Оценка уровня ФА у участников исследования (%)

Показатель	Контроль n = 114	НАЖБП без ожирения n = 113	НАЖБП с ожирением n = 122	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Гиподинамия	42,9 (49/114)	63,7 (72/113)	72,1 (88/122)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Примечания: p – статистическая значимость различий количественных показателей между 3-мя группами определялась критерием Краскела – Уоллиса; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, ФА – физическая активность.						

Оценка уровня ФА проводилась путем самостоятельного заполнения участниками исследования вопросника IPAQ по результатам которого гиподинамия была выявлена у большинства пациентов с НАЖБП (НАЖБП (72,1 % пациентов с НАЖБП с ожирением и 63,7 % с НАЖБП без ожирения $p < 001$), в то время как в группе контроля она составила 42,9 %, $p < 001$).

Проведена оценка фактического питания (Таблица 15) При проведении оценки фактического питания было установлено нарушения сбалансированности рациона у пациентов с НАЖБП в виде снижения потребления белка, но именно в группе сочетания НАЖБП с ожирением, оно стало существенно ниже физиологической потребности организма (менее 12 % от энергетической суточной потребности массы тела и 0,7 г/кг массы тела, $p < 001$). Из проведенного частотного анализа питания (изучение продуктов потребляемых пациентами в

течение 1 недели) было установлено, что основное снижение происходит за счет снижения потребления продуктов, содержащих растительный белок (бобовые, крупы). Также у пациентов с НАЖБП было выявлено: повышенное потребление жиров, основой которых являлось включение продуктов с высоким содержанием насыщенных жиров и холестерина (фастфуд, ультрапереработанная мясная продукция, сыр, кондитерские изделия).

Таблица 15 – Оценка фактического питания (частотный метод) Me [Q1; Q3]

Показатель	Контроль n = 114	НАЖБП без ожирения n = 113	НАЖБП с ожирением n = 122	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Энергетическая ценность, ккал	2 480,0 [2141,0; 2672,0]	2567,0 [2 186,0; 2 790,0]	2 780,0 [2 192,0; 2 911,0]	0,119	< 0,001	< 0,001
Белок, г	76,0 [64,0; 85,0]	70,0 [62,0; 76,6]	70,0 [61,8; 76,3]	0,024	0,002	0,307
Жиры, г	90,0 [87,0; 95,0]	96,0 [89,5; 100,0]	106,5 [92,0; 119,0]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Насыщенные жиры, г	36,0 [27,0; 45,0]	38,0 [32,0; 47,0]	42,1 [35,0; 47,6]	0,032	< 0,001	< 0,001
Холестерин, г	354,0 [299,5; 460,0]	498,0 [358,0; 678,0]	564,0 [458; 659,2]	< 0,001	< 0,001	0,06
Сахар, г	40,0 [23,8;54,0]	43,0 [30,0; 58,0]	42,2 [29,2; 55,2]	0,077	0,150	0,866
Клетчатка, г	23,0 [20,8; 25,0]	22,0 [19,9;28,0]	23,0 [21,1; 26,9]	0,432	0,203	0,101
Вит В1, мг	1,29 [1,1; 1,7]	1,4 [1,1; 1,8]	1,4* [1,2; 1,71]	0,273	0,009	0,160
Вит С, мг	73,0 [59,0; 111,0]	111,0 [64,7; 151,0]	146,0 [95,0; 221,3]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Вит Е, мг	14,6 [9,8; 19,7]	15,4 [8,9; 21,9]	16,9 [10,6; 23,7]	0,163	< 0,001	0,061

Продолжение Таблицы 15

Показатель	Контроль n = 114	НАЖБП без ожирения n = 113	НАЖБП с ожирением n = 122	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Витамин D, мкг	19,0 [14,7; 23,9]	14,8 [12,7; 18,0]	11,93 [11,4; 13,5]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Кальций, мг	900,0 [591,0; 1212,0]	943,0 [750,0; 118,0]	1 000,0 [804,7; 1 320,0]	0,643	0,007	0,098
Калий, мг	3 237,5 [2 973,0; 4 105,0]	3824,0 [3 100,0; 4 420,0]	3 500,0 [2 488,0; 4 158,0]	0,105	< 0,001	< 0,001
Магний, мг	461,0 [358,0; 527,0]	457,0 [391,0;525,0]	442,5 [330,0; 530,0]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Натрий, мг	1 472,0 [916,0; 3 879,0]	1 925,0 [1362; 3461,0]	2 401,5 [1 596,5; 2 950,0]	< 0,001	0,03	0,385
Цинк, мг	12,8 [9,3; 14,2,0]	10,1 [8,4; 13,9]	11,4 [9,5; 13,5]	0,022	0,191	0,063

Примечания: p – статистическая значимость различий количественных показателей между 3 группами определялась критерием Краскела – Уоллиса; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени.

Для всех участников исследования был определен недостаток потребления продуктов, содержащих витамин D и повышенный уровень потребления натрия превышает допустимые нормативы 1 300 мг как в группе контроля, так и у пациентов с НАЖБП (в группе НАЖБП с ожирением более чем в 1,5 раза ($p < 0,001$)).

4.2 Композиционный состав тела и антропометрические показатели

Для комплексной оценки нутритивного статуса был произведен анализ антропометрии и компонентного состава тела пациентов в исследуемых группах.

Таблица 16 – Антропометрические показатели и компонентный состав тела в группах исследования; Me [Q1; Q3]

Показатель	Контроль n = 114	НАЖБП без ожирения n = 113	НАЖБП с ожирением n = 122	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Вес, (кг)	75 [62; 84,3]	76 [70,5; 83,8]	100 [87; 110]	0,125	< 0,001	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	25 [21,9; 27,4]	28,3 [26,7; 29,0]	35,3 [31,8;39,4]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Объем талии, (см)	82 [73; 86]	93 [86; 98]	104 [98; 110]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Объем бёдер, (см)	103 [94; 110]	103 [100; 107]	117 [107; 123]	0,817	< 0,001	< 0,001
ОТ/ОБ, у. е.	0,79 [0,75; 0,83]	0,88 [0,83; 0,98]	0,89 [0,85; 0,95]	< 0,001	< 0,001	0,401
Жировая масса, (кг)	23,0 [15,2; 28,1]	27,3 [24,9; 30,9]	41,1 [33,8;47,6]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Процент жировой массы, %	32 [27; 34]	34 [33;38]	41 [38; 45]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Безжировая масса, кг	46,0 [42; 54]	48,0 [44; 54]	53,0 [51; 60]	0,103	< 0,001	< 0,001
Активно-клеточная масса, кг	33,2 [29,0; 41,9,3]	33,9 [30,6; 37,9]	39,5 [36,1; 42,6]	0,465	< 0,001	< 0,001
Процент активно- клеточной массы, (%)	49 [47; 53]	46 [45; 47]	42 [40; 44]	< ,001	< 0,001	< 0,001
Общая вода организма, (л)	33,7 [31,0; 40,9]	35 [32,1; 41,1]	39,1 [37,4; 44,1]	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Продолжение Таблицы 16

Показатель	Контроль n = 114	НАЖБП без ожирения n = 113	НАЖБП с ожирением n = 122	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Общая жидкость, (кг)	29 [26,7; 36,1]	30 [27,0; 32,6]	33,9 [37,5; 44,1]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Внеклеточная жидкость, (кг)	8,0 [7,9; 8,8]	7,7 [6,9; 8,7]	9,0 [8,0; 9,9]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Внутриклеточная жидкость, (кг)	21,2 [18,2; 26,0]	22,0 [19,5; 24,1]	24,6 [22,8; 27,0]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Примечание: p – статистическая значимость различий количественных показателей определялась критерием Краскела – Уоллеса и Манна – Уитни; различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$.						

Установлены статистически значимые различия между обследованными группами по величинам показателей – вес, ИМТ, объем талии. У пациентов с НАЖБП как без ожирения по ИМТ, так и при наличии ожирения – ОТ был равен 93 см и 104 см соответственно, что является показателем высокого риска абдоминального ожирения и свидетельствует о необходимости детальной оценки нутритивного статуса у пациентов с НАЖБП.

Выявлены различия в компонентном составе тела у больных с НАЖБП в обеих группах по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Статистически значимо у всех пациентов с НАЖБП отличались показатели жировой массы как в килограммах (23 кг в группе контроля, 27 кг и 41,1 кг у пациентов с НАЖБП с ожирением и без него соответственно, так и в общем составе в виде % соотношения. Установлено снижение процента активно-клеточной массы в группе НАЖБП (по сравнению с группой контроля в НАЖБП без ожирения на 3 % и в группе НАЖБП с ожирением на 7 % соответственно). Выявлены достоверные различия %АКМ в зависимости от наличия ожирения по ИМТ (46 % в группе с НАЖБП без ожирения и 42 % в группе НАЖБП с ожирением).

У пациентов с НАЖБП установлено повышенное содержание общей воды (35 л. в группе НАЖБП без ожирения и 39,1 л. В группе НАЖБП в сочетании с

ожирением) в организме, что также приводит к дисбалансу в соотношении компонентного состава тела.

4.3 Показатели адипокинового статуса (висфатин, адипсин, PAI-1, липокалин 2), уровня гормона 25(ОН) витамина D и оценка белкового, углеводного и липидного обмена

Анализ белкового обмена выявил достоверное снижение уровня преальбумина у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой. Особенно выраженное снижение (до 18,1 мг/дл, $p < 0,001$) наблюдалось в группе с сочетанием НАЖБП и ожирения, где показатели опускались ниже физиологической нормы. Эти данные свидетельствуют о взаимосвязи между сниженным потреблением белка, уменьшением доли активно-клеточной массы (%АКМ) и нарушениями белкового обмена, особенно у пациентов с ИМТ > 30 .

Оценка уровня С-реактивного белка показала его статистически значимое повышение (в 1,4 раза, $p < 0,001$) в группе НАЖБП с ожирением по сравнению с контролем. Однако значения оставались в пределах нормального диапазона, что подтверждает нутритивную природу снижения преальбумина, а не его связь с воспалительным процессом.

Таблица 17 – Параметры белкового обмена в группах исследования; Me[Q1; Q3]

Показатель	Контроль n = 114	НАЖБП без ожирения n = 113	НАЖБП с ожирением n = 122	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Общий белок, г/л	76,40 [72,6; 78,0]	74,20 [71,6; 77,5]	77,00 [75,0; 77,0]	0,558	0,395	0,046
Альбумин, г/л	39,8 [36,2; 44,8]	41,7 [36,6; 46,2]	42,0 [40,0; 46,7]	0,683	< 0,001	0,344
Преальбумин, мг/дл	23,0 [22,1; 24,0]	21,0 [20,0; 22,1]	18,1 [17,0; 19,2]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
С-реактивный белок (СРБ), мг/л	1,5 [0,9; 1,8]	1,7 [1,1; 2,1]	2,1 [1,9; 2,4]	0,098	< 0,001	0,841
Примечание: p – статистическая значимость различий количественных показателей определялась критерием Краскела – Уоллеса и Манна – Уитни; различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$.						

В группе пациентов с НАЖБП без ожирения наблюдались наиболее выраженные изменения липидного профиля. Уровень общего холестерина в этой группе составил 5,90 ммоль/л, что достоверно превышало показатели контрольной группы (4,90 ммоль/л, $p < 0,001$) и было несколько выше, чем в группе НАЖБП с ожирением (5,60 ммоль/л), хотя различия между группами пациентов не достигали статистической значимости ($p = 0,520$).

Особенно заметные изменения отмечались в показателях атерогенных фракций липидов. Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) в группе НАЖБП без ожирения достигал 3,5 ммоль/л, что было значительно выше по сравнению с контрольной группой (2,9 ммоль/л, $p < 0,001$). Холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛОНП) также демонстрировал выраженный рост – 1,1 ммоль/л против 0,7 ммоль/л в контроле ($p < 0,001$).

Уровень триглицеридов в группе НАЖБП без ожирения составил 1,89 ммоль/л, что достоверно превышало показатели как контрольной группы (1,55 ммоль/л, $p < 0,001$), так и группы с ожирением (1,70 ммоль/л). При этом концентрация антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП)

оказалась наиболее низкой в группе с ожирением (1,23 ммоль/л), что было статистически значимо ниже по сравнению как с контролем (1,38 ммоль/л, $p < 0,001$), так и с группой НАЖБП без ожирения (1,32 ммоль/л).

Индекс атерогенности, отражающий баланс между атерогенными и антиатерогенными фракциями липидов, достигал максимальных значений в группе НАЖБП с ожирением (3,55 у. е.), хотя различия с группой без ожирения (3,47 у. е.) не были статистически значимыми ($p = 0,375$). Оба этих показателя достоверно превышали контрольные значения (2,55 у. е., $p < 0,001$).

При анализе фармакотерапии установлено, что статины назначались лишь 56 % пациентов с нормальным ИМТ против 62 % в группе ожирения ($p > 0,05$). Особую озабоченность вызывает крайне низкая приверженность терапии: целевых значений ХС-ЛНП ($< 1,8$ ммоль/л согласно Российским рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена, 2022) достигли только 12 % больных ($p < 0,01$ при сравнении между группами). Важно отметить, что цитолитический синдром (повышение АЛТ/АСТ в 1,5–3 раза от нормы) не имел достоверной корреляции с приемом статинов ($r = 0,097$, $p = 0,34$), что подтверждает безопасность их применения у данной категории пациентов и свидетельствуют о необходимости оптимизации гиполипидемической терапии при НАЖБП независимо от наличия ожирения.

Полученные данные свидетельствуют о наличии выраженных нарушений липидного обмена у пациентов с НАЖБП, причем наиболее неблагоприятные изменения наблюдаются в группе с ожирением. Особую тревогу вызывает сочетание повышенного уровня атерогенных фракций холестерина со снижением концентрации защитных ХС-ЛВП, что создает предпосылки для развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов.

В Таблице 18 показаны параметры липидного обмена в зависимости от группы исследования.

Таблица 18 – Параметры липидного обмена в группах исследования; Me[Q1; Q3]

Показатель	Контроль n = 114	НАЖБП без ожирения n = 113	НАЖБП с ожирением n = 122	p 1-2	p 1-3	p 2-3
ОХ, ммоль/л	4,90 [4,8; 5,5]	5,90 [4,8; 6,5]	5,60 [4,6; 6,3]	< 0,001	< 0,001	0,520
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,38 [1,2; 1,5]	1,32 [1,2; 1,5]	1,23 [1,2; 1,3]	0,023	< 0,001	0,145
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,9 [2,6; 3,2]	3,5 [3,2; 4,2]	3,3 [3,1; 3,9]	< 0,001	< 0,001	0,061
ХС-ЛОНП, ммоль/л	0,7 [0,4; 0,8]	1,1 [0,9; 1,3]	0,9 [0,7; 1,2]	< 0,001	< 0,001	0,175
ТГ, ммоль/л	1,55 [1,2; 1,7]	1,89 [1,39; 2,53]	1,70 [1,45; 2,10]	< 0,001	< 0,001	0,159
Индекс атерогенности, у. е.	2,55 [2,54; 2,97]	3,47 [2,72; 3,94]	3,55 [2,76; 4,15]	< 0,001	< 0,001	0,375
Примечание: p – статистическая значимость различий количественных показателей определялась критерием Краскела – Уоллеса и Манна – Уитни; различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$:						

Анализ показателей углеводного обмена выявил изменения метаболического профиля у групп с НАЖБП по сравнению с контрольной группой. Все исследованные параметры демонстрировали статистически значимые различия между группами ($p < 0,001$), за исключением уровня глюкозы между группами НАЖБП с ожирением и без ожирения ($p = 0,187$). Уровень гликемии был достоверно выше в группах НАЖБП (5,50 и 5,60 ммоль/л соответственно) по сравнению с контролем (5,00 ммоль/л, $p < 0,001$) (Таблица 19).

Таблица 19 – Параметры углеводного обмена в группах исследования; Ме [Q1; Q3]

Показатель	Контроль n = 114	НАЖБП без ожирения n = 113	НАЖБП с ожирением n = 122	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Глюкоза крови, ммоль/л	5,00 [4,7; 5,2]	5,50 [5,2; 6,2]	5,60 [5,3; 6,3]	< 0,001	< 0,001	0,187
Инсулин, мкМЕд/мл	10,2 [8,9; 12,7]	12,8 [10,3; 15,5]	13,9 [11,2; 17,4]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Гликозилированный гемоглобин, (HbA1c) %	4,8 [4,6; 5,1]	5,2 [4,9; 5,5]	5,6 [5,1; 6,0]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Индекс НОМА-IR	2,40 [2,1; 2,9]	3,20 [2,9; 3,6]	3,60 [3,1; 4,2]	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Примечание: p – статистическая значимость различий количественных показателей определялась критерием Краскела – Уоллеса и Манна – Уитни; различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$.						

Наиболее выраженные межгрупповые различия наблюдались в уровне инсулина и индексе НОМА-IR. Концентрация инсулина последовательно возрастала от 10,2 мкМЕд/мл в контроле до 13,9 мкМЕд/мл в группе НАЖБП с ожирением ($p < 0,001$ для всех сравнений). Аналогичная динамика отмечалась для индекса НОМА-IR (2,40 vs 3,60, $p < 0,001$). Показатели HbA1c также демонстрировали статистически значимый градиент от контрольной группы (4,8 %) к группе НАЖБП с ожирением (5,6 % [5,1; 6,0]).

Полученные данные свидетельствуют о значимых нарушениях углеводного обмена уже в группе НАЖБП без ожирения. Результаты показывают дополнительное негативное влияние ожирения на инсулинорезистентность. Наблюдается относительная сохранность регуляции гликемии натощак при НАЖБП, несмотря на выраженную гиперинсулинемию. Результаты подчеркивают необходимость мониторинга долговременной гликемии (по HbA1c) у данной категории пациентов.

Анализ параметров адипокинового статуса выявил значимые различия между группами наблюдения. Уровень PAI-1 был достоверно выше в группах

НАЖБП (59,69 и 57,40 нг/мл) по сравнению с контрольной группой (41,65 нг/мл, $p < 0,001$), однако между группами пациентов различия не достигли статистической значимости ($p = 0,432$). Концентрация NGAL липокалина не показала значимых межгрупповых различий ($p > 0,05$).

Наиболее выраженные изменения наблюдались для адипсина, уровень которого последовательно возрастал от контрольной группы (933,28) через группу НАЖБП без ожирения (1 343,81) до группы НАЖБП с ожирением (1 896,29, $p < 0,001$ для всех сравнений). Аналогичная динамика отмечалась для висфатина, медианные значения которого в группах НАЖБП (40,23 и 30,75 нг/мл) существенно превышали контрольные показатели (14,48 нг/мл, $p < 0,001$), хотя различия между группами пациентов не были статистически значимы ($p = 0,375$).

Полученные данные демонстрируют: выраженные нарушения адипокинового профиля при НАЖБП независимо от наличия ожирения; постепенное нарастание уровня адипсина параллельно с увеличением массы тела; значительное повышение концентрации висфатина при НАЖБП по сравнению с контрольной группой; отсутствие существенных изменений уровня NGAL липокалина при НАЖБП.

Таблица 20 – Параметры адипокинового статуса в группах исследования; Me [Q1; Q3]

Показатель	Контроль n = 114	НАЖБП без ожирения n = 113	НАЖБП с ожирением n = 122	p 1-2	p 1-3	p 2-3
РАІ-1 ингибитор активации плазминогена 1-го типа (ng/ml)	41,65 [25,34; 64,77]	59,69 [44,87; 82,63]	57,40 [42,66; 74,1]	< 0,0001	< 0,0001	0,432

Продолжение Таблицы 20

Показатель	Контроль n = 114	НАЖБП без ожирения n = 113	НАЖБП с ожирением n = 122	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Липокалин-2 (нг/мл)	24,10 [18,32; 35,1]	22,41 [18,7; 32,98]	25,18 [17,69; 37,56]	0,730	0,226	0,391
Адипсин (нг/мл)	933,28 [708,87; 1 201,1]	1 343,81 [1 169,37; 1 704,01]	1 896,29 [1 601,37; 2 336,84]	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Висфатин (нг/мл)	14,48 [13,05; 16,73]	40,23 [17,48; 66,24]	30,75 [19,68; 44,08]	< 0,0001	< 0,0001	0,375
Примечание: p – статистическая значимость различий количественных показателей определялась критерием Краскела – Уоллеса и Манна – Уитни; различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$.						

Особого внимания заслуживает выявленная дисрегуляция PAI-1 и висфатина, что может свидетельствовать о вовлечении данных адипокинов в патогенез НАЖБП. При этом адипсин продемонстрировал наиболее выраженную зависимость от нутритивного статуса, что подтверждает его потенциальную роль как маркера метаболических нарушений при НАЖБП. Отсутствие значимых различий по NGAL липокалину указывает на его меньшую вовлеченность в патогенез заболевания.

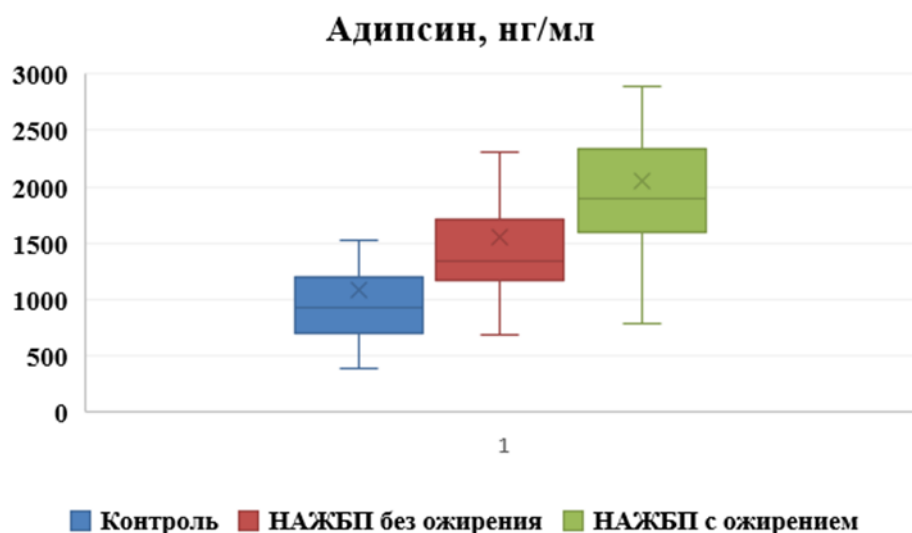


Рисунок 4 – Уровень адипсина в группах исследования

В ходе исследования был изучен уровень 25(ОН) витамин D в крови у всех участников наблюдения. Выяснилось, что в группе контроля средние значения Витамина D соответствуют уровню его недостаточности в организме (23,1 нг/мл), в то время как в группах НАЖБП без ожирения и НАЖБП в сочетании с ожирением показатели соответствуют дефициту данного витамина и составляют 18,9 нг/мл и 17,5 нг/мл соответственно (при $p < 0,001$) и требуют незамедлительной коррекции.

Таблица 21 – Уровень витамина 25(ОН) витамина D в исследованных группах

Показатель	Контроль n = 114	НАЖБП без ожирения n = 113	НАЖБП с ожирением n = 122	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Витамин D 25(ОН) нг/мл	23,0 (21,3; 24,6)	18,9 (17,4; 20,0)	17,5 (16,0; 19,1)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Примечание: p – статистическая значимость различий количественных показателей определялась критерием Краскела – Уоллеса и Манна – Уитни; различия статистически значимы на уровне $p < 0,001$:

РЕЗЮМЕ ПО ГЛАВЕ

При изучении нарушений пищевого поведения пациентов было отмечено, что все группы имели те или иные нарушения. Однако в сравнении с группой контроля у пациентов с НАЖБП в зависимости от наличия ожирения было выявлено достоверно высокая частота нарушений пищевого поведения ($p < 0,001$). При этом больные НАЖБП чаще демонстрировали эмоциогенный тип нарушения пищевого поведения (40,1 % в группе НАЖБП с ожирением, 34,5 % в группе НАЖБП без ожирения против 19,8 % в контрольной группе, $p < 0,01$), частота которого увеличивалась пропорционально ИМТ.

Оценка физической активности пациентов исследованных групп показала, что большинство больных НАЖБП имели высокий уровень гиподинамии, что достоверно отличало их от группы контроля ($p < 0,001$). При этом группа НАЖБП с ожирением имела достоверно больший процент гиподинамии по сравнению с группой НАЖБП без ожирения (72,1 % пациентов с НАЖБП с ожирением и 63,7 % с НАЖБП без ожирения $p < 0,01$).

Рацион питания пациентов с НАЖБП характеризовался дефицитом белка при одновременном избыточном содержании жирового компонента за счет повышенного потребления насыщенных жиров и продуктов с высоким содержанием холестерина. Особенностью рациона группы с НАЖБП в сочетании с ожирением, в сравнении с группой без ожирения стали: более высокая калорийность рациона за счет жиров, а также потребление белка ниже физиологической потребности организма (менее 12 % от энергетической суточной потребности массы тела, и 0,7 г/кг массы тела, $p < 0,01$),

Особенностью компонентного состава тела пациентов с НАЖБП является повышенное содержание жировой массы и общей жидкости на фоне снижения процента активно-клеточной массы. Наблюдались изменения антропометрических показателей в сторону висцерального ожирения. В группе НАЖБП с ожирением %ЖМ достоверно был выше по сравнению с группой без ожирения (41 % в группе с НАЖБП с ожирением, 34 % в группе НАЖБП без ожирения), а %АКМ снижен по сравнению как с группой без ожирения, так и

группой контроля (46 % в группе с НАЖБП с без ожирения, 44 % в группе НАЖБП с ожирением и 42 % в группе контроля $p < 001$).

На основании проведенного исследования установлено, что для пациентов с НАЖБП характерны специфические клинические проявления, среди которых преобладают эмоциогенные нарушения пищевого поведения. У данной категории больных отмечаются значительные изменения состава тела, проявляющиеся увеличением жировой массы при одновременном снижении активно-клеточной массы. Анализ пищевого рациона выявил его избыточную калорийность на фоне дефицита белка и витамина D3, а также повышенное содержание жиров, холестерина и натрия. Указанные нарушения способствуют развитию выраженных метаболических расстройств, что существенно ухудшает прогноз течения заболевания. Сравнительный анализ внутри группы пациентов с НАЖБП продемонстрировал более тяжелое клиническое состояние у лиц с ожирением по сравнению с пациентами, имеющими ИМТ < 30 , что подтверждает необходимость дифференцированного подхода к ведению таких больных.

Исследование подтвердило наличие изменений белкового обмена, метаболических и гормональных показателей у пациентов с НАЖБП. Анализ белкового обмена выявил достоверное снижение уровня преальбумина у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой, причем при сочетании НАЖБП с ожирением этот показатель был ниже физиологической нормы ($p < 0,001$).

Оценка липидного спектра выявила наиболее выраженные нарушения у пациентов с НАЖБП без ожирения, где уровень общего холестерина (5,90 ммоль/л) достоверно превышал контрольные значения (4,90 ммоль/л, $p < 0,001$) и показатели группы с ожирением (5,60 ммоль/л), при этом особенно заметными были изменения атерогенных фракций: ХС-ЛНП (3,5 ммоль/л) превышал контроль на 21 % (2,9 ммоль/л, $p < 0,001$), а ХС-ЛОНП (1,1 ммоль/л) был на 57 % выше контрольных значений (0,7 ммоль/л, $p < 0,001$) и на 22 % больше, чем при НАЖБП с ожирением (0,9 ммоль/л), при этом уровень триглицеридов (1,89 ммоль/л) превышал контроль на 22 % (1,55 ммоль/л,

$p < 0,001$) и группу с ожирением на 11 % (1,70 ммоль/л), тогда как антиатерогенная фракция ХС-ЛВП оказалась минимальной в группе с ожирением (1,23 ммоль/л), что было на 11 % ниже, чем при НАЖБП без ожирения (1,32 ммоль/л), и на 12 % меньше контрольных значений (1,38 ммоль/л, $p < 0,001$), а индекс атерогенности достигал максимальных значений в группе с ожирением (3,55 у. е.), достоверно превышая контроль (2,55 у. е., $p < 0,001$), что свидетельствует о наиболее неблагоприятном балансе липидных фракций именно при сочетании НАЖБП с ожирением, определяющем наибольший кардиометаболический риск у данной категории пациентов.

Исследование углеводного обмена выявило его прогрессирующее ухудшение при НАЖБП: достоверное повышение уровня глюкозы (5,50–5,60 против 5,00 ммоль/л в контроле), гиперинсулинемию (13,9 против 10,2 мкМЕд/мл) и увеличение индекса НОМА-IR (3,60 против 2,40, $p < 0,001$). Ожирение усугубляло инсулинорезистентность, несмотря на относительную сохранность нормогликемии натощак. Особую тревогу вызывает повышение уровня HbA1c до 5,6 %, что подчеркивает необходимость регулярного мониторинга углеводного обмена у всех пациентов с НАЖБП независимо от наличия ожирения.

Анализ гормонального профиля, в частности уровня адипокинов, показал, что для пациентов с НАЖБП (в обеих группах) характерно повышение уровня висфатина, адипсина и ингибитора активатора плазминогена PAI-1 по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Уровень липокалина 2 не имел значимых различий между группами. При этом в группе НАЖБП с ожирением концентрация адипсина была достоверно выше, чем в группе без ожирения (1 896,29 против 1 343,81 нг/мл при 933,28 нг/мл в контроле; $p < 0,001$), что свидетельствует о выраженной зависимости уровня этого гормона от процента жировой ткани нормированной по росту.

Исследование уровня 25(ОН) витамина D показало, что в контрольной группе его значения соответствовали недостаточности, тогда как в группах НАЖБП (как с ожирением, так и без него) был выявлен дефицит: 18,9 нг/мл и

17,5 нг/мл соответственно ($p < 0,001$).

Таким образом, проведённое исследование подтверждает, что неалкогольная жировая болезнь печени представляет собой сложную клиническую проблему, требующую комплексного подхода с учётом метаболических, гормональных и нутритивных нарушений.

ГЛАВА 5 МЕЖСИСТЕМНЫЙ КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ И РЕГРЕССИВНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ, НУТРИТИВНЫХ, МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

5.1 Корреляционные взаимосвязи показателей неинвазивной оценки фиброза и нутритивно-метаболического, адипокинового статуса

Проведенный корреляционный анализ между параметрами нутритивного статуса и уровнем биохимических и гормональных показателей в объединенной группе пациентов с НАЖБП в зависимости от наличия ожирения выявил многофакторную взаимосвязь, которую можно представить в виде корреляционной модели. В группе НАЖБП без ожирения показатели биоимпедансометрии (%АКМ) отрицательно коррелировали с данными окружности талии (ОТ: $r = -0,740$; при $p < 0,01$), фактического питания (ЭЦ: $r = -0,352$), углеводного обмена (уровень глюкозы: $r = -0,352$; индекс НОМА: $r = -0,351$), биохимических показателей (ГГТП: $r = -0,424$), а также уровнем адипокинов (РАИ-1: $r = -0,268$; адипсин: $r = -0,291$; висфатин: $r = -0,228$; при $p < 0,01$). Положительную корреляцию отмечали с уровнем преальбумина ($r = 0,510$) и 25(ОН) витамином D ($r = 0,415$; $p < 0,01$).

В группе НАЖБП с ожирением наблюдалась положительная корреляция %АКМ с концентрацией преальбумина ($r = 0,620$) и 25(ОН) витамином D ($r = 0,470$; $p < 0,01$), тогда как отрицательная корреляция выявлена с показателями антропометрии (вес: $r = -0,687$; ОТ: $r = -0,734$; при $p < 0,01$), фактического питания (ЭЦ: $r = -0,290$), углеводного обмена (глюкоза: $r = -0,420$; НОМА-IR: $r = -0,284$), биохимических маркеров (ГГТП: $r = -0,630$) и уровнем адипокинов (РАИ-1: $r = -0,310$; адипсин: $r = -0,410$; висфатин: $r = -0,240$; при $p < 0,01$).

У пациентов с НАЖБП без ожирения уровни висфатина, адипсина и РАИ-1 положительно коррелировали с антропометрическими показателями (ОТ: РАИ-1: $r = 0,352$; адипсин: $r = 0,290$; висфатин: $r = 0,254$; при $p < 0,01$), потреблением холестерина (РАИ-1: $r = 0,143$; адипсин: $r = 0,138$; висфатин: $r = 0,110$; при

$p < 0,01$), а также с глюкозой, НОМА-IR и ГГТП (РАI-1: $r = 0,270$, $r = 0,143$, $r = 0,174$; адипсин: $r = 0,195$, $r = 0,274$, $r = 0,205$; висфатин: $r = 0,371$, $r = 0,349$, $r = 0,223$; при $p < 0,01$). Отрицательная корреляция этих адипокинов отмечалась с %АКМ, преальбумином и 25(ОН) витамином D (РАI-1: $r = -0,268$, $r = -0,162$, $r = -0,188$; адипсин: $r = -0,291$, $r = -0,274$, $r = -0,105$; висфатин: $r = -0,228$, $r = -0,230$, $r = -0,292$; при $p < 0,01$). Уровень липокалина 2 слабо коррелировал с жировой массой, ХС-ЛВП и ГГТП ($r = 0,110$, $r = 0,136$, $r = 0,121$; $p < 0,05$).

У пациентов с НАЖБП и ожирением концентрации висфатина, адипсина и РАI-1 положительно коррелировали с антропометрическими и биоимпедансными параметрами (ОТ и жировая масса: РАI-1: $r = 0,390$, $r = 0,327$; адипсин: $r = 0,326$, $r = 0,292$; висфатин: $r = 0,330$, $r = 0,265$; при $p < 0,01$), уровнем глюкозы и ГГТП (РАI-1: $r = 0,317$, $r = 0,250$; адипсин: $r = 0,290$, $r = 0,340$; висфатин: $r = 0,290$, $r = 0,350$; при $p < 0,01$). Отрицательная корреляция наблюдалась с %АКМ, преальбумином и 25(ОН) витамином D (РАI-1: $r = -0,320$, $r = -0,234$, $r = -0,240$; адипсин: $r = -0,305$, $r = -0,278$, $r = -0,180$; висфатин: $r = -0,329$, $r = -0,286$, $r = -0,324$; при $p < 0,01$). Уровень липокалина 2 слабо положительно коррелировал с НОМА-IR и ГГТП ($r = 0,098$, $r = 0,115$; $p < 0,05$) и отрицательно – с %АКМ ($r = -0,107$; $p < 0,05$).

Нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи между нутритивным статусом, уровнем биохимических и гормональных показателей и параметрами не прямой эластометрии в объединенной группе пациентов с НАЖБП, в результате которого удалось установить ряд значимых корреляций.

Выявлена положительная корреляция с показателями антропометрии и биоимпедансометрии (прямая связь с окружностью талии $r = 0,284$ и %ЖМ $r = 0,370$, отрицательная с %АКМ $r = -0,405$ при $p < 0,01$). Также обнаружена взаимосвязь с уровнем потребления насыщенных жиров ($r = 0,189$ при $p < 0,05$), показателями адипокинов (висфатин $r = 0,156$, адипсин $r = 0,187$, РАI-1 $r = 0,122$), преальбумином ($r = -0,159$) и 25(ОН) витамином D ($r = -0,124$; все показатели при $p < 0,05$).

Нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи между нутритивным статусом, уровнем биохимических и гормональных показателей и

параметрами не прямой эластометрии в объединенной группе пациентов с НАЖБП, в результате которого удалось установить ряд значимых корреляций (Таблица 22).

Таблица 22 – Корреляционная взаимосвязь показателей фиброза печени у исследованных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Показатель	Фиброз (ТЭ)	Индекс FIB-4	Индекс BARD
Вес, кг	0,435*	0,308*	0,390*
ОТ, см	0,284*	0,292*	0,561*
ОТ/ОБ у. е.	0,212*	0,180*	0,368*
ИМТ	0,366*	0,325*	0,544*
%ЖМ	0,370*	0,329*	0,476*
%АКМ	–0,405*	–0,314*	–0,467*
ЭЦ, Ккал	0,142*	0,116*	0,080
Насыщенные жиры, г	0,189*	0,203*	0,123*
Глюкоза, ммоль/л	0,120	0,222*	0,532*
НОМА-IR, у. е.	0,370*	0,422*	0,410*
ХС-ЛВП, ммоль/л	–0,336*	–0,234*	0,030
Висфатин, нг/мл	0,156*	0,221*	0,244*
Адипсин, нг/мл	0,187*	0,273*	0,172*
РАI-1, нг/мл	0,222*	0,102	0,356*
25(ОН) витамин D, нг/мл	–0,324*	–0,321*	–0,378*
Преальбумин, мг/дл	–0,359*	–0,304*	–0,341*
Примечание: * – корреляция Спирмена значима на уровне 0,01 (двухсторонняя). НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ТЭ – транзитная эластография; ОТ – окружность талии; ИМТ – индекс массы тела; %АКМ – доля активной клеточной массы в тощей массе тела; ЭЦ – энергетическая ценность; ХС-ЛВП – липопротеиды высокой плотности.			

Выявлена положительная корреляция с показателями антропометрии и биоимпедансометрии (прямая связь с окружностью талии $r = 0,284$ и %ЖМ $r = 0,370$, отрицательная с %АКМ $r = -0,405$ при $p < 0,01$). Также обнаружена взаимосвязь с уровнем потребления насыщенных жиров ($r = 0,189$ при $p < 0,05$), показателями адипокинов (висфатин $r = 0,156$, адипсин $r = 0,187$, РАI-1 $r = 0,122$),

5.2 Регрессионный линейный анализ показателей, ассоциированных с наличием фиброза

Таблица 23 – Интегральная оценка степени фиброза и основных клинико-функциональных, нутритивно-молекулярных и гормональных параметров у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

Модель		Нестандартизованные коэффициенты		Стандартизованные коэффициенты	t	P
		B	стандартная ошибка	Бета		
Степень фиброза (METAVIR)	%АКМ	−0,194	0,020	−0,529	−9,526	< 0,0001
	%ЖМ	−0,900	0,015	0,372	6,116	< 0,0001
	Объем талии	0,420	0,007	0,371	6,102	< 0,0001
	Преальбумин	−0,184	0,035	−0,324	−5,228	< 0,0001
	Висфатин	0,010	0,003	0,180	2,909	0,004
	25(ОН) витамина D	−0,058	0,028	−0,135	−2,078	0,039
Примечание: %АКМ – процент активно-клеточной массы; %ЖМ – процент жировой массы.						

Наибольшую прогностическую ценность продемонстрировали показатели состава тела: процент активно-клеточной массы показал выраженную отрицательную ассоциацию ($\beta = -0,529$, $p < 0,0001$), в то время как процент жировой массы, напротив, выявил положительную корреляцию ($\beta = 0,372$, $p < 0,0001$). Эти данные подчеркивают важную роль изменений композиционного состава тела в прогрессировании фиброза при НАЖБП с различным ИМТ.

Анализ также выявил значимую положительную связь между объемом талии и степенью фиброза ($\beta = 0,371$, $p < 0,0001$), что подтверждает ключевую роль висцерального ожирения в патогенезе НАЖБП. Примечательно, что уровень преальбумина, как маркера белкового обмена, показал отрицательную ассоциацию с фиброзом ($\beta = -0,324$, $p < 0,0001$), что может отражать взаимосвязь между нарушениями нутритивного статуса и прогрессированием заболевания. Эти данные согласуются с современными представлениями о метаболических основах фиброгенеза.

В ходе исследования были выявлены взаимосвязи с гормональными и метаболическими маркерами. Концентрация висфатина продемонстрировала статистически значимую положительную корреляцию ($\beta = 0,180$, $p = 0,004$), что может указывать на участие этого адипокина в процессах фиброзировании. Уровень 25(ОН) витамина D показал отрицательную ассоциацию ($\beta = -0,135$, $p = 0,039$), подтверждая данные о протективной роли витамина D в прогрессировании НАЖБП. Эти результаты требуют дальнейшего изучения в проспективных исследованиях.

Полученная модель демонстрирует сложное взаимодействие различных нутритивно-метаболических показателей с наличием при НАЖБП. Выявленные взаимосвязи подчеркивают важность комплексной оценки не только традиционных маркеров, но и параметров нутритивного статуса, состава тела и адипокинового профиля. Особого внимания заслуживает парадоксальная отрицательная связь процента активно-клеточной массы с фиброзом, что может отражать особенности состава тела у данной категории пациентов.

Результаты исследования имеют важное клиническое значение, так как

позволяют выделить нутритивно-метаболические показатели наличия фиброза, которые могут быть использованы для дальнейшего изучения стратификации риска и разработки персонализированных подходов к ведению пациентов с НАЖБП. Полученные данные подтверждают необходимость интегральной оценки метаболических, гормональных и нутритивных параметров при прогнозировании течения заболевания. Дальнейшие исследования должны быть направлены на уточнение причинно-следственных связей между выявленными корреляциями.

5.3 Многофакторный регрессионный анализ и разработка дополнительных диагностических маркеров нутритивных нарушений

В ходе исследования с помощью метода логистической регрессии были сформированы модели прогнозирования вероятности наличия НАЖБП. Нами были построены 2 модели сочетания значимых показателей, статистически значимо ассоциированных с шансом наличия НАЖБП в сочетании с ожирением и у пациентов с НАЖБП без ожирения по ИМТ.

Было определено, что комплекс факторов, которые вносят вклад в развитие НАЖБП существенно отличаются у пациентов с ожирением и без него. У пациентов с НАЖБП без ожирения предикторами формирования заболевания являются ОТ/ОБ, уровень висфатина, PAI-1, адипсина и 25(ОН) витамин D, в свою очередь же для пациентов с НАЖБП в сочетании с ожирением модель факторов риска выглядит иначе и состоит из %АКМ по результатам биоимпедансометрии, уровнем и 25(ОН) витамина D, $p < 0,05$.

Таблица 24 – Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций показателей с наличием НАЖБП с ожирением и без ожирения

Фактор риска	ОШ (95 %-й ДИ)	P
НАЖБП без ожирения		
Индекс ОТ/ОБ, ед.	9,232 [2,657–32,348]	< 0,001
Висфатин, нг/мл	1,056 [1,030–1,083]	< 0,0001
РАІ (ингибитор активации плазминогена 1-го типа), нг/мл	1,031 [1,012–1,050]	0,001
Адипсин 100, нг/мл	1,068 [1,030–1,083]	< 0,001
25(ОН) витамина D, нг/мл	0,647 [0,554–0,756]	< 0,001
НАЖБП с ожирением		
%АКМ	0,416 [0,206–0,940],	0,014
Преальбумин, мг/дл	0,273 [0,101–0,736]	0,010
25(ОН) витамина D, нг/мл	0,272 [0,096–0,770]	0,014
Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ОТ/ОБ – соотношение объема талии и объема бедер; %АКМ – процент активно-клеточной массы.		

У пациентов с НАЖБП без ожирения факторами развития заболевания являются: индекс талия – бедра (ОТ/ОБ) ОШ = 9,232 [95 %-й ДИ 2,657–32,348], висфатин ОШ = 1,056 [95 %-й ДИ 1,030–1,083], РАІ-1 ОШ = 1,031 [95 %-й ДИ 1,012–1,050], адипсин ОШ = 1,068 [95 %-й ДИ 1,030–1,083] 25(ОН) витамин D ОШ = 0,647 [95 %-й ДИ 0,554–0,756], $p < 0,005$.

В результате проведенного анализа была сформирована формула логистической регрессии, определяющая вероятность наличия НАЖБП у пациентов с нормальной массой тела (ИМТ до 30):

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-z(X)}}$$

где $z(X) = 2,227 \times X_1 + 0,54 \times X_2 + 0,30 \times X_3 + 0,65 \times X_4 + (-0,435) \times X_5 + 4,826$;

X_1 – индекс ОТ/ОБ, у. е.;

X_2 – уровень висфатина, нг/мл;

X_3 – уровень РАІ, нг/мл;

X4 – уровень адипсина/100, нг/мл;

X5 – уровень 25(ОН) витамин D, нг/мл.

Полученная модель прогнозирования в практическом применении может использоваться при определении у пациентов с НАЖБП без ожирения указанных 5 параметров. При включении полученных результатов в формулу при значении p меньше 0,5 можно предположить, что событие не случилось или менее вероятно (у пациента нет НАЖБП), а если же больше 0,5 – событие случилось или повышена вероятность наличия НАЖБП (у пациента есть НАЖБП).

У пациентов с НАЖБП в сочетании с ожирением модель факторов риска состояла из %АКМ по результатам биоимпедансометрии ОШ = 0,416 [95 %-й ДИ 0,206–0,940], преальбумина ОШ = 0,273 [95 %-й ДИ 0,101–0,736] и 25(ОН) витамина D ОШ = 0,272 [95 %-й ДИ 0,096–0,770], $p < 0,005$.

В результате проведенного анализа была сформирована формула логистической регрессии, определяющая вероятность наличия НАЖБП у пациентов с ожирением (ИМТ более 30):

$$p(X) = \frac{1}{1 + e^{-z(X)}}$$

где $z(X) = (-1,302) \times X1 + (-0,878) \times X2 + (-1,298) \times X3 + 90,938$;

X1 – уровень 25(ОН) витамин D, нг/мл;

X2 – %АКМ;

X3 – уровень преальбумина, мг/дл.

Разработанная прогностическая модель может быть использована в клинической практике при обследовании пациентов с ожирением. При оценке трех ключевых параметров значение $p < 0,5$ свидетельствует об отсутствии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), тогда как $p > 0,5$ указывает на наличие заболевания.

Для диспансерного наблюдения пациентов рекомендуется дифференцированный подход. У пациентов без ожирения в план первичной профилактики следует включить регулярный контроль антропометрических

показателей, определение уровня 25(ОН) витамина D и оценку уровня адипокинов. Для пациентов с ожирением необходимы наблюдение эндокринолога, определение процентного содержания активно-клеточной массы (%АКМ) с учетом роста пациента, а также мониторинг уровня преальбумина и витамина D.

Полученные результаты обосновывают необходимость персонализированного подхода к профилактике и ведению пациентов с НАЖБП в зависимости от нутритивного статуса пациента. Внедрение предложенного алгоритма в клиническую практику позволит оптимизировать диагностику нутритивных нарушений у пациентов с НАЖБП.

РЕЗЮМЕ ПО ГЛАВЕ

Проведенный корреляционный анализ выявил сложные взаимосвязи между параметрами комплексной оценки нутритивного статуса у пациентов с НАЖБП в зависимости от ИМТ. Полученные данные демонстрируют выраженную взаимосвязь между составом тела, биохимическими показателями и гормональным профилем у пациентов с НАЖБП, зависящую от наличия ожирения. У пациентов без ожирения снижение доли активной клеточной массы ассоциировано с ухудшением углеводного обмена, повышением маркеров воспаления и снижением уровня преальбумина и витамина D, тогда как при ожирении эти взаимосвязи усиливаются. Уровни адипокинов (висфатин, адипсин, PAI-1) положительно коррелируют с антропометрическими параметрами и маркерами инсулинорезистентности, демонстрируя их роль в патогенезе метаболических нарушений при НАЖБП. Выявленные закономерности подчеркивают важность комплексной оценки нутритивного статуса и метаболических показателей у данной категории пациентов.

Степень фиброза печени по данным транзистентной эластометрии, являющаяся ключевым прогностическим параметром при НАЖБП, продемонстрировала достоверную взаимосвязь с окружностью талии, показателями состава тела (активно-клеточная и жировая масса), уровнем преальбумина, висфатина и 25(ОН) витамина D. Внедрение этих параметров в

клиническую практику позволит улучшить прогнозирование течения НАЖБП и оптимизировать терапевтическую тактику.

Логистический регрессионный анализ позволил разработать две диагностические модели с высокой точностью распознавания. Модель для выявления НАЖБП без ожирения показала точность 86 %, включая антропометрические показатели (соотношение окружности талии к окружности бедер), уровень адипокинов (висфатин, адипсин, PAI-1) и 25(ОН) витамина D. Модель для НАЖБП с ожирением продемонстрировала точность 92 %, где ключевыми предикторами стали процент активно-клеточной массы (стандартизированный по росту), уровень преальбумина и 25(ОН) витамина D, что подтверждает необходимость дифференцированного подхода к пациентам с разным ИМТ.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В результате проведенного исследования выявлены клинико-функциональные особенности нутритивного статуса больных НАЖБП с ожирением и без ожирения, что подтверждается множественными патогенетическими особенностями данного заболевания [32].

Нами было установлено, что больные НАЖБП достоверно чаще имеют нарушение пищевого поведения по сравнению с группой контроля в зависимости от массы тела и наличия ожирения. У пациентов с НАЖБП отмечалось преимущественно эмоциогенное нарушение пищевого поведения (НПП), что может представлять особую сложность с точки зрения изменения образа жизни [204]. При этом у пациентов с сочетанием НАЖБП и ожирения чаще регистрировались смешанные формы НПП, что создает дополнительные проблемы для коррекции питания и формирования здорового образа жизни. По нашему мнению, выявление типа НПП позволит оптимизировать подходы к коррекции фактического питания таких больных.

Малоподвижный образ жизни является независимым фактором риска для пациентов с НАЖБП, который усугубляет развитие и прогноз заболевания [20]. В проведенном исследовании большая часть пациентов с НАЖБП страдает гиподинамией, что подтверждает мировые данные и усугубляет прогноз ввиду длительного периода сниженной физической активности [38].

Ввиду того что нерациональное питание выделяется как основной компонент неблагоприятного фенотипа для формирования и прогрессирования НАЖБП, оценка фактического питания дает возможность проанализировать макро- и микронутриентный состав пищи пациентов с НАЖБП, а полученные данные помогут в последующей коррекции и изучении взаимосвязей с остальными компонентами нутритивного статуса.

Белок из пищи является базисом правильного метаболизма в организме, в основе которого лежат репаративные и гормональные процессы, поэтому его адекватное потребление является основополагающим в рационе питания [45].

Известно, что снижение потребления белка приводит не только к изменению самого белкового обмена, но и существенно влияет на остальные компоненты обмена веществ. В нашем исследовании у пациентов с НАЖБП уровень потребления белка в рационе был сниженным, а в группе сочетания НАЖБП с ожирением оказался существенно ниже физиологической потребности организма (менее 12 % от энергетической суточной потребности массы тела и 0,7 г/кг массы тела; $p < 0,001$) [31, 32]. В этой же группе пациентов с НАЖБП установлено повышенное потребление жиров, связанное в основном с включением в рацион продуктов с высоким содержанием насыщенных жиров и холестерина (фастфуд, переработанное мясо, сыр, кондитерские изделия), которые закономерно способствуют дополнительному накоплению жира в печени [15]. Повышенное же потребление натрия в результате оценки фактического питания также демонстрирует прямую взаимосвязь с риском возникновения повышенного артериального давления (АД) как компонента метаболического синдрома [149, 214] и, соответственно, формирования артериальной гипертензии (АГ) как самостоятельного заболевания на фоне имеющейся НАЖБП [43].

В современных исследованиях по изучению композиционного состава тела у пациентов с НАЖБП большое внимание уделяется не только количеству или проценту жировой массы, которая имеет тесную связь с кардиометаболическим риском, но также оценивается влияние изменения АКМ для успешной диагностики метаболических изменений и формирования верного прогноза заболевания [7, 41, 144, 191]. Доказано, что именно саркопения коррелирует с количеством и тяжестью осложнений, а также негативно влияет на качество жизни пациента и прогноз заболевания [15]. В проведенном нами исследовании установлено снижение процента АКМ у пациентов с НАЖБП, но в группе с сочетанием НАЖБП с ожирением ее процент достоверно отличался от группы без ожирения. Также статистически значимо у всех пациентов с НАЖБП росли показатели процента жировой массы, поэтому в данном случае можно говорить о замещении мышечной массы жировым компонентом.

В недавнем клиническом исследовании Hernández-Conde M. (2020) процент

висцерального жира, который определяли при помощи биоимпедансометрии, и возраст независимо ассоциировались со значимым фиброзом. Модель, включающая эти переменные, показала площадь под кривой (AUROC) 0,75, что не уступало транзientной эластографии (ТЭ) или шкале фиброза НАЖБП (AUROCs). Поэтому так важно выявление простых антропометрических маркеров, которые в клинической практике могут быть чрезвычайно полезными для оценки прогноза НАЖБП [100]. По результатам нашего клинического исследования, как и по общей статистике, у пациентов с НАЖБП без ожирения на фоне сходного с группой контроля ИМТ были отмечены достоверные изменения состава тела и антропометрии в сторону висцерального ожирения, что затрудняет скрининговую диагностику по ИМТ и требует более детального изучения состава тела пациента.

В проведенном нами исследовании при оценке белкового обмена было выявлено достоверное снижение фракции преальбумина у всех пациентов с НАЖБП относительно группы контроля, но у группы с ожирением данный показатель показал значения ниже физиологической нормы, что говорит о серьезном нарушении метаболизма белка и инициации воспалительных процессов [178].

Хорошо известно, что дислипидемия является независимым фактором риска развития НАЖБП [214]. Роль дислипидемии в развитии НАЖБП в качестве модифицируемого фактора риска, тесно связанного с ее возникновением, привлекла широкое внимание со стороны медицинского сообщества [100, 182, 214]. Проведенный анализ липидного профиля выявил наиболее выраженные нарушения у пациентов с НАЖБП без ожирения, где показатели атерогенных фракций липидов достоверно превышали значения в группе с ожирением. При этом у пациентов с НАЖБП и ожирением наблюдалось наиболее значимое снижение уровня ХС-ЛВП. Эти различия подчеркивают необходимость дифференцированного подхода к коррекции дислипидемии у пациентов с НАЖБП в зависимости от их антропометрических характеристик и особенностей метаболических нарушений.

Метаболический риск НАЖБП не может быть полностью установлен только с помощью ИМТ. По сравнению с пациентами с НАЖБП и ожирением, больные с НАЖБП с нормальной массой тела имели более высокие уровни НОМА-IR и повышенные уровни метаболических факторов риска, таких как ОХ и ТГ [116, 225]. В проведенном нами исследовании выявлены значимые нарушения липидного и углеводного обмена у пациентов с НАЖБП. В группе без ожирения отмечено наиболее выраженное повышение атерогенных фракций (общий холестерин +38 %, ХС-ЛОНП +22 %, триглицериды +22 % против контроля, $p < 0,001$) при снижении ХС-ЛВП. У всех пациентов с НАЖБП зафиксированы гиперинсулинемия (13,9 против 10,2 мкМЕд/мл), рост индекса НОМА-IR (3,60 против 2,40) и повышение HbA1c до 5,6 %, причем ожирение дополнительно усиливало инсулинорезистентность. Полученные данные подчеркивают необходимость регулярного метаболического мониторинга при НАЖБП независимо от ИМТ.

Роль жировой ткани эволюционировала от простого основного резервуара энергии в виде триглицеридов до превращения в эндокринную железу и, по сути, часть эндокринной системы. Это связано с тем, что жировая ткань выделяет гормоноподобные вещества, известные как адипокины [177].

Растущая роль адипокинов в качестве метаболических и воспалительных игроков, наряду с обнадеживающими доклиническими данными, определила адипокины как перспективные биомаркеры и терапевтические мишени при стеатозе печени и неалкогольном стеатогепатите (НАСГ). Висфатин представляет собой один из наиболее перспективных адипокинов, обладающий значимым регуляторным потенциалом в патогенезе метаболических нарушений. Современные исследования демонстрируют его ключевую роль в модуляции инсулинорезистентности, воспалительных процессов и фиброгенеза, что определяет его как важный биомаркер и потенциальную терапевтическую мишень при метаболически ассоциированных заболеваниях. Особый научный интерес вызывает его NAD⁺-зависимая активность, опосредующая влияние на энергетический метаболизм и клеточные сигнальные пути. Накопленные данные

свидетельствуют о диагностической и прогностической ценности висфатина при неалкогольной жировой болезни печени, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения его патогенетического вклада в развитие кардиометаболических нарушений [65, 104, 121, 128, 176, 177]. С учетом подобных наблюдений важным моментом нашего исследования стало определение данного адипокина как диагностического маркера нутритивных нарушений и ключевого показателя ассоциированного с наличием фиброза при НАЖБП.

При проведении большого количества работ было подтверждена взаимосвязь между риском развития НАЖБП и системой комплемента в целом. Очевидно, что ввиду многокомпонентности представленной системы лишь некоторые ее представители подтвердили не только взаимосвязь с риском развития заболевания, но и специфику в зависимости от нутритивного статуса, а также прогноз ухудшения состояния, а именно – развития фибротических изменений в паренхиме печени. Адипсин является одним из наиболее известных адипокинов системы комплемента, особенность которого заключается в том, что практически вся его концентрация в организме вырабатывается в пределах висцеральной ткани, что при помощи диагностических анализов мы подтвердили в своем исследовании.

В одном из последних исследований был изучен вопрос о том, связан ли адипсин с ремиссией НАЖБП [118]. По результатам был сделан вывод, что адипсин в сыворотке крови положительно коррелировал с ИМТ, инсулином и моделью гомеостаза инсулинорезистентности и был обратно связан с ремиссией НАЖБП с полностью скорректированным отношением шансов. В результате проведенного нами исследования, мы также проследили взаимосвязь данного адипокина с ИМТ, углеводным и липидным обменом (ИМТ $r = 0,35$, индекс НОМА-IR $r = 0,27$, ТГ $r = 0,24$, $p < 0,001$). Адипсин также фигурирует в нашем многофакторном регрессионном анализе как диагностический маркер нутритивных нарушений (в группе пациентов с НАЖБП без ожирения) при НАЖБП (ОШ: 1,001, 95 %-й ДИ: 1,000–1,71, $p < 0,05$), что перекликается с

исследованием, где по результатам множественной ступенчатой логистической регрессии циркулирующий адипсин независимо предсказывал ремиссию НАЖБП [118]. Из полученных данных можно сделать вывод, что именно адипсин может быть включен в стандарты диагностики НАЖБП в зависимости от нутритивного статуса, а также стать прогностическим маркером для долгосрочных выводов касательно ремиссии заболевания.

Ингибитор активатора плазминогена 1-го типа (РАI-1) давно и достаточно широко изучается в направлении реологии крови и профилактики атеросклероза [126]. Кроме того, клинически подтверждена взаимосвязь РАI-1 со многими заболеваниями, которые потенциально ассоциированы с НАЖБП, а именно – различные сердечно-сосудистые события и сахарный диабет 2-го типа [78, 215]. Также, согласно данным международных исследований, повышенный уровень РАI-1 в плазме крови ассоциирован с достоверно более высоким риском развития стеатоза печени, выраженностью лобулярного воспаления и прогрессированием фиброзных изменений. Многоцентровые исследования демонстрируют, что РАI-1 выступает не только как маркер, но и как активный участник патогенеза НАЖБП, опосредуя процессы фиброгенеза через модуляцию системы фибринолиза и активацию звездчатых клеток печени. [78, 175]. В нашем исследовании также была обнаружена значимая взаимосвязь между уровнем РАI-1 в сыворотке крови и неинвазивными показателями фиброза и стеатоза у пациентов с НАЖБП, имеющих различный ИМТ. Установлено, что концентрация РАI-1 демонстрировала положительную корреляцию с индексом стеатоза HSI ($r = 0,35$, $p < 0,01$), индексом фиброза BARD ($r = 0,36$, $p < 0,01$) и показателями транзистной эластометрии ($r = 0,222$, $p < 0,01$), что свидетельствует о важной роли данного маркера в патогенезе НАЖБП. Высокий потенциал данного показателя и многочисленные испытания с участием РАI-1 подтверждают важную роль адипокина в развитии и прогрессировании гистологических изменений при неалкогольной жировой болезни печени.

При изучении уровня 25(ОН) витамина D во всех исследуемых группах была достоверно определена недостаточность данного прогормона, причем

данный показатель в группе с НАЖБП оказался ниже 20 нг/мл, что свидетельствует о дефицитном состоянии и необходимости немедленной коррекции. В подобных случаях речь идет о неблагоприятном прогнозе для таких пациентов ввиду доказанной взаимосвязи усиления долькового воспаления, наличия фиброза и метаболического синдрома с уровнем витамина D у пациентов с НАСГ [15].

За последние 2 десятилетия было исследовано несколько алгоритмов для выявления стеатоза у пациентов с НАЖБП, включая индекс жировой дистрофии печени (FLI) [205] и индекс стеатоза печени (HSI) [119]. Несмотря на то что эти методы были основаны на различных исследованиях, они, как правило, содержат схожие компоненты, отражающие функцию печени, метаболические параметры, статус метаболических заболеваний и половые различия, которым были присвоены эксклюзивные весовые коэффициенты. Тем не менее, эти подходы имеют непостоянную диагностическую точность оценки стеатоза с площадью под кривыми рабочих характеристик (AUROCs) в диапазоне от 0,79 до 0,87 [135].

В проведенном нами исследовании основной акцент был сделан на взаимосвязи индексов стеатоза с нутритивным статусом, метаболическим и гормональным профилем, подтверждающей тесную ассоциацию множества факторов в патогенезе НАЖБП. В предыдущих исследованиях авторы также подтвердили, что как FLI, так и HSI были полезны для выявления НАЖБП во время медицинских осмотров (AUC: 0,90 для FLI и 0,88 для HSI) [205, 216].

Раннее выявление фиброза печени при НАЖБП имеет решающее значение в качестве предиктора прогрессирования заболевания, цирроза и неблагоприятных исходов. Исследования подчеркивают значительное увеличение среднего показателя фиброза у пациентов с избыточным весом/ожирением по сравнению с худыми/не страдающими ожирением при НАЖБП, подчеркивая важность оценки фиброза в прогнозировании тяжести и прогрессирования заболевания [207].

Неинвазивные системы оценки фиброза играют ключевую роль в этом контексте, обеспечивая достоверные и точные средства оценки фиброза. Валидированные системы, такие как FIB-4 и BARD, дают надежное

представление о рисках фиброза, при этом повышенные баллы связаны с возрастающим риском неблагоприятных событий со стороны печени и смертности [138, 147, 163, 167]. В нашем исследовании достоверно установлено, что оба неинвазивных индекса специфичны для пациентов с НАЖБП как с ожирением, так и без него, а также обнаружена взаимосвязь индексов не только с результатами ТЭ (транзиентной эластометрии), что является дополнительным основанием для их включения в первичный скрининг пациентов, но и с клинико-метаболическими характеристиками пациентов с НАЖБП.

Проведенное исследование выявило, что у пациентов с НАЖБП и сопутствующим ожирением наблюдается более выраженное прогрессирование фиброза печени по сравнению с больными НАЖБП без ожирения. Полученные данные демонстрируют, что вероятность выявления 4-й стадии фиброза у данной категории пациентов в 8,4 раза превышает аналогичный показатель у лиц с НАЖБП без ожирения. Более того, обнаружение фиброза 2–4 стадий у пациентов с НАЖБП и ожирением встречается в 5,5 раза чаще. Эти результаты убедительно свидетельствуют о том, что ожирение является значимым независимым фактором риска прогрессирования фибротических изменений при НАЖБП, что необходимо учитывать при разработке индивидуальных стратегий ведения таких пациентов.

В ходе регрессионного анализа подтверждена достоверная взаимосвязь степени фиброза и нутритивно-метаболических нарушений при НАЖБП. Показателями, ассоциированными с наличием фиброза стали: объем талии, % АКМ, нормированной по росту, % жировой массы, уровень преальбумина, висфатина и 25(ОН) витамина D. Данный комплекс факторов при внедрении в общую клиническую практику улучшит диагностику НАЖБП и позволит своевременно проводить коррекцию с использованием как медикаментозной, так и немедикаментозной терапии.

В рамках проведенного исследования был успешно выполнен логистический регрессионный анализ, позволивший разработать две математические модели с удовлетворительной прогностической способностью. Эти модели продемонстрировали высокую точность в идентификации

исследуемых взаимосвязей, что подтверждает их диагностическую ценность.

Анализ ассоциаций показателей с шансом наличия НАЖБП без ожирения установил распознавание правильного варианта в 86 % с выделением полученного сочетания показателей антропометрических показателей: индекса ОТ/ОБ, уровня адипокинового обмена (висфатин, адипсин, PAI-1) и 25(ОН) витамина D. Шанс наличия НАЖБП в сочетании с ожирением представлен в модели, распознавание верного варианта которой составило 92 %. Значимыми показателями стали %АКМ, стандартизированной по росту, уровни преальбумина и 25(ОН) витамина D, что говорит о необходимости разных диагностических подходов к пациентам с различным ИМТ.

В современной медицине остаются малоизученным влияние нутритивно-метаболических нарушений на формирование системного воспаления, а также фиброза при НАЖБП. Данные обстоятельства служат причиной их дальнейшего изучения и более глубокого применения оценки нутритивного статуса пациента в клинике внутренних болезней. В результате проведенного исследования были определены дополнительные диагностические маркеры нутритивно-метаболических нарушений и показатели ассоциированные с наличием фиброза, которые, в свою очередь, помогут индивидуализировать подход к диагностике, лечению и прогнозу НАЖБП, а следовательно, улучшить качество жизни пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе клинических проявлений у больных НАЖБП, независимо от наличия ожирения, были зафиксированы как неспецифические жалобы, так и симптомы, характерные для нарушений работы гепатобилиарной системы. Особое внимание привлекали жалобы на болевые ощущения и чувство тяжести в правом подреберье, а также различные диспепсические расстройства, которые существенно снижали качество жизни обследованных пациентов.

Лабораторные исследования демонстрируют изменения печеночных проб у значительной части больных НАЖБП. Важно отметить, что эти нарушения выявляются независимо от нутритивного статуса – как у пациентов с ожирением, так и без ожирения, что подчеркивает роль метаболических факторов в патогенезе заболевания. Синдром цитолиза был диагностирован у 33,6 % пациентов с НАЖБП и сопутствующим ожирением, в то время как в группе без ожирения этот показатель составил 29,2 %, что свидетельствует о более выраженных патологических изменениях у пациентов с $ИМТ \geq 30$.

В результате анализа специфических неинвазивных индексов стеатоза и фиброза было установлено, что пациенты с НАЖБП имеют повышенные индексы стеатоза, что подтверждает установленный диагноз заболевания, а также по сравнению с группой контроля более высокие неинвазивные индексы фиброза. Эти данные сочетались с результатами такого инструментального метода диагностики фиброза как транзистная эластометрия, у пациентов с НАЖБП было определено, что у пациентов с НАЖБП в сочетании с ожирением имеется более высокая степень фиброза, что осложняет течение заболевания – вероятность обнаружения 4-й стадии фиброза печени у пациентов с НАЖБП в сочетании с ожирением в 8,4 раза выше, чем у больных НАЖБП без ожирения, а 3-й стадии – в 11,1. В свою очередь, выявление 2-й, 3-й или 4-й стадии фиброза у пациента с НАЖБП в сочетании с ожирением в 5,5 раза более вероятно по сравнению с больным НАЖБП без ожирения ($p < 0,001$).

Нарушения пищевого поведения были выявлены во всех группах

исследования, но таких пациентов было значительно больше в группе с установленной НАЖБП, при этом, у таких больных преобладал эмоциогенный тип, частота которого увеличивалась в группе сочетания НАЖБП и ожирения. Что касается оценки физической активности пациентов с НАЖБП – большая часть из них страдает гиподинамией и усугубляет течение и прогноз заболевания.

Стандартизированная оценка фактического питания (частотный метод) позволяет выявить нарушение структуры питания пациентов с НАЖБП, а именно: снижение потребления белка, повышенное употребление жиров в основном за счет группы насыщенных жиров и продуктов с высоким содержанием холестерина.

Важным моментом в оценке компонентного состава тела пациентов с НАЖБП стала диспропорция – высокий уровень жировой массы и снижение активно-клеточной массы, что в дальнейшем влияет на течение и формирование сопутствующей патологии.

При оценке белкового обмена было выявлено достоверное снижение фракции преальбумина у всех пациентов с НАЖБП относительно группы контроля, при этом в группе с НАЖБП в сочетании с ожирением данный показатель был ниже референсных значений ($p < 0,0001$).

Уровень 25(ОН) витамина D во всех исследуемых группах был определен как недостаточный, причем в группе НАЖБП (как в сочетании с ожирением так и без ожирения) данный показатель оказался ниже 20 нг/мл, что свидетельствует о переходе в состояние дефицита, которое не может не отразиться на обмене веществ.

Анализ адипокинового профиля у пациентов с НАЖБП выявил существенные нарушения регуляции ключевых медиаторов жировой ткани. Наиболее значимые изменения касались прогрессирующего повышения уровня адипсина, который нарастал параллельно с увеличением массы тела, что может указывать на взаимосвязь концентрации данного гормона в крови с объемом жировой ткани ($p < 0,001$). При этом концентрация PAI-1 и висфатина была достоверно выше у всех пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной

группой, что свидетельствует об их участии в патогенезе заболевания независимо от наличия ожирения. В то же время отсутствие значимых различий по уровню NGAL липокалина между группами указывает на его второстепенную роль в развитии НАЖБП.

В ходе исследования были установлены межсистемные взаимосвязи между параметрами нутритивного статуса и уровнем биохимических и гормональных показателей в группах сравнения. Была определена корреляция таких адипокинов, как висфатин, адипсин и PAI-1 с показателями антропометрии, биомпедансометрии, уровнем потребления холестерина, глюкозы, НОМА-IR и ГГТП. Обратная же корреляция наблюдалась с показателем состава тела – %АКМ, уровнем преальбумина и 25(ОН) витамином D.

При проведении линейного регрессионного анализа были определены показатели, ассоциированные с наличием фиброза при НАЖБП: окружность талии, доля активно-клеточной и жировой массы тела, уровень преальбумина, висфатина и гормона 25(ОН) витамина D.

Также были определены тесные клинико-функциональные, нутритивно-метаболические и гормональные взаимосвязи у больных НАЖБП с различным ИМТ, что позволяет разработать дополнительные маркеры диагностики нутритивно-метаболических нарушений. У больных НАЖБП без ожирения это сочетание – антропометрических показателей, уровня витамина D и уровня адипокинов, при наличии ожирения – %АКМ, стандартизированной по росту, уровень преальбумина и 25(ОН) витамина D.

Проведенное исследование позволило установить, что нутритивно-метаболические нарушения при НАЖБП характеризуются комплексом взаимосвязанных изменений: дисбалансом компонентного состава тела (снижение активно-клеточной массы при увеличении жирового компонента), снижением потребления белка на фоне повышенного потребления холестеринсодержащих продуктов, изменением пищевого поведения с преобладанием эмоциогенного типа, гиподинамией, гипопреальбуминемией, повышением уровня висфатина, адипсина и PAI-1, дефицитом 25(ОН) витамина D. Впервые был применен

комплексный подход к оценке нутритивного статуса, объединяющий антропометрические, биохимические, гормональные и инструментальные методики, что позволило выявить взаимосвязи между нутритивными нарушениями, адипокиновым профилем и наличием фиброза. Особую значимость имеет обнаружение выраженных нутритивно-метаболических отклонений даже у пациентов с НАЖБП без ожирения, что подчеркивает системный характер заболевания.

Полученные результаты создают основу для оптимизации диагностики нутритивно-метаболических нарушений и определения показателей ассоциированных с наличием фиброза при НАЖБП. Предлагаемый интегральный подход открывает новые возможности для персонализированного ведения таких пациентов в клинике внутренних болезней.

ВЫВОДЫ

1. Неалкогольная жировая болезнь печени характеризуется клинико-функциональными и нутритивно-метаболическими нарушениями, ассоциированными с показателями неинвазивной оценки фиброза; более выраженные изменения выявлены в группе пациентов с ожирением в виде преобладания эмоциогенного нарушения пищевого поведения (40,1 % по сравнению с 19,8 % в группе контроля, $p < 0,001$), включая сочетанные варианты (15,6 % против 7,0 %, $p < 0,001$), гиподинамии (у 72,1 % против 42,9 %, $p < 0,001$), недостаточного потребления белка относительно калорийности рациона (< 12 % от энергетической суточной потребности и 0,7 г/кг массы тела, $p < 0,01$), преобладания жировой компоненты (41 % против 32 %, $p < 0,001$) и низким показателем активно-клеточной массы (42 % против 49 %, $p < 0,001$), гипопреальбуминемией (18,1 мг/дл против 23,0 мг/дл, $p < 0,001$).

2. У больных неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с ожирением достоверно выше показатели неинвазивных индексов фиброза (FIB-4, BARD), а степень фиброза (F2-F4) по данным транзистентной эластометрии превышает таковую в группе неалкогольной жировой болезни печени без ожирения в 5,5 раза ($p < 0,001$).

3. При неалкогольной жировой болезни печени выявлены нарушения адипокинового статуса: повышением уровня адипсина (1 896,29 нг/мл в группе с ожирением по сравнению с 933,28 нг/мл в контроле, $p < 0,001$), висфатина (30,75 нг/мл против 14,48 нг/мл, $p < 0,001$) и PAI-1 (57,40 нг/мл против 41,65 нг/мл, $p < 0,001$), дефицит гормона 25(OH) витамина D (17,5 нг/мл против 23,0 нг/мл, $p < 0,001$), при этом максимальная концентрация адипсина отмечалась у пациентов с НАЖБП и ожирением, превышая контрольные значения на 103 % и показатели группы без ожирения на 41 % ($p < 0,001$).

4. Проведенный анализ методом логистической регрессии выявил дополнительные маркеры диагностики нутритивных нарушений: в группе больных неалкогольной жировой болезнью печени и ожирением – процент

активно-клеточной массы (%АКМ) (ОШ 0,416 [0,206–0,940], $p = 0,014$), стандартизированный по росту, уровень преальбумина (ОШ 0,273 [0,101–0,736], $p = 0,010$) и 25(ОН) витамина D (ОШ 0,272 [0,096–0,770], $p = 0,014$); в группе без ожирения – соотношение ОТ/ОБ (ОШ 9,232 [2,657–32,348], $p < 0,001$), уровень 25(ОН) витамина D (ОШ 0,647 [0,554–0,756], $p < 0,001$) и показатели висфатина ОШ 1,056 [1,030–1,083] $p < 0,0001$, адипсина ОШ 1,068 [1,030–1,083] $p < 0,001$, PAI-1 ОШ 1,031 [1,012–1,050] $p = 0,001$).

5. На основе межсистемного регрессионного анализа определены показатели, ассоциированные с наличием фиброза при неалкогольной жировой болезни печени, включающие окружность талии ($\beta = 0,420$, $p < 0,0001$), долю активно-клеточной ($\beta = -0,194$, $p < 0,0001$) и жировой массы ($\beta = 0,900$, $p < 0,0001$), уровень преальбумина ($\beta = -0,184$, $p < 0,0001$), а также концентрации висфатина ($\beta = 0,010$, $p = 0,004$) и 25(ОН) витамина D ($\beta = -0,058$, $p = 0,039$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки нутритивных нарушений у больных неалкогольной жировой болезнью печени рекомендуется проведение анализа композиционного состава тела методом биоимпедансометрии с определением доли активно-клеточной массы и жировой массы, нормированных по росту, и измерение объема талии.
2. Для оценки метаболического и гормонального статуса у больных неалкогольной жировой болезнью печени рекомендуется определение уровня преальбумина, глюкозы, ХС-ЛВП, висфатина, адипсина, PAI, 25(ОН) витамина D.
3. Больным неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с ожирением рекомендуется использовать сочетание неинвазивных методов оценки фиброза (FIB-4, BARD), включающих транзистентную эластометрию.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
АКМ	активно-клеточная масса
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АОС	антиоксидантная система
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БМТ	безжировая масса тела
БЖТ	белая жировая ткань
ВКЖ	внеклеточная жидкость
ГГТ	гамма-глутамилтранспептидаза
ГК	гиалуриновая кислота
ГЦК	гепатоцеллюлярная карцинома
ЖГ	жировой гепатоз
ДАД	диастолическое артериальное давление
ЖМНПР	жировая масса тела, нормированная по росту
ИМТ	индекс массы тела
НАСГ	неалкогольный стеатогепатит
НАЖБП	неалкогольная жировая болезнь печени
НИТ	неинвазивные тесты
МАЗБП	метаболическая дисфункцию-ассоциированная жировая болезнь печени
МАСЗП	метаболически ассоциированное стеатозное заболевание печени
ОБ	окружность бёдер
ОТ	окружность талии
ОТ/ОБ	индекс отношения окружности талии к окружности бёдер
ОХС	общий холестерин
ПНЖК	полиненасыщенные жирные кислоты
ПОЛ	перекисное окисление липидов

САД	систолическое артериальное давление
СММ	скелетно-мышечная масса
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ТМ	тощая масса
ТЭ	транзиентная эластометрия
ХС-ЛВП	липопротеины высокой плотности
ХС-ЛНП	липопротеины низкой плотности
ХС-ЛОНП	липопротеины очень низкой плотности
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭД	эндотелиальная дисфункция
b (beta)	коэффициенты регрессии
ELISA	иммуноферментный анализ (enzim-linked immunosorbentassay)
ESC	Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology)
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test (тест оценки опасного употребления алкоголя)
HOMA-IR	индекс инсулинорезистентности Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
Kv	коэффициент вариации
M	ошибка средней арифметической величины
M	средняя арифметическая величина
P	различный уровень значимости
R	коэффициент корреляции

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмедов, В. А. Генетические аспекты формирования неалкогольной жировой болезни печени / В. А. Ахмедов, Т. И. Меликов // Лечащий врач. – 2019. – № 8. – С. 28–31.
2. Биомолекулы абдоминального ожирения / Ю. И. Рагино, Е. В. Каштанова, Я. В. Полонская, Е. М. Стахнева. – Новосибирск : Наука, 2023. – 152 с.
3. Бослаф, С. Статистика для всех / С. Бослаф ; пер. с англ. П. А. Волкова, И. М. Флямер, М. В. Либерман, А. А. Галицына. – Москва : ДМК Пресс, 2015. – 586 с.
4. Вахрушев, Я. М. Клиническое и прогностическое значение метаболических нарушений при неалкогольной жировой болезни печени / Я. М. Вахрушев, Е. В. Сучкова, А. П. Лукашевич // Терапевтический архив. – 2020. – № 14. – С. 31–35.
5. Влияние неалкогольной жировой болезни печени на развитие сердечно-сосудистых заболеваний / Н. А. Стародубцева, Е. Ю. Есина, Ю. А. Котова, А. А. Пашкова // Лечащий врач. – 2025. – № 3 (28). – С. 40–43.
6. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени с сопутствующим астеническим синдромом / А. И. Павлов, А. Ф. Иволгин, С. В. Катенко [и др.] // Терапевтический архив. – 2021. – № 8-93. – С. 890–896.
7. Драпкина, О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультидисциплинарная патология / О. М. Драпкина, А. О. Буеверов. – Москва : Видокс, 2019. – 104 с.
8. Знахаренко, Е. А. Ассоциация фиброза с нутритивным статусом при неалкогольной жировой болезни печени / Е. А. Знахаренко, О. Н. Герасименко, В. Н. Максимов // Терапия. – 2024. – № 5. – С. 49–58.
9. Знахаренко, Е. А. Клинико-метаболические аспекты неалкогольной жировой болезни печени в зависимости от индекса массы тела / Е. А. Знахаренко, О. Н. Герасименко, А. М. Горбунова // Атеросклероз. – 2023. – Т. 19, № 2. –

С. 154–160.

10. Знахаренко, Е. А. Клинико-молекулярная характеристика и особенности нутритивного статуса при неалкогольной жировой болезни печени / Е. А. Знахаренко, О. Н. Герасименко, В. Н. Максимов // Терапия. – 2025. – № 5. – С. 26–35

11. Знахаренко, Е. А. Клинико-нутрицивные и метаболические расстройства в формировании неалкогольной жировой болезни печени / Е. А. Знахаренко, О. Н. Герасименко, В. Н. Максимов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024. – Т. 9. – С. 55–63.

12. Знахаренко, Е. А. Роль адипокинов в вопросах диагностики неалкогольной жировой болезни печени / Е. А. Знахаренко, О. Н. Герасименко, В. Н. Максимов // Сибирский медицинский вестник. – 2024. – Т. 7, № 3. – С. 58–64.

13. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена». – Москва : РКО, 2023. – 101 с.

14. Клинические рекомендации «Неалкогольная жировая болезнь печени». – Москва : РРО, 2024. – 151 с.

15. Клинические рекомендации «Ожирение» – Российская ассоциация эндокринологов, Общество бариатрических хирургов – Москва, 2024. – 71 с.

16. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, М. С. Жаркова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022 – Т. 32 – С. 104–140.

17. Консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее основными коморбидными состояниями / М. В. Маевская, Ю. В. Котовская, В. Т. Ивашкин [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 2. – С. 216–253.

18. Кравчук, Ю. А. Современные возможности диагностики и лечения

неалкогольной жировой болезни печени с позиции новых клинических рекомендаций / Ю. А. Кравчук // Российский медицинский журнал. – 2025. – № 3. – С. 29–34.

19. Кролевец, Т. С. Неалкогольная жировая болезнь печени: дайджест 2021 / Т. С. Кролевец, М. А. Ливзан // Доказательная гастроэнтерология. – 2021. – № 10. – С. 27–35.

20. Кролевец, Т. С. Роль модификации образа жизни в формировании и прогрессировании фиброза печени при НАЖБП / Т. С. Кролевец, А. В. Костоглот, М. А. Ливзан // РМЖ. – 2023. – № 5. – С. 27–31.

21. Лавренова, Е. А. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия / Е. А. Лавренова, О. М. Драпкина // Ожирение и метаболизм. – 2020. – № 1-17. – С. 48–55.

22. Лазебник, Л. Б. НАЖБП – ассоциированная коморбидность / Л. Б. Лазебник, С. В. Туркина // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т. 10. – С. 5–13.

23. Ливзан, М. А. Роль адипокинов в формировании метаболических нарушений в условиях метаболически-ассоциированной болезни печени (МАЖБП) / М. А. Ливзан, Т. С. Кролевец, М. И. Сыровенко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 10. – С. 168–174.

24. Маев, И. В. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени в России: метаанализ / И. В. Маев, Д. Н. Андреев, Ю. А. Кучерявый // Consilium Medicum. – 2023. – № 5-25. – С. 313–319.

25. Междисциплинарные клинические рекомендации «лечение ожирения и коморбидных заболеваний» / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, Г. А. Мельниченко [и др.] // Ожирение и метаболизм. – 2021. – № 1-18. – С. 5–99.

26. Неалкогольная жировая болезнь печени – болезнь цивилизации или синдром современности? / О. В. Цыганкова, А. Р. Бадин, А. А. Старичков, Н. Г. Ложкина // РМЖ. – 2018. – Т. 3. – С. 23–28.

27. Неалкогольная жировая болезнь печени и сахарный диабет 2-го типа: общие подходы к выбору терапии / Н. А. Петунина, М. Э. Тельнова,

Е. В. Гончарова [и др.] // Терапевтический архив. – 2022. – № 10-94. – С. 1155–1162.

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

29. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клинические рекомендации 2024 г. / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – URL: <https://rsls.ru/files/PR2024.pdf>. – Ссылка активна на 19.02.2025. – Текст : электронный.

30. Неустроев, Е. П. Методы статистического анализа в медицине и биологии. Примеры и задания / Е. П. Неустроев, В. Н. Неустроева. – Якутск : Издательский дом СВФУ, 2021. – 1 электрон. опт. диск.

31. Нутритивный статус в терапевтической клинике: вопросы диагностики и коррекции : учебное пособие / О. Н. Герасименко, А. Д. Куимов, А. Б. Кривошеев [и др.]. – Текст : электронный. – Новосибирск : ИПЦ НГМУ, 2022. – 85 с.

32. Нутрициология и клиническая диетология : национальное руководство / под ред. В. А. Тутельяна, Д. Б. Никитюка. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020.

33. Ожирение. Клинические рекомендации / И. И. Дедов, Н. Г. Мокрышева, Г. А. Мельниченко [и др.] // Consilium Medicum. – 2021. – № 23-4. – С. 311–325.

34. Оковитовый, В. В. Эпидемиология хронических заболеваний печени в РФ / В. В. Оковитовый // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 99, № 3. – С. 45–50.

35. Осипенко, М. Ф. Неалкогольная жировая болезнь печени: от терминологии к персонализированной терапии / М. Ф. Осипенко // Российский медицинский журнал. – 2023. – № 4. – С. 15–21.

36. Петров, Д. В. Диагностика, лечение и профилактика расстройств, вызванных употреблением алкоголя / Д. В. Петров. – Ярославль : Канцлер, 2003. – С. 90–92.

37. Погожева, А. В. Роль образовательных программ в области здорового

питания как основы профилактики неинфекционных заболеваний (обзор литературы) / А. В. Погожева, Е. А. Смирнова // Гигиена и санитария. – 2020. – № 12-99. – С. 1426–1430.

38. Приверженность модификации образа жизни при неалкогольной жировой болезни печени / К. А. Андреев, Ю. П. Скирденко, Н. А. Николаев [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2021. – № 20 (4). – С. 112–122.

39. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени среди населения трудоспособного возраста: ассоциации с социально-демографическими показателями и поведенческими факторами риска (данные ЭССЕ-РФ-2) / С. Е. Евстифеева, С. А. Шальнова, В. А. Куценко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – № 9-21. – С. 3356

40. Резолюция Форума экспертов «Новые терапевтические горизонты НАЖБП» / О. М. Драпкина, А. И. Мартынов, Г. П. Арутюнов [и др.]. // Терапевтический архив. – 2024. – № 2-96. – С. 186–193.

41. Саркопеническое ожирение: закономерности и парадоксы / О. М. Драпкина, А. В. Будневский, Е. С. Овсянников [и др.] // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24, № 1. – С. 73–78.

42. Саркопеническое ожирение: эпидемиология, патогенез и особенности диагностики / С. А. Бернс, А. Ф. Шептулина, Э. М. Мамутова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2023. – № 22(6). – С. 3576.

43. Сердечно-сосудистые заболевания и неалкогольная жировая болезнь печени: связь и патогенетические аспекты фармакотерапии / А. В. Нелидова, М. А. Ливзан, Н. А. Николаев [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – № 6-17. – С. 880–888.

44. Тонких, Ю. Л. Современные представления об ассоциации неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистой патологии / В. В. Цуканов, А. В. Васютин, Ю. Л. Тонких // Доктор.Ру. – 2024. – № 23. – С. 27–31.

45. Тутельян, В. А. Здоровое питание для общественного здоровья. Общественное здоровье / В. А. Тутельян // Общественное здоровье. – 2021. – № 1. – С. 56–64.

46. Цуканов, В. В. Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени / В. В. Цуканов, А. В. Васютин, Ю. Л. онких // Доктор.Ру. – 2021. – № 20 – С. 33–39.
47. Цуканов, В. В. Практические аспекты клинических проявлений, патогенеза и терапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени: мнение экспертов / В. В. Цуканов, М. Ф. Осипенко, М. А. Ливзан // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – № 33. – Т. 4. – С. 7–13.
48. Шептулина, А. Ф. Взаимосвязь саркопении и неалкогольной жировой болезни печени: патофизиологические и клинические аспекты // А. Ф. Шептулина, О. Н. Джеиоева, О. М. Драпкина // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24. – № 6. – С. 104–109.
49. Ядгаров, М. Я. Многофакторный анализ в клинической медицине / М. Я. Ядгаров, Л. Б. Берикашвили, К. К. Каданцева // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 5. – С. 64–70.
50. A MET variant causes metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease by disrupting fat metabolism / F. Pinto e Vairo, J. J. Larson, P. B. Agostini [et al.] // Hepatology. – 2025. – Vol. 81. – № 3. – P. 492–542.
51. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature / M. Rinella, J.V. Lazarus, V. Ratziu [et al.] // Ann Hepatol. – 2023 – Vol. 24. – P. 101133.
52. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease / M. Rinella, N. Sanyal, E. M. Brunt [et al.] // Hepatology. – 2023. – Vol. 17. – P. 10–97.
53. Abdelhameed, F. Non-invasive Scores and Serum Biomarkers for Fatty Liver in the Era of Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A Comprehensive Review From NAFLD to MAFLD and MASLD / F. Abdelhameed, C. Kite, L. Lagojda // Curr Obes Rep. – 2024. – Vol. 13. – P. 510–531.
54. Accuracy of the Enhanced Liver Fibrosis Test vs FibroTest, elastography, and indirect markers in detection of advanced fibrosis in patients with alcoholic liver

disease / M. Thiele, B. Madsen, J. Hansen [et al.] // *Gastroenterology*. – 2018. – Vol. 154. – P. 1369–1379.

55. Adams, L. A. Assessment of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in primary care: a consensus statement summary / L. A. Adams, W. W. Kemp, L. R. Muller // *Med J Aust*. – 2025. – Vol. 223. – P. 268–276.

56. Adams, L. A. Nonalcoholic fatty liver disease burden: Australia, 2019–2030 / L. A. Adams, S. K. Roberts, S. I. Strasser // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2020. – Vol. 35 (9). – P. 1628–1635.

57. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase / T. Yamauchi, J. Kamon, H. Waki [et al.] // *Nat Med*. – 2024. – Vol. 8. – P. 1288–1295.

58. Adipose depots differ in cellularity, adipokines produced, gene expression, and cell systems / M. V. Dodson, A. Vierck, G. J. Hausman [et al.] // *Adipocyte*. – 2014. – № 3. – P. 236–241.

59. Age as a confounding factor for the accurate non-invasive diagnosis of advanced NAFLD fibrosis / S. McPherson, T. Hardy, J. F. Dufour [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2017. – Vol. 112. – P. 740.

60. Albhaisi, S. Non-alcoholic fatty liver disease in lean individuals / S. Albhaisi, A. Chowdhury, A. Sanyal // *J. JHEP Rep. Innov. Hepatol*. – 2019. – Vol. 1. – P. 329–341.

61. Anstee, Q. M. Impact of non-invasive biomarkers on hepatology practice: past, present and future / Q. M. Anstee, L. Castera, R. Loomba // *J Hepatol*. – 2022. – Vol. 76. – P. 1362–1378.

62. Arndtz, K. The pathogenesis of autoimmune liver disease / K. Arndtz, G. M. Hirschfield // *Dig. Dis*. – 2018 – Vol. 34. – P. 327–333.

63. Asgharpour, A. Basic science to clinical trials in nonalcoholic fatty liver disease and alcohol-related liver disease: collaboration with industry / A. Asgharpour, A. Dinani, S. L. Friedman // *Transl. Gastroenterol. Hepatol*. – 2021 – Vol. 6. – P. 746–759.

64. Association between abdominal obesity and liver steatosis and fibrosis

among patients with chronic hepatitis B measured by Fibroscan / J. Sun, Y. Li, X. Sun [et al.] // *Exp Ther Med.* – 2019. – Vol. 18. – P. 1891–1898.

65. Association between plasma levels of PAI-1, tPA/PAI-1 molar ratio, and mild cognitive impairment in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus / J. Wang, Y. Yuan, R. Cai [et al.] // *Metabolism.* – 2018. – Vol. 63. – P. 835–45.

66. Association between plasminogen activator inhibitor-1 and severity of liver injury and cardiovascular risk in children with non-alcoholic fatty liver disease / R. Jin, A. Krasinskas, N. A. Le [et al.] // *Gastroenterology.* – 2018. – Vol. 13. – P. 9–23.

67. Association between serum visfatin levels and atherosclerotic plaque in patients with type 2 diabetes / L. Zheng, X. Xu, R. H. Wan [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2019. – Vol. 11. – P. 60.

68. Bassal, T. Nonalcoholic fatty liver disease—a concise review of noninvasive tests and biomarkers / T. Bassal, M. Basheer, M. Boulos // *Metabolites.* – 2022. – Vol. 12 – P. 1073–1185.

69. Bilson, J. Non-alcoholic fatty liver disease: a multi-system disease influenced by ageing and sex, and affected by adipose tissue and intestinal function / J. Bilson, J. K. Sethi, C. D. Byrne // *Proceedings of the Nutrition Society.* – 2022. – Vol. 81. – № 2. – P. 146 161.

70. Binge-eating disorder is associated with an unfavorable body mass composition in patients with non-alcoholic fatty liver disease / R. Forlano [at al.] // *Int J Eat Disord.* – 2021. – Vol. 54. – № 11. – P. 2025–2030.

71. Boushey, C. Dietary Patterns and Growth, Size, Body Composition, and/or Risk of Overweight or Obesity: A Systematic Review / C. Boushey // *Alexandria (VA): USDA Nutrition Evidence Systematic Review.* – 2020. – Vol. 23. – P. 234–267.

72. Boutari, C. Adiponectin and leptin in the diagnosis and therapy of NAFLD / C. Boutari, C. S. Mantzoros // *Metabolism.* – 2020. – Vol. 103. – P. 234–264.

73. Breaking new ground: MASLD vs. AFLD—which holds the key for risk stratification? / M. Ramírez-Mejía, C. Jiménez-Gutiérrez, M. Eslam, J. George // *Hepatol Int.* – 2024. – Vol. 18 (1) – P. 168–78.

74. Canivet, C. M. No association between binge eating disorder and severity

of non-alcoholic fatty liver disease in severely obese patients / C. M. Canivet // JGH Open. – 2020. – Vol. 4. – P. 525–31.

75. Carter, J. K. Hepatic stellate cell-immune interactions in NASH / J. K. Carter, S. L. Friedman // Front. Endocrinol. – 2022. – Vol. 13. – P. 8679–8697.

76. Castera, L. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease / L. Castera, M. Friedrich-Rust, R. Loomba // Gastroenterology. – 2019. – Vol. 156. – № 5. – P. 1264–1281.

77. Chakravarthy, M. V. The metabolic basis of nonalcoholic fatty liver disease / M. V. Chakravarthy, B. A. Neuschwander-Tetri // Disease-a-Month. – 2020. – Vol. 66. – № 4. – Article 100866.

78. Chang, M. L. Plasminogen activator inhibitor-1 is independently associated with non-alcoholic fatty liver disease whereas leptin and adiponectin vary between genders / M. L. Chang, C. M. Hsu, J. H. Tseng // J Gastroenterol Hepatol. – 2015. – Vol. 30. – P. 329–336.

79. Chen, L. W. A community-based study on the application of fatty liver index in screening subjects with nonalcoholic fatty liver disease / L. W. Chen, P. R. Huang, C. H. Chien // J Formos Med Assoc. – 2020. – Vol. 119. – № 1. – P. 173–81.

80. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis / S. Polyzos, K. N. Aronis, J. Kountouras [et al.] // Diabetologia. – 2023. – Vol. 59. – P. 30–43.

81. Clinical assessment and management of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease / A. Campos-Murguía, A. Ruiz-Margáin, J. A. González-Regueiro, R. U. Macías-Rodríguez // World J Gastroenterol. – 2020. – Vol. 26. – № 39. – P. 5919–5946.

82. Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease / F. Kanwal, J. H. Shubrook, L. A. Adams [et al.] // Gastroenterology. – 2021. – Vol. 161. – P. 1657–1669.

83. Clinical Burden of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) in the United States / Z. M. Younossi, J. M. Paik, L. Henry [et al.] // Journal of Clinical and Experimental Hepatology. – 2023. – Vol. 13, № 3. – P. 454–467.

84. Clinical profiles and mortality rates are similar for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease / Z. Younossi J. M. Paik, M. Stepanova [et al.] // *J Hepatol.* – 2024. – Vol. 45. – P. 234–246.
85. Cohen, D. E. Lipoprotein metabolism, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease / D. E. Cohen, E. A. Fisher // *Semin Liver Dis.* – 2013. – Vol. 33. – P. 380–388.
86. Cotter, T. G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease / T. G. Cotter, M. Rinella // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 158. – P. 1851–1864.
87. Day, J. Derivation and performance of standardized Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test thresholds for the detection and prognosis of liver fibrosis / J. Day, P. Patel // *J Appl Lab Med.* – 2019 – Vol. 3. – P. 815–826.
88. Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease / S. Harrison, D. Oliver, H. L. Arnold [et al.] // *Gut.* – 2008. – Vol. 57. – P. 1441–1447.
89. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases / J. Marrero, L. M. Kulik, C. B. Sirlin [et al.] // *Hepatology.* – 2018. – Vol. 68. – P. 723–750.
90. Diagnostic modalities for nonalcoholic fatty liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, and associated fibrosis / Z. Younossi, R. Loomba, Q. M. Anstee [et al.] // *Hepatology.* – 2018. – Vol. 68. – P. 349–360.
91. Diagnostic performance of the GGT/HDL-C ratio for NAFLD in adults with obesity undergoing bariatric surgery / Diabetes Research and Clinical Practice. – 2024. – Vol. 211. – P. 11120–11189.
92. Dietary Fat, but Not Protein or Carbohydrate, Regulates Energy Intake and Causes Adiposity in Mice / S. Hu, L. Wang, D. Yang [et al.] // *Cell Metab.* – 2018. – Vol. 28. – P. 415–431.
93. Economic evaluation of a community-based diagnostic pathway to stratify adults for non-alcoholic fatty liver disease: a Markov model informed by a feasibility

study / L. Tanajewski, R. Harris, D. J. Harman [et al.] // *BMJ Open*. – 2017. – Vol. 7. – P. 15659.

94. Efficacy of Combination Therapy with GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: A Randomized Controlled Trial / J. Y. Wu, W. H. Hsu, C. C. Kuo [et al.] // *Gastroenterology*. – 2025. – Vol. 168, № 3. – P. 512–525.

95. Elevated plasma adiponectin concentrations in patients with liver cirrhosis correlate with plasma insulin levels / N. Sohara, H. Takagi, S. Kakizaki [et al.] // *Liver Intr.* – 2025. – Vol. 25. – P. 28–32.

96. Embedding assessment of liver fibrosis into routine diabetic review in primary care / D. Mansour, A. Grapes, M. Herscovitz [et al.] // *JHEP reports: innovation in hepatology*. – 2021. – Vol. 3. – P. 100293–100293.

97. Eng, J. Diet-Induced Models of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Food for Thought on Sugar, Fat, and Cholesterol / J. Eng, J. Estall // *Cells*. – 2021. – Vol. 10 – P. 1805–1903.

98. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades / Y. Younossi, M. Stepanova, Z. Younossi [et al.] // *Gut*. – 2020. – Vol. 69. – P. 564–568.

99. Eren, E. Accuracy of Fibrosis-4 index and nonalcoholic fatty liver disease fibrosis scores in metabolic (dysfunction) associated fatty liver disease according to body mass index: failure in the prediction of advanced fibrosis in lean and morbidly obese individuals / F. Eren, E. Kaya, Y. Yilmaz // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2022 – Vol. 34. – № 1. – P. 98–103.

100. Estimation of visceral fat is useful for the diagnosis of significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / M. Hernández-Conde, E. Llop, C. F. Carrillo [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2020. – Vol. 26. – P. 6658–6666.

101. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) // *Journal of Hepatology*. – 2024. – Vol. 81. – № 3. – P. 492–542.

102. European Association for the Study of the Liver (EASL); European

Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) // J Hepatol. – 2024. – Vol. 81. – № 3. – P. 492–542.

103. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update / J Hepatol. – 2021. – Vol. 75. – P. 659–689.

104. Feng, G. Association between ratio of γ -glutamyl transpeptidase to high-density lipoprotein cholesterol and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: a cross-sectional study / G. Feng, L. Feng Y. Zhao // Ann Transl Med. – 2020. – Vol. 8. – № 10. – P. 634–643.

105. Fibroinflammatory liver injuries as preneoplastic condition in cholangiopathies / S. Cannito, C. Milani, A. Cappon [at al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2018. – Vol. 19. – P. 3875–3886.

106. Francisco, V. Adipokines in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Are We on the Road toward New Biomarkers and Therapeutic Targets? / V. Francisco, M. J. T. Real. // Biology. – 2022. – Vol. 11. – P. 1237.

107. Francisco, V. Overview of Cellular and Soluble Mediators in Systemic Inflammation Associated with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / V. Francisco, P. Marques, L. Martínez-Arenas [et al.] // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24(3). – P. 2313.

108. Francisco, V. A new immunometabolic perspective of intervertebral disc degeneration / V. Francisco, J. Pino // J. Metabolism. – 2022. – Vol. 18. – P. 47–60.

109. Friedman, S. Hepatic fibrosis 2022: unmet needs and a blueprint for the future / S. Friedman, M. Pinzani // Hepatology. – 2022. – Vol. 75. – № 2. – P. 473–488.

110. Friedman, S. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies / S. Friedman, B. Neuschwander-Tetri, M. Rinella // Nat Med. – 2018. – Vol. 24. – № 7. – P. 908–922.

111. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease / M. Teng, C. H. Ng, D. Q. Huang [at al.] // Clin Mol Hepatol. – 2023. – Vol. 29. – P. 32.

112. Global multi-stakeholder endorsement of the MAFLD definition /

N. Méndez-Sánchez, E. Bugianesi, R. G. Gish [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2022. – Vol. 7. – № 5. – P. 388–390.

113. Global NAFLD Prevalence Study Group. Global Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Updated Meta-Analysis // *Journal of Hepatology.* – 2025. – Vol. 82. – P. 841–850.

114. Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis / M. Le, Y. H. Yeo, X. Li [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2022. – Vol. 20. – P. 2809–2817.

115. Global Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Updated Review Meta-Analysis comprising a Population of 78 million from 38 Countries / E. Amini-Salehi, N. Letafatkar, N. Norouzi [et al.] // *Arch Med Res.* – 2024 – Vol. 55(6) – P. 1030–139.

116. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis / Z. Younossi, F. Tacke, M. Arrese [et al.] // *Hepatology.* – 2019. – Vol. 69. – P. 2672–2682.

117. Golabi, P. Nonalcoholic fatty liver disease: disease burden and disease awareness / P. Golabi, V. Isakov, Z. M. Younossi // *Clin. Liver Dis.* – 2023. – Vol. 27. – P. 173–186.

118. Gu, Y. Inverse Association of Serum Adipsin with the Remission of Nonalcoholic Fatty-Liver Disease: A 3-Year Community-Based Cohort Study / Y. Gu, J. Luo, Q. Chen // *Ann Nutr Metab.* – 2022. – Vol. 78. – № 1. – P. 21–32.

119. Hepatic steatosis index: a simple screening tool reflecting nonalcoholic fatty liver disease / J. Lee, D. Kim, H. J. Kim [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2010. – Vol. 42 – P. 503–514.

120. Higashi, T. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis / T. Higashi, S. Friedman, Y. Hoshida // *Adv. Drug Deliv.* – 2017. – Vol. 121. – P. 27–42.

121. Hognogi, L. The cardiovascular impact of visfatin–An inflammation predictor biomarker in metabolic syndrome / L. Hognogi, L. Simiti // *Clujul Med.* – 2016. – Vol. 89. – P. 322–326.

122. Huang, D. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends,

predictions, risk factors and prevention / D. Huang, H. El-Serag, R. Loomba // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – Vol. 18. – № 4. – P. 223–238.

123. Huisman, T. Experimental and investigational targeted therapies for the management of fibrosis in NASH: an update / T. Huisman, D. Dieterich, S. Friedman // *Journal of Experimental Pharmacology.* – 2021. – Vol. 13. – P. 329–338.

124. Immune mechanisms linking metabolic injury to inflammation and fibrosis in fatty liver disease - novel insights into cellular communication circuits / M. Peiseler, R. Schwabe, J. Hampe [et al.] // *J. Hepatol.* – 2022. – Vol. 77. – P. 1136–1160.

125. Inflammatory processes involved in NASH-related hepatocellular carcinoma / S. Cannito, U. Dianzani, M. Parola [et al.] // *Biosci.* – 2023. – Vol. 43. – P. 1212–1256.

126. Interacting hepatic PAI-1/tPA gene regulatory pathways influence impaired fibrinolysis severity in obesity / Z. Zheng, K. Nakamura, S. Gershbaum [et al.] // *J Clin Invest.* – 2020. – Vol. 130. – P. 4348–4359.

127. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity / C. L. Craig, A. L. Marshall, M. Sjöström [et al.] // *Medicine & Science in Sports & Exercise.* – 2003. – Vol. 35. – P. 1381–1395.

128. Ismaiel, A. Serum visfatin levels in nonalcoholic fatty liver disease and liver fibrosis: Systematic review and meta-analysis / A. Ismaiel, D. Leucuta, S. Popa // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10. – P. 3029.

129. Jaruvongvanich, V. The Utility of NAFLD Fibrosis Score for Prediction of Mortality Among Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Study / V. Jaruvongvanich, K. Wijarnpreecha, P. Ungprasert // *Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 152. – P. 1081.

130. Kim, D. Non-obese fatty liver disease / D. Kim, W. Kim // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 15. – P. 474–485.

131. Kukla, M. Liver visfatin expression in morbidly obese patients with nonalcoholic fatty liver disease undergoing bariatric surgery / M. Kukla, M. Ciupińska-Kajor, M. Kajor // *Polish J. Pathol.* – 2010. – Vol. 61. – P. 147–153.

132. Kupffer cell-like syncytia replenish resident macrophage function in the

fibrotic liver. *Science* / M. Peiseler, B. A. David, J. Zindel [et al.] // *Science*. – 2023. – Vol. 381. – P. 6662.

133. Laboratory parameter-based machine learning model for excluding non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the general population / T. Yip, A. J. Ma, V. W. Wong [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2017. – Vol. 46. – P. 447–456.

134. Li, B. The microbiome and autoimmunity: a paradigm from the gut-liver axis / B. Li, C. Selmi, R. Tang // *Cell Mol Immunol*. – 2018. – Vol. 15. – P. 595–609.

135. LIDO Study Group. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease / L. Fedchuk, F. Nascimbeni, R. Pais [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2014. – Vol. 40. – № 10. – P. 1209–1222.

136. Lipocalin-2 activates hepatic stellate cells and promotes nonalcoholic steatohepatitis in high-fat diet-fed Ob/Ob mice / K. Kim, J. Lee, H. J. Shin [et al.] // *Hepatology*. – 2023. – Vol. 77. – P. 888–901.

137. Lipoprotein Combine Index as a Better Marker for NAFLD Identification Than Traditional Lipid Parameters / J. Qiu, X. Huang, M. Kuang [et al.] // *Diabetes Metab Syndr Obes*. – 2024. – Vol. 17. – P. 2583–2595.

138. Liver biopsy-based validation, confirmation and comparison of the diagnostic performance of established and novel non-invasive steatotic liver disease indexes: Results from a large multi-center study / M. Kouvari, L. Valenzuela-Vallejo, V. Guatibonza-Garcia [et al.] // *Metabolism*. – 2023. – Vol. 147. – P. 55666.

139. Liver fibrosis assessment: MR and US elastography / A. Ozturk, M. C. Olson, A. E. Samir [et al.] // *Abdominal radiology (New York)*. – 2022. – Vol. 47. – P. 3037–3050.

140. Long, M. AGA Clinical Practice Update: Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Lean Individuals: Expert Review / M. Long, M. Nouredin, J. Lim // *Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 163. – P. 764–774.

141. Loomba, R. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis / R. Loomba // *Gut*. – 2020. – Vol. 69. – P. 1343–1352.

142. Loomba, R. Non-invasive diagnosis and monitoring of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis / R. Loomba, M. A. Tincopa // *Lancet*

Gastroenterol Hepatol. – 2023. – Vol. 8(7). – P. 660–670.

143. Loomba, R. Implications of the new nomenclature of steatotic liver disease and definition of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease / R. Loomba, V. Wong // Aliment Pharmacol Ther. – 2024. – Vol. 59. – № 2. – P.150–156.

144. Machado, M. Nonalcoholic fatty liver disease in lean subjects: Is it all metabolic-associated fatty liver disease? / M. Machado // Hepatoma Res. – 2020. – Vol. 6. – P. 84–99.

145. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease / M. Eslam, A. J. Sanyal, J. George [et al.] // Gastroenterology. – 2020 – Vol. 158. – P. 1999–2014.

146. Magnetic resonance vs transient elastography analysis of patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and pooled analysis of individual participants / C. Hsu, C. Caussy, K. Imajo [et al.] // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2019. – Vol. 17. – P. 630–637.

147. Maurizio, P. Liver fibrosis in NAFLD/NASH: from pathophysiology towards diagnostic and therapeutic strategies / P. Maurizio, P. Massimo // Molecular Aspects of Medicine. – 2024. – Vol. 95. – P. 191–213.

148. McPherson, S. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / S. McPherson, S. Stewart, E. Henderson // Gut. – 2020. – Vol. 59. – P. 1265.

149. Metabolically healthy versus unhealthy obese phenotypes in relation to hypertension incidence; a prospective cohort study / B. Hamzeh, Y. Pashar, S. Moradi [et al.] // BMC Cardiovasc Disord. – 2022. – Vol. 106. – P. 456–462.

150. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030 / C. Estes, Q. M. Anstee, M. T. Arias-Loste [et al.] // Journal of Hepatology. – 2018. – Vol. 69. – № 4. – P. 896–904.

151. Negro, F. Natural history of NASH and HCC / F. Negro // Liver Int. – 2020. – Vol. 40. – P. 72–76.

152. New sequential combinations of non-invasive fibrosis tests provide an

accurate diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD / J. Boursier, M. Guillaume, V. Leroy [et al.] // *Journal of Hepatology*. – 2019. – Vol. 71. – № 2. – P. 389–396.

153. No association between binge eating disorder and severity of non-alcoholic fatty liver disease in severely obese patients / C. Canivet, P. Perney, F. Cherick [et al.] // *JGH Open*. – 2020. – Vol. 4. – № 3. – P. 525–531.

154. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity / C. Matteoni, Z. M. Younossi, T. Gramlich, [et al.] // *Gastroenterology*. – 1999. – Vol. 116. – P. 1413–1419.

155. Nonalcoholic steatohepatitis-related hepatocellular carcinoma: pathogenesis and treatment / J. Llovet, C. E. Willoughby, A. G. Singal [et al.] // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2023. – Vol. 20. – P. 487–503.

156. Non-invasive fibrosis scoring systems can predict future metabolic complications and overall mortality in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / K. Önnérhag, H. Hartman, P. M. Nilsson [et al.] // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 2019. – Vol. 54. – P. 328–334.

157. Non-invasive Scores and Serum Biomarkers for Fatty Liver in the Era of Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease (MASLD): A Comprehensive Review From NAFLD to MAFLD and MASLD / F. Abdelhameed, C. Kite, L. Lagojda [et al.] // *Curr Obes Rep*. – 2024 – Vol. 13 (3). – P. 510–531.

158. Noninvasive tests of non-alcoholic fatty liver disease / G. Li, X. Zhang, H. Lin [et al.] // *Chin Med J*. – 2022. – Vol. 135. – P. 532–546.

159. Nonoverweight nonalcoholic fatty liver disease and incident cardiovascular disease: A post hoc analysis of a cohort study / H. Yoshitaka, M. Hamaguchi, T. Kojima [et al.] // *Fukui M. Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96. – P. 6712.

160. Obese diet-induced mouse models of nonalcoholic steatohepatitis-tracking disease by liver biopsy / M. Kristiansen, S. S. Veidal, K. Tobias [et al.] // *World J Hepatol*. – 2016. – Vol. 14. – P. 134–145.

161. Obesity, fat mass and immune system: Role for leptin / V. Francisco, J. Pino, V. Campos-Cabaleiro [et al.] // *Ann Transl Med*. – 2018. – Vol. 9. – P. 640–645.

162. Parola, M. Liver fibrosis in NAFLD/NASH: from pathophysiology towards diagnostic and therapeutic strategies / M. Parola // *Mol Aspects Med*. – 2024. – Vol. 95. –

P. 101231.

163. Parola, M. Organ Fibrosis: Emerging diagnostic and therapeutic strategies / M. Parola, M. Pinzani // *Mol Aspects Med.* – 2024. – Vol. 96. – P. 101259.

164. Parola, M. Liver fibrosis: Pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues / M. Parola, M. Pinzani // *Mol Aspects Med.* – 2019. – Vol. 65. – P. 37–55.

165. Parola, M. Liver fibrosis: pathophysiology, pathogenetic targets and clinical issues / M. Parola, M. Pinzani // *Mol Aspects Med.* – 2019. – Vol. 65. – P. 37–55.

166. Patients With Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease Are Metabolically Abnormal and Have a Higher Risk for Mortality / P. Golabi, J. Paik, N. Fukui [et al.] // *Clin Diabetes.* – 2019. – Vol. 37. – P. 65–72.

167. Performance of non-invasive fibrosis scores in non-alcoholic fatty liver disease with and without morbid obesity / A. Drolz, S. Wolter, M. H. Wehmeyer [et al.] // *International journal of obesity.* – 2021. – Vol. 45. – № 10. – P. 2197–2204.

168. Performance of simple fibrosis scores in nonobese patients with nonalcoholic fatty liver disease / C. Fu, J. W. Wai, N. R. Mustapha [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 18. – P. 2843–2845.

169. Polyzos, S. Fatty liver in lipodystrophy: A review with a focus on therapeutic perspectives of adiponectin and/or leptin replacement / S. Polyzos, N. Perakakis, C. Mantzoros // *Metabolism.* – 2019. – Vol. 96. – P. 66–82.

170. Powell, E. Non-alcoholic fatty liver disease / E. Powell, V. Wong, M. Rinella // *Lancet.* – 2021. – Vol. 397. – P. 2212–2224.

171. Prediction of nonalcoholic fatty liver disease using noninvasive and non-imaging procedures in Japanese health checkup examinees / K. Murayama, M. Okada, K. Tanaka [et al.] // *Diagnostics.* – 2021. – Vol. 11. – P. 132.

172. Preparing for the NASH epidemic: a call to action / F. Kanwal, J. H. Shubrook, Z. Younossi [et al.] // *Gastroenterology.* – 2021. – Vol. 161. – P. 1030–1042.

173. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis / W. Dai, A. Liu, S. Wen [et al.] // *Medicine.* – 2017. – Vol. 96 – P. 8179–8185.

174. Prevalence, characteristics and mortality outcomes of obese, nonobese and lean NAFLD in the United States, 1999–2016 / B. Zou, Y. H. Yeo, V. H. Nguyen [et al.] // *J Intern Med.* – 2020. – Vol. 288. – P. 139–151.

175. Prognostic significance of tPA/PAI-1 complex in patients with heart failure and preserved ejection fraction / M. Winter, M. Kleber, L. Koller [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2017. – Vol. 117. – P. 471–478.

176. Pro-Inflammatory Adipokine and Cytokine Profiles in the Saliva of Obese Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)-A Pilot Study / B. Zyśk, X. Pan, J. Luo [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24. – № 3. – P. 2891.

177. Rajesh, Y. Association of Adipose Tissue and Adipokines with Development of Obesity-Induced Liver Cancer / Y. Rajesh, D. Sarkar // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22. – P. 2163.

178. Ranasinghe, R. N. Prealbumin: The clinical utility and analytical methodologies / R. N. Ranasinghe, M. Vincent // *Ann Clin Biochem.* – 2022. – Vol. 59. – P. 7–14.

179. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease / M. Papatheodoridi, J. Baptiste Hiriart, M. Lupsor-Platon [et al.] // *Journal of Hepatology.* – 2021. – Vol. 74. – P. 1109–1116.

180. Relevance of control diet choice in metabolic studies: Impact in glucose homeostasis and vascular function / R. Gonzalez-Blazquez, M. Alcalá, M. Fernández-Alfonso [et al.] // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10. – P. 2902–2911.

181. Researchers call for more flexible editorial conduct rather than abruptly adopting only the new MASLD nomenclature / A. Lonardo, F. Bril, S. H. Caldwell [et al.] // *J Hepatol.* – 2024. – Vol. 54. – P. 345–365.

182. Risk factors and prediction models for nonalcoholic fatty liver disease based on random forest / Q. Li, X. Zhang, C. Zhang [et al.] // *Comput Math Methods Med.* – 2022. – Vol. 8. – P. 936–959.

183. Risk Factors Associated With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Indians: A Case-Control Study / S. Singh, A. Singh, D. Misra [et al.] // *J Clin Exp Hepatol.* – 2015. – Vol. 5. – P. 295–302.

184. Rockey, D. Fibrosis regression after eradication of hepatitis C virus: from bench to bedside / D. Rockey, S. Friedman // *Gastroenterology*. – 2021. – Vol. 160. – P. 1502–1520.
185. Roh, Y. Role of FIB-4 for reassessment of hepatic fibrosis burden in referral center / Y. Roh, B. Kang, D. Jun // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11. – P. 13616.
186. Role of leptin in non-alcoholic fatty liver disease / C. Jiménez-Cortegana, A. García-Galey, M. Tami [et al.] // *Biomedicines*. – 2021. – Vol. 9. – P. 762–778.
187. Role of noninvasive tests in clinical gastroenterology practices to identify patients with nonalcoholic steatohepatitis at high risk of adverse outcomes: expert panel recommendations / Z. Younossi, M. Noureddin, D. Bernstein [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2021. – Vol. 116. – P. 254–262.
188. Satapathy, S. Epidemiology and Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease / S. Satapathy, A. Sanyal // *Semin Liver Dis*. – 2015. – Vol. 35. – P. 221–235.
189. Schwabe, R. Mechanisms of fibrosis development in nonalcoholic steatohepatitis / R. Schwabe, I. Tabas, U. Pajvani // *Hepatology*. – 2020. – Vol. 158. – P. 1913–28.
190. Screening for nonalcoholic fatty liver disease in persons with type 2 diabetes in the United States is cost-effective: a comprehensive cost-utility analysis / M. Noureddin, C. Jones, N. Alkhouri [et al.] // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 159. – P. 1985–1987.
191. Seaw, K. Relationship between Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Visceral Fat Measured by Imaging-Based Body Composition Analysis: A Systematic Review / K. Seaw, C. Henry, X. Bi // *Livers*. – 2023. – Vol. 3. – P. 463–493.
192. Segura-Azuara, N. MAFLD/NAFLD Biopsy-Free Scoring Systems for Hepatic Steatosis, NASH, and Fibrosis Diagnosis / N. Segura-Azuara, C. Varela-Chinchilla, P. Trinidad-Calderón // *Frontiers in medicine*. – 2022. – Vol. 8. – P. 774079–774079.
193. Sex, Age, and BMI modulate the association of physical examinations and blood biochemistry parameters and NAFLD: a retrospective study on 1994 cases

observed at Shuguang hospital, China / Z. Tang, M. Pham, Y. Hao [et al.] // *Biomed Res Int.* – 2019. – Vol. 20. – P. 1246–1253.

194. Sookoian, S. Systematic review with meta-analysis: the significance of histological disease severity in lean patients with nonalcoholic fatty liver disease / S. Sookoian, C. Pirola // *Alimentary Pharmacology Therapeutics.* – 2017. – Vol. 47. – P. 16–25.

195. Stern, C. Non-invasive diagnosis of hepatic steatosis / C. Stern, L. Castera // *Hep Intl.* – 2017. – Vol. 11. – P. 70–78.

196. Tacke, F. An integrated view of anti-inflammatory and antifibrotic targets for the treatment of NASH / F. Tacke // *J Hepatol.* – 2023. – Vol. 79. – P. 552–566.

197. Tacke, F. Metabolic reprogramming in liver fibrosis / F. Tacke, P. Horn // *Cell Metab.* – 2024. – Vol. 36 (7). – P. 1439–1455.

198. Tacke, F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases / F. Tacke // *J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 66. – P. 1300–1312.

199. Taniguchi, H. Dietary characteristics associated with the risk of non-alcoholic fatty liver disease and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in non-obese Japanese participants: A cross-sectional study / H. Taniguchi, M. Ueda, F. Sano // *JGH Open.* – 2024. – Vol. 8. – P. 13082.

200. Teng, M. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease / M. Teng // *Clin Mol Hepatol.* – 2023. – Vol. 29. – P. 32.

201. Diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals: Expert review – AGA Clinical Practice Update / M. T. Long, M. Nouredin, J. K. Lim [et al.] // *Gastroenterology.* – 2022. – Vol. 163, № 3. – P. 764–774.

202. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine [et al.] // *Hepatology.* – 2018. – Vol. 67. – P. 328–357.

203. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis / T. Poynard, V. Ratziu, S. Naveau [et al.] // *Comp Hepatol.* – 2005. – Vol. 4. – P. 10.

204. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of

restrained, emotional, and external eating behavior / T. van Strien, J. E. R. Frijters, G. P. A. Bergers, P. B. Defares // *Int. J. Eating Disord.* – 1986. – Vol. 5. – P. 295–315.

205. 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 Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 6. – № 1. – P. 33–54.

206. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / Z. M. Younossi, P. Golabi, L. de Avila // *J Hepatol.* – 2019. – Vol. 71. – P. 793–801.

207. The impact of fatigue on mortality of patients with non-alcoholic fatty liver disease: Data from National Health and nutrition examination survey 2005–2010 and 2017–2018 / Z. Younossi, J. M. Paik, P. Golabi [et al.] // *Liver Int.* – 2022. – Vol. 42. – P. 2646–2661.

208. The novel cut of points for the FIB4 index categorized by age increase the diagnostic accuracy in NAFLD: a multi-center study / H. Ishiba, Y. Sumida, S. Tanaka [et al.] // *J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 53. – P. 1216–1224.

209. The Other Side of Malnutrition in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Non-Alcoholic Fatty Liver Disease / G. Gibiino, A. Sartini, S. Gitto [et al.] // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13. – № 8. – P. 2772–2798.

210. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis / K. Riazi, H. Azhari, J. H. Charette [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2022 – Vol. 45. – P. 245–257.

211. The role of noninvasive biomarkers in diagnosis and risk stratification in nonalcoholic fatty liver disease / J. Hernandez Roman, M. S. Siddiqui, A. Sanyal [et al.] // *Endocrinol Diabetes Metab.* – 2020. – Vol. 3. – P. 432–456.

212. Theodorakis, N. From Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome to Cardiovascular-Renal-Hepatic-Metabolic Syndrome: Proposing an Expanded Framework / N. Theodorakis, M. Nikolaou // *Biomolecules.* – 2025. – Vol. 15, № 2. – P. 213.

213. Theodorakis, N. Integrated Management of Cardiovascular–Renal–Hepatic–Metabolic Syndrome: Expanding Roles of SGLT2is, GLP-1RAs, and

GIP/GLP-1RAs / N. Theodorakis, M. Nikolaou // *Biomedicines*. – 2025. – Vol. 13, № 1. – P. 135.

214. Total cholesterol to high-density lipoprotein cholesterol ratio is a significant predictor of nonalcoholic fatty liver: jinchang cohort study / X. Ren, D. Shi, J. Ding [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2019. – Vol. 18. – P. 47–59.

215. tPA point mutation at autolysis loop enhances resistance to PAI-1 inhibition and catalytic activity / S. Peng, G. Xue, S. Chen [et al.] // *Mol. Hepatology*. – 2019. – Vol. 119. – P. 77–86.

216. Usefulness of health checkup-based indices in identifying metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease / T. Miwa, S. Tajirika, N. Imamura [et al.] // *JGH Open*. – 2024. – Vol. 8. – P. 13110.

217. Validation of fatty liver index as a predictor of hepatic steatosis in Asian populations: Impact of alcohol consumption and sex / T. Nomura, M. Ono, K. Kobayashi [et al.] // *Hepatol. Res.* – 2023. – Vol. 53. – P. 968–977.

218. Vieira Barbosa, J. Strategies for a two-step liver fibrosis assessment in clinical practice / J. Vieira Barbosa, M. Lai // *JHEP reports: innovation in hepatology*. – 2021. – Vol. 4. – P. 100382–100382.

219. Wallace, S. Understanding the cellular interactome of non-alcoholic fatty liver disease / S. Wallace, F. Tacke, R. Schwabe // *JHEP*. – 2022. – Vol. 4. – № 8. – P. 100524.

220. Wiering, L. Treating inflammation to combat non-alcoholic fatty liver disease / L. Wiering, F. Tacke // *J. Endocrinol.* – 2022. – Vol. 256. – P. 220194.

221. Xian, Y. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy / Y. Xian, J. Weng, F. Xu // *Chin Med J.* – 2020. – Vol. 134. – P. 8–19.

222. Xiao, G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fbrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis / G. Xiao, S. Zhu, X. Xiao // *Hepatology*. – 2017. – Vol. 66. – P. 1486–1501.

223. Younossi, Z. Clinical profiles and mortality rates are similar for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and non-alcoholic fatty liver disease /

Z. Younossi // J Hepatol. – 2024. – Vol. 45. – P. 234–246.

224. Younossi, Z. Role of noninvasive tests in clinical gastroenterology practices to identify patients with nonalcoholic steatohepatitis at high risk of adverse outcomes: expert panel recommendations / Z. Younossi, M. Noureddin, D. Bernstein // Am. J. Gastroenterol. – 2021. – Vol. 116. – P. 254–262.

225. Zeng, P. HOMA-IR is an effective biomarker of non-alcoholic fatty liver disease in non-diabetic population / P. Zeng, X. Cai, X. Yu // Journal of International Medical Research. – 2023. – Vol. 51. – № 10 – P. 1231–1242.

226. Zisser, A. Hepatic stellate cell activation and inactivation in NASH-fibrosis-roles as putative treatment targets? / A. Zisser, D. Ipsen, P. Tveden-Nyborg // Biomedicine. – 2021. – Vol. 9. – P. 365.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Дизайн исследования.	С. 42
2.	Рисунок 2 – Показатели неинвазивной диагностики фиброза (индекс FIB-4) у исследованных пациентов.	С. 68
3.	Рисунок 3 – Неинвазивная оценка фиброза методом транзистентной эластометрии у исследованных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.	С. 70
4.	Рисунок 4 – Уровень адипсина в группах исследования.	С. 87
5.	Таблица 1 – Критерии включения в исследование и критерии невключения.	С. 43
6.	Таблица 2 – Клиническая характеристика обследованных больных.	С. 45
7.	Таблица 3 – Структура участников исследованияс НАЖБТ по ИМТ, %.	С. 45
8.	Таблица 4 – Методы оценки адипокинов для характеристики НАЖБП.	С. 53
9.	Таблица 5 – Частота встречаемости жалоб в группах обследованных больных (%).	С. 59
10.	Таблица 6 – Сопутствующие заболевания органов пищеварения у исследованных пациентов (%).	С. 60
11.	Таблица 7 – Клиническая оценка кардиоваскулярного риска у пациентов с НАЖБП.	С. 61
12.	Таблица 8 – Встречаемость компонентов метаболического синдрома в пациентов с НАЖБП.	С. 62
13.	Таблица 9 – Оценка печеночных проб в группах исследования; Me[Q1; Q3].	С. 64
14.	Таблица 10 – Показатели неинвазивных индексов стеатоза и фиброза в группах исследования; Me[Q1; Q3].	С. 67
15.	Таблица 11 – Результаты непрямой эластометрии у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (кПа).	С. 69

16.	Таблица 12 – Корреляционная взаимосвязь показателей транзистентной эластометрии с неивазивными индексами стеатоза и фиброза печени у пациентов с НАЖБП.	C. 71
17.	Таблица 13 – Частота нарушения пищевого поведения у пациентов с НАЖБП (%).	C. 74
18.	Таблица 14 – Оценка уровня ФА у участников исследования (%). .	C. 75
19.	Таблица 15 – Оценка фактического питания (частотный метод) Ме [Q1; Q3].	C. 76
20.	Таблица 16 – Антропометрические показатели и компонентный состав тела в группах исследования; Ме [Q1; Q3].	C. 78
21.	Таблица 17 – Параметры белкового обмена в группах исследования; Ме[Q1; Q3].	C. 81
22.	Таблица 18 – Параметры липидного обмена в группах исследования; Ме[Q1; Q3].	C. 83
23.	Таблица 19 – Параметры углеводного обмена в группах исследования; Ме [Q1; Q3].	C. 84
24.	Таблица 20 – Параметры адипокинового статуса в группах исследования; Ме [Q1; Q3].	C. 85
25.	Таблица 21 – Уровень витамина 25(ОН) витамина D в исследованных группах.	C. 87
26.	Таблица 22 – Корреляционная взаимосвязь показателей фиброза печени у исследованных пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.	C. 94
27.	Таблица 23 – Интегральная оценка степени фиброза и основных клиничко-функциональных, нутритивно-молекулярных и гормональных параметров у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.	C. 95
28.	Таблица 24 – Результаты логистического регрессионного анализа ассоциаций показателей с наличием НАЖБП с ожирением и без ожирения.	C. 98

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Анкета-опросник «AUDIT»

1. Как часто вы пьете напитки, содержащие алкоголь?
 - (0) Никогда
 - (1) Раз в месяц или реже
 - (2) 2-4 раза в месяц
 - (3) 3-4 раза в неделю
 - (4) 4 или более раз в неделю
2. Сколько напитка, содержащего алкоголь, вы потребляете обычно в день, когда вы пьете? (обозначьте количество стандартных доз из расчета 1 доза - 50мл водки, 200мл вина, 350мл пива)
 - (0) 1 или 2 (1) 3 или 4 (2) 5 или 6 (3) 7 или 8 (4) 10 или более
3. Как часто вы выпиваете шесть или более доз за один раз?
 - (0) Никогда
 - (1) Менее раза в месяц
 - (2) Ежемесячно
 - (3) Еженедельно
 - (4) Ежедневно или почти ежедневно
4. Сколько раз за прошедший год, вы обнаруживали, что не можете прекратить пить, если уже начали?
 - (0) Никогда
 - (1) Менее раза в месяц
 - (2) Ежемесячно
 - (3) Еженедельно
 - (4) Ежедневно или почти ежедневно
5. Сколько раз за прошедший год вы не могли выполнить то, что обычно должны делать из-за выпивки?
 - (0) Никогда
 - (1) Менее раза в месяц
 - (2) Ежемесячно

- (3) Ежедневно
(4) Ежедневно или почти ежедневно
6. Сколько раз за прошедший год вам нужно было выпить с утра, чтобы заставить себя делать что-то после крупной выпивки вчера?
- (0) Никогда
(1) Менее раза в месяц
(2) Ежемесячно
(3) Ежедневно
(4) Ежедневно или почти ежедневно
7. Сколько раз за прошлый год вы ощущали чувство вины или угрызения совести после выпивки?
- (0) Никогда
(1) Менее раза в месяц
(2) Ежемесячно
(3) Ежедневно
(4) Ежедневно или почти ежедневно
8. Сколько раз за прошлый год вы не могли вспомнить, что было вчера из-за того, что вы были пьяны?
- (0) Никогда
(1) Менее раза в месяц
(2) Ежемесячно
(3) Ежедневно
(4) Ежедневно или почти ежедневно
9. Случались ли у вас или у кого-то другого травмы из-за вашего употребления спиртного?
- (0) Нет
(2) Да, но не в прошлом году (4) Да, в прошлом году
10. Выражал ли кто-либо из ваших родственников или врач или другие медработники озабоченность по поводу вашей выпивки или предлагали ли вам сократить потребление?
- 0) Нет (2) Да, но не в прошлом году (4) Да, в прошлом году.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)

Анкета-опросник «CAGE»

1. Ощущали ли Вы когда-либо потребность сократить употребление алкоголя? ДА /НЕТ
2. Раздражает ли Вас упоминание окружающими о злоупотреблении Вами спиртными напитками? ДА/ НЕТ
3. Испытываете ли Вы чувство вины на следующий день после приема алкоголя? ДА/ НЕТ
4. Трудно ли Вам проснуться на следующий день после приема алкоголя? ДА /НЕТ

ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

Опросник пищевого поведения (DEBQ)

1. Если ваш вес начинает нарастать, вы едите меньше обычного? 1 2 3 4 5
2. Стараетесь ли вы есть меньше, чем вам хотелось бы во время обычного приёма пищи? 1 2 3 4 5
3. Часто ли вы отказываетесь от еды и питья из-за того, что беспокоитесь о своём весе? 1 2 3 4 5
4. Аккуратно ли вы контролируете количество съеденного? 1 2 3 4 5
5. Выбираете ли вы пищу преднамеренно, чтобы похудеть? 1 2 3 4 5
6. Если вы переели, будете ли вы на следующий день есть меньше? 1 2 3 4 5
7. Стараетесь ли вы есть меньше, чтобы не поправиться? 1 2 3 4 5
8. Часто ли вы стараетесь не есть между обычными приёмами пищи из-за того, что следите за своим весом? 1 2 3 4 5
9. Часто ли вы стараетесь не есть вечером из-за того, что следите за своим весом? 1 2 3 4 5
10. Имеет ли значение ваш вес, когда вы едите? 1 2 3 4 5
11. Возникает ли у вас желание есть, когда вы раздражены? 1 2 3 4 5
12. Возникает ли у вас желание есть, когда вам нечего делать? 1 2 3 4 5
13. Возникает ли у вас желание есть, когда вы подавлены или обескуражены?
1 2 3 4 5
14. Возникает ли у вас желание есть, когда вам одиноко? 1 2 3 4 5
15. Возникает ли у вас желание есть, когда вас кто-либо подвёл? 1 2 3 4 5
16. Возникает ли у вас желание есть, когда вам что-либо препятствует, встаёт
17. на вашем пути, или нарушаются ваши планы, либо что-то не удаётся? 1 2 3
4 5
18. Возникает ли у вас желание есть, когда вы предчувствуете какую-либо
неприятность? 1 2 3 4 5

19. Возникает ли у вас желание есть, когда вы встревожены, озабочены или напряжены? 1 2 3 4 5
20. Возникает ли у вас желание есть, когда «всё не так», «всё валится из рук»? 1 2 3 4 5
21. Возникает ли у вас желание есть, когда вы испуганы? 1 2 3 4 5
22. Возникает ли у вас желание есть, когда вы разочарованы, когда разрушены ваши надежды? 1 2 3 4 5
23. Возникает ли у вас желание есть, когда вы взволнованы, расстроены? 1 2 3 4 5
24. Возникает ли у вас желание есть, когда вы скучаете, утомлены, беспокойны? 1 2 3 4 5
25. Едите ли вы больше чем обычно, когда еда вкусная? 1 2 3 4 5
26. Если еда хорошо выглядит и хорошо пахнет, едите ли вы больше обычного? 1 2 3 4 5
27. Если вы видите вкусную пищу и чувствуете её запах, едите ли вы больше обычного? 1 2 3 4 5
28. Если у вас есть что-либо вкусное, съедите ли вы это немедленно? 1 2 3 4 5
29. Если бы проходите мимо булочной (кондитерской), хочется ли вам купить что-либо вкусное? 1 2 3 4 5
30. Если вы проходите мимо закусочной или кафе, хочется ли вам купить что-либо вкусное? 1 2 3 4 5
31. Если вы видите, как едят другие, появляется ли у вас желание есть? 1 2 3 4 5
32. Можете ли вы остановиться, если едите что-либо вкусное? 5 4 3 2 1
33. Едите ли вы больше чем обычно в компании (когда едят другие)? 1 2 3 4 5
34. Когда вы готовите пищу, часто ли вы её пробуете? 1 2 3 4

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

(справочное)

Короткий международный опросник для определения физической активности international questionnaire on physical activity – ipaq

№ ВОПРОСА	ВОПРОС	ОТВЕТ	БАЛЛЫ
1	Сколько раз в неделю Вы занимались интенсивной физической нагрузкой?	_____ дней	= число дней
2	Сколько обычно длится Ваша интенсивная физическая нагрузка?	до 10 мин	0
		10–20 мин	1
		20–40 мин	3
		40–60 мин	5
		1 ч и более	7
3	Сколько раз в неделю Вы занимаетесь неинтенсивной физической нагрузкой?	_____ дней	= число дней
4	Какова обычная продолжительность Вашей неинтенсивной физической нагрузки в течение дня?	до 20 мин	0
		20–40 мин	1
		40–60 мин	3
		60–90 мин	5
		1,5 ч и более	7
5	Сколько дней в неделю Вы ходите пешком?	_____ дней	= число дней
6	Какова обычная продолжительность Ваших пеших прогулок в течение дня?	до 20 мин	0
		20–40 мин	1
		40–60 мин	3
		60–90 мин	5
		1,5 ч и более	7
7	Сколько обычно часов Вы проводите в сидячем положении?	8 ч и более	0
		7–8 ч	1
		6–7 ч	2
		5–6 ч	3
		4–5 ч	4
		3–4 ч	5
		1–3 ч	6
		менее 1 ч	7

Опросник составлен на основе материалов International Physical Activity Prevalence Study. На основе подсчета суммы баллов определяется наличие признаков гиподинамии у пациента.