

ФГБОУ ВО «ИЖЕВСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Сучкова Елена Владимировна

**НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ:
КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ
ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ И
ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ
КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.04 – Внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор Я.М. Вахрушев

Ижевск – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	14
1.1. Распространенность жирового гепатоза	14
1.2. Факторы риска и патогенез жировой дистрофии печени	15
1.3. Особенности клинической картины и диагностики жирового гепатоза	28
1.4. Современные подходы к терапии жирового гепатоза	35
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1. Общая характеристика контингента обследованных больных	42
2.2. Специальные методы исследования	46
2.2.1. Методы лабораторного обследования.....	46
2.2.2. Инструментальные методы обследования.....	48
2.3. Методики лечения.....	51
2.4. Статистические методы исследования.....	53
Глава 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ...	59
3.1. Распространенность НАЖБП в Удмуртской Республике.....	59
Глава 4. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НАЖБП НА СТАДИИ ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА.....	68
4.1. Клиническая характеристика больных.....	68
4.2. Оценка функционального состояния печени по результатам биохимического исследования крови.....	72
4.3. Изучение морфологической картины ткани печени по результатам биопсии печени.	76
4.4. Сравнение технологии «Фибромакс» с результатами биопсии печени.....	80

Глава 5. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ НАЖБП.....	82
5.1. Исследование функционального состояния печени, желчного пузыря и желчевыделительной системы по данным ультразвуковой динамической холецистографии, многофракционного дуоденального зондирования.....	82
5.2. Изучение функционального состояния гепатобилиарной системы по данным динамической гепатобилисцинтиграфии.....	90
Глава 6. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГОРМОНОВ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ.....	95
6.1. Исследование гормонов.....	95
6.2. Оценка корреляционной связи между уровнями гормонов и показателями биохимического исследования желчи, крови и данными динамической гепатобилисцинтиграфии	97
Глава 7. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С НАЖБП НА СТАДИИ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИИ.....	103
7.1. Клиническая эффективность использования предлагаемых медикаментозных комбинаций по данным общеклинических наблюдений	103
7.2. Оценка функционального состояния печени в динамике.....	107
7.3. Оценка эффективности проводимой терапии по данным отдаленных наблюдений	117
Глава 8. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ НАЖБП	124
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	131
ВЫВОДЫ	157
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	159
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	161

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

γ-ГТФА – гаммаглутамилтранспептидаза

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АМФК – аденозин монофосфат-активируемый комплекс

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВГЧ – взвесь гиперэхогенных частиц

ГИ – гиперинсулинемия

ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДГБСГ – динамическая гепатобилисцинтиграфия

ДЛП – дислиппротеидемия

ЖК – желчные кислоты

ЖКБ – желчно-каменная болезнь

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗЖ – замазкообразная желчь

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ИФА – иммуноферментный анализ

КА – коэффициент атерогенности

ЛВЖЗ – латентное время желчегонного завтрака

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

МС – метаболический синдром

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

ПБП – пункционная биопсия печени

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ПТИ – протромбиновый индекс

РФ – Российская федерация

РФП – радиофармпрепарат

СД – сахарный диабет

СЖК – свободные жирные кислоты

СТГ – соматотропный гормон

T $\frac{1}{2}$ ЖП – время полувыведения РФП из желчного пузыря

T $\frac{1}{2}$ печени – время полувыведения РФП из печени

T max ЖП – время максимального накопления РФП в ЖП

T max печени – время максимального накопления РФП в печени

T3 – трийодтиронин

T4 – тироксин

ТГ – триглицериды

ТТГ – тиреотропный гормон

УДХК – урсодезоксихолевая кислота

УЗИ – ультразвуковое исследование

УР – Удмуртская Республика

ФЛ – фосфолипиды

ФП – фиброз печени

ФХ – фосфатидилхолин

ХК-ПЗ – холецистокинин-панкреозимин

ХС – холестерин

ХХК – холато-холестериновый коэффициент

ЩФ – щелочная фосфатаза

FM – FibroMax

FT – FibroTest

НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает значительное место в структуре заболеваемости желудочно–кишечного тракта. Распространенность НАЖБП составляет порядка 20-40% по данным литературных источников [102, 278]. В последнее время в отечественной и зарубежной литературе активно обсуждаются вопросы роста НАЖБП [60, 131, 188, 274]. За последние 20 лет количество пациентов с НАЖБП увеличилось в 2 раза [271, 326]. В Российской Федерации частота выявления НАЖБП выросла с 27,0% в 2007 г. до 37,1% в 2014 г. и заняла первое место среди заболеваний печени [49, 159].

Несмотря на определенные достижения фармакотерапии данной патологии, одна из основных проблем – это неспецифичность клинических проявлений начальной стадии НАЖБП – стадии стеатоза печени, что может служить причиной несвоевременного лечения и прогрессирования заболевания [27]. В РФ наблюдается тенденция к увеличению доли неалкогольного стеатогепатита с 16,8% в 2007г. до 24,4% в 2015г. и цирроза печени с 2,9% до 4,9%, соответственно [60]. Механизмы, лежащие в основе развития НАЖБП, представляются довольно сложными и изучены недостаточно. Важное место в развитии НАЖБП занимают ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, являющихся компонентами метаболического синдрома [148, 315]. Дискутабельным остается вопрос о стеатозных изменениях в печени, которые могут быть важнейшим триггерным компонентом метаболического синдрома [82].

В последние годы в патогенезе НАЖБП большое значение придается нейрогормональным регуляторным факторам [93]. Важным в связи с этим является выяснение и оценка роли гормональных регуляторных звеньев в развитии НАЖБП.

В литературе обсуждается вопрос о развитии желчно-каменной болезни (ЖКБ) при НАЖБП [22]. Так, при неалкогольном стеатозе и стеатогепатите

желчные камни диагностированы у 18,2 и 31,1% больных, соответственно [163].

Стеатоз в настоящее время является вторичным состоянием по отношению к инсулинорезистентности, ожирению, дислипидемии, что осложняет его терапию. Отсутствуют данные об эффективности комбинированной терапии урсодезоксихолевой кислоты со статинами, урсодезоксихолевой кислоты и метформинном, препаратами, наиболее часто применяющихся у данной категории больных. Основные исследования проведены на стадии стеатогепатита, фиброза или осложненного течения. Немного публикаций по функциональному состоянию печени и желчевыводящих путей на стадии стеатоза. НАЖБП на стадии стеатоза «растворяется» среди сопутствующей патологии.

Между тем ограниченные возможности ранней диагностики, сложность патогенеза и вопросов, касающихся особенностей клинического течения НАЖБП в зависимости от сопутствующих факторов, создают значительные трудности при выборе оптимального комплекса лечебных мероприятий. Поэтому только углубленное исследование функционального состояния гепатобилиарной системы и уточнение механизмов формирования НАЖБП откроют путь к реальному улучшению результатов лечения данных больных и профилактике желчного камнеобразования.

Все вышеизложенное позволяет считать актуальным и своевременным проведение дальнейшей разработки проблемы по исследованию механизмов развития НАЖБП и совершенствованию методов лечения.

Цель исследования. Изучить функцию печени и желчевыводящих путей на ранней стадии НАЖБП для обоснования эффективной терапии.

Задачи исследования:

1. Исследовать распространенность и прогноз общей и первичной заболеваемости болезнями печени в Удмуртской Республике.

2. Изучить клиническую, лабораторную и функциональную характеристику НАЖБП на стадии жирового гепатоза.
3. Сравнить чувствительность и специфичность эластографии, теста FibroMax для диагностики ранней стадии НАЖБП.
4. Определить сопряженность функциональных нарушений гепатобилиарной системы с метаболическими и гормональными показателями пациентов с НАЖБП.
5. Сравнить клиническую эффективность различных вариантов лечения больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза.
6. Рассчитать прогностические критерии развития НАЖБП и прогрессирования в фиброз на стадии жировой дистрофии.

Научная новизна. Впервые получены данные по заболеваемости болезнями печени при углубленном комплексном ретроспективном и проспективном анализе. Показатели общей и первичной заболеваемости болезнями печени по Удмуртской Республике превышали показатели по Российской Федерации (на 50,3% и 53,1% соответственно). По данным трендового моделирования на ближайшие 5 лет прогнозируется значительное увеличение общей и первичной заболеваемости болезнями печени в УР.

Проведена комплексная клиническая и лабораторно-инструментальная оценка особенностей течения НАЖБП на стадии стеатоза. При комплексном исследовании проанализированы и сопоставлены жалобы, особенности клинической картины, функциональные особенности гепатобилиарной системы, отражающие основные характеристики НАЖБП на стадии стеатоза.

Проведенная биопсия подтвердила высокую специфичность и чувствительность теста FibroMax для выявления степени стеатоза, воспаления и фиброза печени у больных НАЖБП.

Установлены особенности изменений биохимического состава желчи у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза, характерные для I (докаменной) стадии ЖКБ.

Доказано наличие функциональной недостаточности при проведении динамической гепатобилисцинтиграфии при нормальных лабораторных показателях у больных с НАЖБП на стадии стеатоза. Установлено превалирование гипотонуса желчного пузыря в сочетании с высокими литогенными свойствами желчи.

Показана дисфункция основных гормональных регуляторных систем при НАЖБП. Получены новые научные факты о гиперкортизолемии, гиперинсулинемии и гипогастринемии, которые сочетаются со сниженной поглотительной и экскреторной функцией печени, гипотонусом желчного пузыря, литогенностью желчи.

Аргументирована целесообразность применения лекарственных препаратов, влияющих на различные патогенетические аспекты формирования НАЖБП.

Впервые разработана с применением метода регрессионного анализа методика для оценки вероятности формирования неалкогольного стеатоза и его прогрессирования в виде фиброза печени. Установлено, что стратификация риска НАЖБП на стадии стеатоза возможна по значению индекса массы тела и коэффициенту атерогенности, а развитие фиброза основано на уровне триглицеридов и инсулина в сыворотке крови.

Сформулирована концепция о снижении функциональной активности печени на стадии стеатоза при НАЖБП без специфичности клинической картины. Развитие ранней стадии НАЖБП сопровождается изменением моторики желчевыводящих путей по гипотоническому типу с изменением биохимического состава желчи, характерной для доклинической стадии желчнокаменной болезни. Гиперкортизолемиа, гиперинсулинемия, гипогастринемия сопровождают функционально-лабораторные изменения печени и желчевыводящих путей. Предложен и апробирован дифференцированный комплекс лечебных препаратов.

Практическая значимость. Установлена высокая заболеваемость болезнями печени и рассчитан тренд, указывающий на рост заболеваемости болезнями печени в Удмуртской Республике.

Установлена специфичность (80%) и чувствительность (100%) теста FibroMax для диагностики степени стеатоза, воспаления и фиброза печени.

Рассчитана точка разделения вероятности формирования для диагноза стеатоз печени (0,36) и точка разделения для фиброза печени (0,65). Повышение этих точек требует проведения дополнительных диагностических методик: динамической гепатобилисцинтиграфии, многофракционного дуоденального зондирования для выявления доклинических изменений поглотительной и выделительной функции печени.

Предложенная методика применения УДХК (в дозе 10 мг на кг массы тела) в сочетании с аторвастатином (в дозе 10 мг вечером), урсодезоксихолевой кислоты (в дозе 10 мг на кг массы тела) с метформинном (в дозе 500 мг утром) показала высокую эффективность и безопасность в лечении пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза.

Разработана система прогноза по выявлению пациентов с риском формирования НАЖБП и её прогрессирования до развития фиброза печени, позволяющей своевременно проводить коррекцию функциональных нарушений гепатобилиарной системы, снизить частоту формирования цирроза печени.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. В Удмуртской Республике отмечается рост заболеваемости болезнями печени. По данным трендового моделирования на ближайшие 5 лет прогнозируется увеличение числа больных.

2. Для НАЖБП на стадии стеатоза характерно снижение поглотительной и экскреторной функции печени на фоне неспецифической клинической картины.

3. Нарушения функционирования гепатобилиарной системы при НАЖБП взаимосвязаны с гормональными и метаболическими факторами.

4. Предлагаемые модели вероятности, построенные методом регрессионного анализа, характеризуют формирование неалкогольного стеатоза печени и его прогрессирование.

5. Использование аторвастатина или метформина в сочетании с препаратами урсодезоксихолевой кислоты оказывает положительное влияние на клинико-функциональное состояние гепатобилиарной системы при НАЖБП на стадии стеатоза.

Внедрение результатов исследования. Разработанные методы диагностики и лечения НАЖБП внедрены в практику лечебно-профилактических учреждений г. Ижевска (городская клиническая больница №8, городская клиническая больница №6, городская клиническая больница №1 и др.). Издано 2 информационно-методических письма на уровне МЗ Удмуртской Республики для врачей по материалам диссертации.

Связь работы с научными программами. Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», протокол № 8 от 26.02.2008г. Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР, номер государственной регистрации темы АААА-А17-117110920033-8 от 09.11.2017г.

Соответствие паспорту научной специальности. Область исследования – патогенез, клинические проявления, течение и исходы НАЖБП с использованием лабораторно-инструментальных методов исследования, оценка комбинированного терапевтического действия урсодезоксихолевой кислоты, аторвастатина и метформина, определение прогностических критериев вероятности развития НАЖБП на стадии жировой дистрофии и фиброза при НАЖБП (содержание пунктов 1, 2, 4, 5 из Паспорта

специальности), что соответствуют специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

Публикации. Опубликовано 53 печатных работы по теме диссертации, из них в рецензируемых журналах ВАК 15 статей, 1 монография, для практических врачей 2 письма информационно-методических, утвержденных на уровне Министерства Здравоохранения Удмуртской Республики.

Основные положения и материалы диссертации представлены на съездах и пленумах Российских конференциях: Научного общества гастроэнтерологов России (Москва-2004 - 2016); Гастроэнтерологических Неделях (Москва - 2004 - 2016); Всероссийских конференциях с международным участием: «Гепатология сегодня» (Москва - 2004 - 2016); Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург - Гастро - 2004 - 2016); сессиях ЦНИИ Гастроэнтерологии (2004 - 2016); «Парентеральное и энтеральное питание» (Москва - 2012); «Социально-гигиенический мониторинг здоровья населения» (Рязань - 2005).

Объем и структура диссертации. Диссертация представлена в виде рукописи на 200 страницах машинописного текста, содержит введение, восемь глав, обсуждение полученных результатов, выводы и практические рекомендации. Список литературы включает 334 источника, из которых 176 отечественных и 158 зарубежных. В диссертации представлено 33 таблицы и 35 рисунков, 3 клинических примера.

Личный вклад автора. Автором при его непосредственном участии получены результаты работы на всех этапах выполнения диссертации: разработке идеи, глубоком изучении литературных источников, составлении дизайна исследования и комплекса клинических, лабораторных и

инструментальных исследований, определении цели и задач работы. Автор участвовала непосредственно в наборе материала клинического (клиническое обследование больных НАЖБП, преаналитический этап, контроль забора биоматериала), проведении комплекса лечебных мероприятий 188 пациентам с НАЖБП, показавшим свою безопасность для функционального состояния печени, предложила прогностические критерии для определения ранней стадии НАЖБП и прогрессирования в виде фиброза печени. Автором лично обработаны статистически и систематизированы все результаты, полученные в исследовании, представлены выводы и практические рекомендации, публикации и текст диссертационной работы.

Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедр пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела, факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии, госпитальной терапии с курсами кардиологии и функциональных методов диагностики ФПК и ПП, поликлинической терапии и клинической фармакологии ФПК и ПП, врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП, кафедры медицины катастроф и безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол заседания №9 от 14.03.2017 года).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность жирового гепатоза

Жировой гепатоз – заболевание или синдром, возникающий вследствие жировой дистрофии печеночных клеток. При жировом гепатозе происходит внутри - и (или) внеклеточное отложение жировых капель. Гистологическим признаком жирового гепатоза считается содержание триглицеридов в печени более 10% сухой массы [132].

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое мультифакториальное заболевание печени с тенденцией к прогрессированию, которое может быть представлено как стеатозом печени, стеатогепатитом или циррозом печени. В последние годы, ведущие отечественные и зарубежные гепатологи обоснованно уделяют большое внимание НАЖБП [60, 90, 129, 131, 187, 245, 328, 319]. При обычном течении НАЖБП у 12-40% пациентов с гепатозом через 8-13 лет возникает неалкогольный стеатогепатит. Из них у 15% больных формируется цирроз печени и печеночная недостаточность. Из 7% пациентов циррозом печени в течение 10 лет развивается гепатоцеллюлярная карцинома [207, 261, 310, 322, 327, 332].

Исследования в ряде работ говорят о росте распространенности НАЖБП за последнее десятилетие [207, 271, 321]. НАЖБП широко распространена в странах Западной Европы, США [262]. Распространенность НАЖБП в общей популяции неизвестна и, по данным разных авторов, проводивших обследование в Италии, США, колеблется от 3 до 58% [125, 314, 333]. В странах Юго-Восточной Азии распространенность составляет от 21 до 27,3% [225, 243, 330]. По результатам исследования DIREG_L_01903 (2007) под руководством академика РАМН В.Т. Ивашкина, включающего осмотр 30 тысяч амбулаторных пациентов, НАЖБП выявлена у 27% в российской популяции. В 80,3% зарегистрирован неалкогольный стеатоз, стеатогепатит в 16,8% случаев, цирроз – в 2,9 % случаев [159, 216]. В 2013-2015 гг. в России проведено еще одно масштабное (50 145 человек) эпидемиологическое

исследование DIREG 2. НАЖБП зарегистрирована у 37,3%, что на 10,3% превышает показатели 2007 года [60, 215].

Проблема роста заболеваемости НАЖБП связана со значительным ростом числа лиц, страдающих ожирением [78, 180]. Причём выраженность болезни возрастает с увеличением степени ожирения [268]. У лиц с ожирением НАЖБП встречается в 30 – 100% случаев. При ультразвуковом исследовании у большинства пациентов с избыточным весом выявляются признаки жировой дистрофии печени [26, 217]. У детей и подростков частота жирового гепатоза при ожирении достигает 50% по результатам разных исследований, что в дальнейшем будет способствовать росту больных НАЖБП [119,120]. Известное исследование «Дионис» (Dionysos study, 1994) продемонстрировало наличие гистологически подтвержденного стеатоза у 46% пациентов с ожирением, не злоупотребляющих алкоголем, и у 95% – с ожирением и употребляющих более 60 г чистого этанола в день. Распространенность НАЖБП среди больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа достигает 70% [178, 315, 329]. По данным Международной федерация сахарного диабета заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа возрастет с 366 млн. до 552 млн. к 2030 году [277]. Наличие сахарного диабета 2 типа у пациентов НАЖБП является неблагоприятным прогностическим критерием развития фиброза, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [214, 218, 220, 224, 265, 269, 309]. Таким образом, высокая распространенность, тенденция к росту заболеваемости, прогрессирование заболевания, охват наиболее работоспособной части населения, выраженность клинических проявлений только на поздних стадиях позволяет отнести НАЖБП к разряду социально значимых, безусловно, делает НАЖБП одной из актуальных проблем клинической медицины.

1.2. Факторы риска и патогенез жировой дистрофии печени

Причин развития стеатоза печени много. К первичному стеатозу могут приводить ожирение, гиперлипидемия, сахарный диабет 2-го типа [131, 334].

Причинами развития вторичного жирового гепатоза может служить прием лекарственных препаратов (стероидные гормоны, заместительная гормональная терапия, антиаритмические и антибактериальные препараты, цитостатики, группа противовоспалительных нестероидных средств), хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, быстрое снижение массы тела, парентеральное питание, состояние беременности, заболевания, приводящие к развитию гипоксии. Болезнь Коновалова-Вильсона, абеталипопротеинемия, семейный стеатоз печени, болезни накопления гликогена, галактоземия могут быть причиной развития жирового гепатоза [132].

Триглицериды могут накапливаться в печени при поступлении свободных жирных кислот (СЖК) в избытке, в митохондриях печени при снижении скорости β -окисления и увеличении синтеза жирных кислот. Это приводит к снижению синтеза липопротеинов очень низкой плотности, в составе которых триглицериды удаляются из печени [132].

По теории «двойного удара» причиной накопления триглицеридов в печени являются ожирение и инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность может развиваться при наличии мутации генов, отвечающих за β -окисление СЖК, активировании фактора некроза опухоли- α (TNF- α). Под действием TNF- α происходит фосфорилирование инсулинового рецептора 1-го типа, что снижает сродство рецепторов к инсулину и транспорт глюкозы [131]. Формированию компенсаторной гиперинсулинемии способствует инсулинорезистентность, а это в свою очередь приводит к увеличению печеночного липогенеза, глюконеогенеза, снижению липолиза и накоплению жира в клетках. Увеличивается липолиз висцерального жира с высвобождением большого количества СЖК [307]. В свою очередь, увеличение СЖК снижает связывание инсулина рецепторами гепатоцитов, что приводит к формированию инсулинорезистентности на уровне печени [290]. Жировая дистрофия может служить предвестником нарушений углеводного обмена, когда впоследствии диагностируется нарушение толерантности к

глюкозе и сахарный диабет 2-го типа [132, 206, 295,311, 229]. В условиях инсулинорезистентности глюкоза перестаёт быть основным источником энергии. Это ведёт к активации липолиза и образованию большого количества СЖК, вызывающих изменения метаболизма в органах-мишенях за счет их токсичности. Повышение секреции инсулина поджелудочной железой осуществляется до уровня компенсаторных возможностей β -клеток. Развивается нарушение толерантности к глюкозе, а в последующем сахарный диабет. С этого момента в большей степени осуществляется секреция липопротеинов низкой и очень низкой плотности, обладающих атерогенными свойствами [177]. Печень является органом мишенью, а стеатоз развивается при ожирении за счёт его поступления из жировых депо [295]. По данным ряда авторов инсулинорезистентность и дислипидемия оказались более выраженными у мужчин более молодого возраста, в сравнении с женщинами [85].

«Первый удар» завершается формированием стеатоза – это накопление в гепатоцитах СЖК, замедление их окисления, а также замедление элиминации триглицеридов. «Первый толчок» приводит к стеатозу. В результате оксидантного стресса появляются молекулы (альдегид), вызывающие воспаление и фиброгенез на различных уровнях. Продукты оксидативного стресса индуцируют экспрессию матрикс-связанных генов. Иммунные ответы, ассоциированные с оксид-стрессом, являются триггерами быстрого фиброгенеза. Вследствие перегрузки гепатоцитов липидами и свободными жирными кислотами развивается функциональная недостаточность митохондрий и пероксисом, усиливается синтез перекисей и супероксида, следствием чего является стеатоз [205]. Для прогрессирования стеатоза в стеатогепатит необходим дополнительный источник окислительного стресса «второй удар», способный инициировать перекисное окисление липидов (ПОЛ), проходящий клеточный механизм защиты и способствующий развитию некроза и воспаления. У больных с неалкогольным стеатогепатитом показано повышение экспрессии цитохрома P450 (CYP) 2E1.

CYP 2E1 может стимулировать образование свободных радикалов из альдегидов пищевых нитрозаминов, эндогенных кетонов. Кетоны и/или жирные кислоты могут являться медиаторами индукции цитохрома [104, 131].

Воспалительный процесс может развиваться вследствие эндотоксинемии при дисбактериозе кишечника. Липополисахариды грамотрицательных бактерий попадая в порталный кровоток, активируют через Toll-подобные рецепторы 4-го типа иммунный ответ и способствуют развитию воспаления и фиброза [254, 273]. Возможно, эндотоксемия при НАЖБП формируется при повышении уровня провоспалительных цитокинов: (TNF- α), интерлейкин-6,8 и экспрессии рецепторов к этим цитокинам [11, 45, 54, 86, 151, 155, 189, 239].

Исследования последних лет показали, что жировая ткань, в частности висцеральный жир, обладает динамически изменяющимися эндокринными свойствами, способен вырабатывать адипокины – гормоны, регулирующие липидный обмен, а также влияющие на функции других органов и систем [121, 58]. К адипокинам относятся лептин, адипонектин, резистин. Локальное ожирение приводит к стеатозу органа и изменению уровня адипокинов в виде уменьшения адипонектина и увеличения лептина. Изменение уровней адипокинов сопровождается повышенной инфильтрацией ткани моноцитами и макрофагами, продуцирующими провоспалительные цитокины, что в итоге отражается на функционировании органа. Комбинация на протяжении длительного времени стеатоза и локального воспаления приводит к фиброзу, а в ряде случаев и к раку. Так НАЖБП и в частности неалкогольный стеатогепатит со временем приводит к циррозу и гепатоцеллюлярному раку, увеличивает риск резекции печени, ставит под угрозу результаты трансплантации печени [66].

При ожирении высокая концентрация лептина в крови приводит к стимуляции секреции других нейропептидов: меланоцитостимулирующего гормона, пропiomеланокорцина, нейропептида у, кортикотропина, кортикотропина, релизинг-фактора. Все перечисленные пептиды вызывают дисфункцию симпатической нервной системы, активируя липолиз в жировых

депо и поступление СЖК в печень. СЖК стимулируют гликогенез в печени, подавляют секрецию инсулина, способствуют развитию инсулинорезистентности. По материалам исследований, проведенных в ЦНИИ гастроэнтерологии (2005 – 2008 гг.) у больных с ожирением, помимо гиперлептинемии, выявляется и гипергрелинемия, что свидетельствует о развитии грелинорезистентности и нарушении реципрокных отношений грелин-лептин. У подавляющего большинства больных с висцеральным ожирением, гиперлептинемией и гипергрелинемией выявляются компоненты метаболического синдрома (МС): стойкое повышение артериального давления, более тяжелое течение ишемической болезни сердца, синдром обструктивного апноэ [93]. В литературе МС чаще обсуждается в связи с высокой распространенностью и смертностью от сердечно-сосудистой патологии [261, 308]. Изменения органов пищеварения при МС остаются мало изученными. По результатам исследований, проведенных в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии (более 500 больных с МС, 1999 – 2006 гг.), наиболее часто встречающиеся заболевания органов пищеварения при МС представлены «метаболической триадой»: заболевания пищевода – 72 % случаев, заболевания гепатобилиарной системы – 64% случаев и заболевания толстой кишки – 68% случаев [93].

В 2005 году в Берлине на международном конгрессе по преддиабету и МС произошло ужесточение параметров диагностики МС. Абдоминальное ожирение – основной критерий диагностики МС. Параметры объема талии для мужчин должны составлять менее 94 см, для женщин – менее 80 см. Уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) у мужчин – более 0,9 ммоль/л, для женщин – более 1,1 ммоль/л. Содержание глюкозы в сыворотке крови натощак менее 5,6 ммоль/л.

Классические составляющие метаболического синдрома на настоящий момент:

- инсулинорезистентность с относительной гиперинсулинемией;

- нарушение углеводного обмена (нарушение толерантности к углеводам, инсулиннезависимый сахарный диабет);
- абдоминальное висцеральное ожирение;
- артериальная гипертензия;
- атерогенная дислипидемия (снижение апопротеина В);
- микропротеинурия;
- уменьшение фибринолитической активности в сыворотке крови;
- уменьшение VII фактора свертывания в сыворотке крови;
- гиперурикемия и/или подагра;
- ночное обструктивное апноэ;
- поликистоз яичников;
- НАЖБП.

В 2001 году экспертами Национального института здоровья в США к уже признанным составляющим метаболического синдрома была добавлена НАЖБП. Следует заметить, что в последние годы наряду с классическим МС, выделяют неполный МС, под которым понимается наличие лишь 2 – 3 из перечисленных признаков [93, 108].

В развитии жировой дистрофии печени выделяют экзогенный и эндогенный механизмы. Происходит увеличение всасывания в кишечнике экзогенных жирных кислот, глицерина, глюкозы, галактозы, фруктозы. Эндогенные механизмы – это усиление периферического липолиза, уменьшение использования жирных кислот печеночными клетками, повышение синтеза жиров, недостаток белка в печеночной клетке, снижение активности ферментов, принимающих участие в синтезе липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и их выделения гепатоцитом [10]. Дислипидемия (ДЛП) приводит к изменению гомеостатических констант, приводя к нарушению работы систем. В.С. Савельев предложил объединить нарушения при дислипидемии в липидный дистресс-синдром (ЛДС) [146]. ЛДС может проявляться поражением органа-мишени: ишемической болезнью сердца, нарушением кровоснабжения головного мозга,

сосудов нижних конечностей, органов пищеварения, стеатозом печени и поджелудочной железы, холестерозом желчного пузыря [130, 145]. При ЛДС происходит поражение печени, как органа-мишени: отмечаются изменения в гепатоцитах, купферовских клетках, эндотелиоцитах, эндотелии сосудов. Параллельно патологии печени идет формирование и атеросклероза сосудов.

Ряд исследователей считают, что при дислипидемии нарушаются только процессы желчеобразования и секреции желчи по причине поражения мембраны гепатоцитов. Другие авторы говорят о стеатозе печени при ДЛП как о «безвредном состоянии», устранить которое можно, убрав этиологический фактор [142, 192]. С этим мнением сложно согласиться, так как при стеатозе печени повреждаются митохондрии, лизосомы печеночных клеток, не используются СЖК, возможно развитие холестаза и гиперлипидемии.

При НАЖБП нарушение функции печеночных клеток способствует формированию желчных мицелл с высоким уровнем холестерина и низким фосфолипидов и желчных кислот, желчь становится литогенной, развивается желчно-каменная болезнь (ЖКБ) [22, 35], которая скорее вторична на фоне обменных нарушений [82]. У больных НАЖБП в 5 раз чаще, чем в популяции обнаруживают конкременты в желчном пузыре. При неалкогольном стеатозе и стеатогепатите желчные камни диагностированы у 18,2 и 31,1% больных соответственно. В то же время при развитии цирроза печени холелитиаз был выявлен у 41,7% пациентов [163].

Частота обнаружения ЖКБ у взрослого населения 10 – 15%. Отмечается тенденция к её увеличению [24, 25, 91, 98, 160]. Заболеваемость ЖКБ увеличивается с возрастом – до 9,53 – 11,16% у женщин и 1,94 – 2,16% у мужчин [143] и с нарушениями метаболизма: у лиц с сахарным диабетом (СД) в 17,6% [169], с избытком массы тела – в 64,7% и с ожирением – до 100% случаев [43].

Возможность взаимосвязи МС с формированием холелитиаза у женщин описывают ряд авторов, связывая это с наличием преимущественно абдоминального ожирения, что сопровождается базальной

гиперинсулинемией, признаками инсулинорезистентности, патологической реакцией инсулина на приём экзогенного жира [139]. Отмечается, что ряд факторов, способствующих развитию холелитиаза, связаны с МС: избыток холестерина в желчи, гипомоторные нарушения со стороны желчного пузыря, гиперинсулинемия [82].

Рост заболеваемости ЖКБ, склонность к «омоложению» связаны эпидемией метаболических болезней, таких как МС, ожирение, сахарный диабет, дислипидемия. В 1930 г. холелитиазом страдали пациентки, характеризующиеся как 5 F (female – женщина, fat – полная, fair – блондинка, fertile – имевшая беременность, forty – старше 40 лет) [208]. В настоящее время ЖКБ страдают и мужчины, есть пациенты с нормальным весом, с возрастом увеличивается вероятность, при наличии сахарного диабета, наследственности, патологии печени, приеме лекарственных препаратов [18, 53].

ЖКБ сопровождается снижением секреции и экскреции желчи печеночными клетками, и замедлением эвакуации в двенадцатиперстную кишку. При холелитиазе снижается выработка желчи гепатоцитами: при наличии в анамнезе ЖКБ до 1 года – у 67% пациентов, а при длительности заболевания более 5 лет – у 91% [84].

При ожирении четвертой степени в желчь секретируется в три раза больше холестерина, чем у здоровых, и в 2 раза больше, чем у больных ЖКБ [41]. У лиц с ожирением снижен синтез желчных кислот. При ожирении, жировой дистрофии, атеросклерозе снижается содержание первичных (холевых) кислот и гликоконъюгатов холатов, увеличивается уровень вторичных (дезоксихолевых) кислот. В гепатоцитах ядерные рецепторы (PPARs и LXRs) отвечают за транскрипцию и обмен холестерина. Рецепторы LXRs работают по механизму обратной связи за счет метаболитов холестерина, поддерживая уровень холестерина в клетке. Соответственно принимают участие не только в развитии атеросклероза, но и в синтезе холатов, транспорте холестерина желчи в каналикулах [106]. Сопутствует

ЖКБ, независимо от веса, нарушенная толерантность к экзогенному жиру в виде длительной постпрандиальной гипертриглицеридемии и отсутствием роста уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [139]. Внеклеточный транспорт холестерина нарушается при изменении уровня холестерина во фракциях липопротеидов, изменении содержания, качества и соотношения апопротеинов. К увеличению секреции холестерина приводят повышение веса и увеличение уровня триглицеридов, уменьшение активности ацил-КоЛ-холестеринацилтрансферазы холестерина и холестерин-7 α -гидроксилазы, повышение количества Апо-В или Апо-Е-рецепторов мембраны гепатоцита. Увеличение образования холестерина при НАЖБП и вторичной ЖКБ в тонкой кишке происходит из-за снижения поступления в кишечник желчных кислот. Повышение содержания в желчи холестерина можно объяснить нарушением энтерогепатической циркуляции и уменьшением синтеза желчных кислот в гепатоцитах (снижение активности 7 α -гидроксилазы) [105]. Таким образом, четко прослеживается связь метаболического синдрома с НАЖБП и ЖКБ [82].

Последние годы в патогенезе ЖКБ отводят нарушениям не только липидного [38, 169], но и углеводного обмена [198, 324]. ЖКБ, регистрируясь с высокой частотой у пациентов с сахарным диабетом, чаще осложняется острым холециститом. Поэтому больным СД даже с бессимптомными камнями в желчном пузыре рекомендуется профилактическая холецистэктомия [249]. В исследование ВОЗ «МОНИКА» в Новосибирске (1994 – 1995г.г.) среди мужчин в возрасте 35 – 54 года между СД и ЖКБ не выявлено связи, среди женщин в возрасте 25 – 64 года частота ЖКБ составляет 10,5 %, а СД – 37,5%, $p < 0,01$, унивариантный анализ: OR=5,0 (CL 2,04 – 12,2, $p = 0,001$). Ассоциация между сахарным диабетом и ЖКБ у женщин сохранилась и при многофакторном логистическом регрессионном анализе, включающем возраст, ИМТ, наличие артериальной гипертензии OR=53,9 (95%CL 1,47 – 10,5, $p = 0,006$). В женской популяции 25 – 64 года

распространённость СД составляла 6,7%, среди женщин с ЖКБ – 20,0% лиц с СД, $p < 0,05$ [238].

Большой риск развития ЖКБ при СД может быть обусловлен нарушением у них моторики желчного пузыря с склонностью к стазу, что приводит к образованию холестериновых кристаллов в желчном пузыре и росту желчных камней [241]. Снижение экспрессии гена рецептора холецистокинина-А выявлено у больных ЖКБ и СД, что может быть причиной гипомоторики желчного пузыря у больных с сочетанием ЖКБ и СД [212]. Наиболее частым нарушением липидного обмена при инсулинзависимом СД является гипертриглицеридемия [169, 198]. Гипомоторика желчного пузыря у лиц с гипертриглицеридемией с СД может быть обусловлена снижением чувствительности к холецистокинину даже на фоне нормального состава желчи [252, 119].

В течение трех десятилетий определяется влияние гормонов желез внутренней секреции и гастроинтестинальных гормонов на работу системы пищеварения [20, 161, 56]. Изменения гормонального гомеостаза взаимосвязаны с заболеваниями органов пищеварения [20, 100]. Изучаются гормоны, регулирующие процессы желчеобразования и желчеотделения [20, 25, 56, 63].

От функциональной активности коры надпочечников, уровня кортизола, зависит, как протекает патологический процесс [116]. Биологическая защитная реакция осуществляется при нарушении гомеостаза [1, 288].

Гиперинсулинемия является пусковым моментом для развития «порочного круга»: ИР – ГИ – ожирение – ИР и т.д. [118]. Человечество стало способно стимулировать чувствительности тканей к инсулину на периферии в ходе эволюционного развития. Необходимая для депонирования жировая ткань на сегодняшний день перезагружена при повышенном уровне инсулина, на фоне высококалорийного питания и небольших затрат энергии. Избыточное питание и недостаточная физическая активность усугубляют инсулинорезистентность жировой ткани и способствуют гиперинсулинемии,

которая должна быть для преодоления порога сниженной чувствительности к инсулину.

При ГИ, во-первых, изменяется углеводный обмен. При усугублении ИР поджелудочная железа адаптируется к компенсаторной ГИ до определенного уровня, следствием декомпенсации является формирование толерантности к глюкозе (НТГ) или инсулиннезависимому сахарному диабету (ИНСД). Во-вторых, изменения жирового обмена происходят как за счет усиления липолиза в жировых депо, чтобы обеспечить энергию тканям в виде жирных кислот, так и изменения образования липопротеидов в печени [93]. При повышенном уровне глюкозы и инсулина в печени образуется из глюкозы много триглицеридов, что ведет к увеличению содержания ЛПОНП и снижению ЛПВП. При повышении уровня инсулина синтез печенью ЛПОНП увеличивается. Регулируется элиминация ЛПОНП также в зависимости от уровня инсулина. Инсулинорезистентность приводит к резистентности липопротеинлипазы и снижению элиминации ЛПОНП. Увеличение образования и снижение элиминации способствует накоплению ЛПОНП (триглицеридов) в плазме крови. Понижается уровень ЛПВП, синтез которых связан с продуктами распада ЛПОНП. Показано также, что гиперинсулинемия приводит к ЛПВП. Таким образом, наличие ИР и повышенного уровня инсулина способствует развитию дислипидемии с избытком уровня ЛПОНП (триглицеридов) и недостатком ЛПВП в плазме крови. Развивающаяся дислипопротеидемия имеет атерогенный характер [47]. В-третьих, ИР и компенсаторная ГИ способствуют формированию артериальной гипертензии, поскольку ГИ увеличивает реабсорбцию натрия в дистальных канальцах почки, задерживает воду и увеличивает объем циркулирующей крови. Также при ГИ компенсаторно повышается тонус симпатической нервной системы. В-четвертых, изменяется фибринолитическая активность крови, так как ГИ, вызывая накопление жира, способствует синтезу в жировых депо фактора, блокирующего активатор плазминогена, уменьшая фибринолиз и усиливая клеточную агрегацию. Перечисленные факторы имеют значение при МС,

который к настоящему времени включает в себя изменения нарушения метаболизма [93]. В литературе наличие инсулинорезистентности является одним из факторов риска развития НАЖБП [300, 311, 229].

Инсулин синтезируется β -клетками поджелудочной железы. Сначала образуется проинсулин, затем от него отделяется инсулин и С-пептид при участии протеолитических ферментов: трипсиноподобного фермента и карбоксипептидазы В. По активности и времени существования различаются 3 белка (инсулин, проинсулин и С-пептид) секреторной гранулы. Неактивной частью проинсулина считается С-пептид. Есть данные о совместном использовании С-пептида и инсулина у пациентов инсулинозависимым диабетом, уменьшении риска развития новых симптомов ангиопатии [8].

Влияние тиреоидных гормонов щитовидной железы на белковый и липидный обмен широко освещено в литературе. Ускорение синтеза и снижение распада белка, увеличение содержания метионина, цистеина отмечено при введении тироксина. Трийодтиронин стимулирует аутофагию лизосом и использует меченую аминокислоту, ускоряя обмен белка. Показано участие трийодтиронина в синтезе гликогена в печени. Гормоны щитовидной железы принимают участие в жировом обмене. При тиреоидэктомии в печени уменьшается уровень фосфатидилэтаноламина, фосфатидилинозита, холестерина и увеличивается количество фосфатидилхолина [20, 211, 234, 316]. По данным одних источников, увеличивается ток желчи при повышении уровня тиреоидных гормонов, и формируется холестаза при их снижении [51, 52, 79, 246, 299, 313, 318]. С другой стороны, холелитиаз чаще развивается у больных с тиреотоксикозом [18, 67, 223, 227, 247, 298].

В литературе есть данные о взаимосвязи СТГ и образовании белка в гепатоцитах. Гормона роста в эксперименте увеличивал синтез белка и массу печени. Липолитическое действие при введении гормона проявляется увеличением в плазме содержания СЖК. СТГ способствует синтезу белковых составляющих аденилатциклазы – фермента, стимулирующего выработку

цАМФ. В результате активируется гормоночувствительная липаза в жировых депо, усиливается липолиз триглицеридов [20].

Влияние гастрина распространяется на секрецию, моторику и трофику желудочно-кишечного тракта. [107]. Способствует улучшению кровотока и улучшает метаболизм печеночных клеток [20, 281]. Повышение гастрина при хроническом гепатите ряд авторов связывают с наличием у больных гипохлоргидрии желудочного сока [236]. Снижая уровень ЦАМФ и воздействуя на рецепторы мышцы желчного пузыря, пентагастрин улучшает его моторно-эвакуаторную функцию [20, 56, 107]. Ряд авторов выявили взаимозависимость гастрина и ХХК желчи у больных ЖКБ [3, 166]. Гастрин, через усиление продукции соляной кислоты и пепсина, способствует выработке секретина, тем самым увеличивает образование и выделение желчи [28, 161].

Данные литературы говорят о том, холецистокинин (ХК-ПЗ) и гастрин – это гормоны, принимающие самое важное участие в работе органов пищеварения. Улучшению сократительной способности желчного пузыря, по данным ряда исследователей, способствует холецистокинин [21,40, 55, 100 137, 138,176, 250, 303]. Известно, ХК-ПЗ и гастрин, гормоны, относящиеся к пептидам (церулеинам) и работают однонаправлено [20, 35, 63, 168]. Ряд авторов отметили снижение уровней гастрина, ХК-ПЗ и секретина при бессимптомном течении холелитиаза и гипомоторике желчного пузыря в сочетании язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки [150].

ХК-ПЗ стимулирует желчеотделение и увеличивает концентрацию бикарбонатов и хлоридов. ХК-ПЗ сокращает желчный пузырь на 30%-80% объема и одновременно расслабляет сфинктер Одди, делая его единственным в своем роде [20, 65, 70, 161, 103, 133, 195, 200]. Ряд авторов считают, что важная роль в развитии нарушений билиарного тракта принадлежит холецистокинину и простагландинам, через которые работает гормон [29, 64, 134, 141].

1.3. Особенности клинической картины и диагностики жирового гепатоза

Жировая дистрофия печени чаще протекает бессимптомно у большинства (48,0 – 100%) больных. Остальные отмечают дискомфорт в животе, ноющие, ноющие или тупые боли в правом подреберье. Пациенты чаще предъявляют жалобы со стороны сердечнососудистой, пищеварительной, эндокринной системы, опухолевых заболеваний и изменения со стороны печени у них обнаруживается случайно [287, 268].

Изменений в биохимических анализах крови, как правило, не обнаруживается. Может быть выявлена уробилиногенурия, гипертриглицеридемия. Активность АЛТ незначительно повышена у больных жировым гепатозом и превышает норму в 1,5 – 2 раза. Отмечается у ряда больных гиперлипидемия, особенно при ожирении, сахарном диабете 2 типа, повышение уровня тимоловой пробы, α_2 -, β - и γ -глобулинов [132].

При НАЖБП необходимо исключить алкогольный анамнез. Трансферрин, частично лишенный сиаловых кислот, и митохондриальный изофермент АСТ обладают наибольшей чувствительностью и специфичностью, но редко используются. Поэтому тщательный сбор анамнеза остается наиболее важным моментом диагностики у практикующих врачей [93].

С помощью УЗИ возможно проведение обследования больного с патологией гепатобилиарной системы. Ультразвук является упругими волнами частотой 20 – 10 МГц [94]. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) печени возможно диагностировать жировую дистрофию [39, 93, 132, 248]. Чувствительность метода составляет 85%, а специфичность 94% [245]. Сонографическая характеристика стеатоза печени включает определенные признаки: гепатомегалия, круглый нижний край печени, однородность структуры, повышение эхогенности, уменьшение звукопроводимости, “сглаженность” сосудистого рисунка [112]. Субъективность в интерпретации данных затрудняет оценку распространенности и интенсивности

патологического процесса. Большими возможностями обладает компьютерная, особенно моноэнергетическая, томография. Магнитно-резонансная томография с фазовым контрастированием позволяет точнее определять площадь поражения печени и выраженность жировой инфильтрации [267].

Возможность постановки диагноза некалькулезный холецистит с помощью УЗИ составляет 98% [210]. Утолщение стенки желчного пузыря наблюдается при воспалении, уплотнение стенки при склеротических изменениях в стенке. Оценка размеров желчного пузыря не является критерием постановки диагноза [19, 63]. Эхографическая картина пузырной желчи может быть представлена взвесью гиперэхогенных частиц (ВГЧ), эхонеоднородной желчью с наличием сгустков и замазкообразной желчью (ЗЖ) [63, 88]. Точность эхографии в диагностике камней желчного пузыря 92,4 –92,8% [196].

Достаточно новый неинвазивный метод, позволяющий с достаточной точностью судить о стадии фиброза печени – ультразвуковая эластография [256]. Первая информация об эластографии была опубликована около 20 лет назад [93]. Эти технологии сейчас широко применяются в магнитно-резонансной томографии, методах лучевой диагностики. Литературные данные малочисленны по ультразвуковой эластографии печени при ее диффузной и очаговой патологии, данных по печени без патологии практически нет [113]. Диагностическая доступность по данным Топильской Н.В. и соавт. (2011) составляет 52,56%. Возможность эластографии печени зависит от индекса массы тела пациентов с НАЖБП. Наличие и выраженность фиброза печени являются ключевыми факторами, определяющими терапевтическую тактику при хронических диффузных заболеваниях печени. Дают возможность динамического наблюдения за больными, оценить эффективность лечения и прогрессирование заболевания. Неинвазивность применяемого метода снизила количество больных, которым было необходимо проведение пункционной биопсии печени [173].

Эластография сдвиговой волны дает возможность изучить упругие свойства тканей и диагностировать изменения на ранних стадиях [4]. В настоящее время при проведении ультразвукового исследования различных органов и систем наряду с серошкальным изображением анатомических структур получают качественную и количественную информацию о макро – и микроваскуляризации (доплерографические методики и ультразвуковые контрастные вещества), пользуются трехмерными данными с точным определением объема (трехмерная эхография в режиме реального времени) и оценивают механические (упругие) свойства тканей (компрессионная эластография, эластография сдвиговой волны), в том числе возможность оперировать абсолютными значениями скорости сдвиговой волны или модуля Юнга. Это позволяет оценить не только структурные, но и функциональные изменения.

Эластография сдвиговой волны – методика, которая позволяет оценивать эластические свойства тканей при проведении обычного ультразвукового исследования путем измерения значений скорости сдвиговой волны (м/с) или модуля Юнга (кПа) в интересующих нас органах и тканях. Эластография сдвиговой волны характеризуется рядом преимуществ, среди которых меньшая операторозависимость, хорошая воспроизводимость и количественное представление искомого параметра – жесткости или эластичности. В настоящее время в общей ультразвуковой практике используют точечную эластографию сдвиговой волной и двумерную эластографию сдвиговой волной.

Точечная эластография сдвиговой волны (point shear wave elastography) позволяет оценить скорость сдвиговой волны в зоне интереса, которую под контролем серошкальной эхографии мы можем установить в интересующий нас участок органа, ткани или образования. На экране отображаются среднее значение скорости сдвиговой волны (м/с) и глубина расположения зоны интереса [113].

В зависимости от компании–производителя точечная эластография сдвиговой волны также называется ARFI-эластографией (Siemens-Германия) или ElastPQ (Philips, Нидерланды). При сопоставлении результатов, полученных на приборах разных производителей на одних и тех же больных, имеются достоверные различия. Однако это не помешало в обоих случаях продемонстрировать высокие показатели информативности в дифференциации здоровых пациентов и больных с хроническими заболеваниями печени (хронический гепатит, цирроз печени) при несколько различных пороговых значениях. Для ARFI-эластографии признак «скорость сдвиговой волны $> 1,40$ м/с» характеризовался чувствительностью 59,7%, специфичностью 99,0%, предсказательной ценностью положительного теста 97,5%, предсказательной ценностью отрицательного теста 78,4% и AUC 0,822; для ElastPQ признак «скорость сдвиговой волны» $> 1,23$ м/с – 74,6%, 89,9%, 83,3%, 83,9% и 0,581 соответственно [306]. При двумерной эластографии сдвиговой волной получают информацию в районе интереса (цветовом окне), где разными цветами картируются участки с разными значениями скорости сдвиговой волны (или разными значениями модуля Юнга). Цвет в районе интереса определяют именно цифровые значения указанных параметров. Можно определить участки повышенной жесткости и поставить зону интереса (Q-Box) (которая отображает подробную цифровую информацию в выбранном участке) прямо на них. Для сравнения зону интереса (Q-Box) можно поставить на неизмененную ткань органа (неизмененную, по крайней мере, при серошкальной эхографии). Все это под серошкальной навигацией. Предварительно можно получить и доплерографическую характеристику образования или ткани.

Для каждой зоны интереса (Q-Box) представлены следующие статистические характеристики (правая сторона экрана, под цветовой шкалой): среднее значение модуля Юнга (E_{mean} , кПа), максимальное значение модуля Юнга (E_{max} , кПа), минимальное значение модуля Юнга

(E_{\min} , кПа), стандартное отклонение от среднего значения модуля Юнга (SD , кПа), а также диаметр зоны интереса (Q -Box, мм) [185].

Значение скорости сдвиговой волны можно переводить в значения модуля Юнга, применяя известную формулу:

$$E \approx 3\rho c_s^2 \text{ (Па)}$$

где E – модуль Юнга (Па), ρ – плотность ткани ($\approx 1000 \text{ кг/м}^3$), c_s – скорость сдвиговой волны (м/с).

С учетом того что используют единицу измерения кПа (1000Па), формула приобретает вид:

$$E \approx 3c_s^2 \text{ (кПа)}$$

При повышении значений модуля Юнга или скорости сдвиговой волны жесткость повышается, при понижении – уменьшается [113]. Двумерная эластография сдвиговой волной на сегодняшний день есть не только у компании Supersonic Imagine (Франция), но появилась и у многих других производителей ультразвукового оборудования: GE HC (США), Siemens (Германия), Toshiba (Япония).

В результате действительная эластичность ткани исследуемой области выражается в килопаскалях [17, 144]. Показатели эластографии печени соотносятся со стадиями фиброза печени (ФП), оцененными при гистологическом исследовании [128, 202]. У пациентов с ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ может наблюдаться повышение плотности ткани печени. Так, среднее значение эластичности печени в этой категории больных составило $6,5 \pm 0,3$ кПа по сравнению с $5,3 \pm 0,1$ у лиц без ожирения и метаболическим синдромом [293]. По другим данным, не только ожирение, но и незначительный избыток массы тела (ИМТ – 25 – 30 кг/м^2), а также стеатоз печени, верифицированный гистологически, служат основанием для коррекции показателей эластичности [5, 6, 230, 232, 272, 293].

Новые неинвазивные технологии диагностики заболеваний печени – тест FibroMax (FM), разработанный компанией Биопредиктив (Париж, Франция). Фибромакс является сочетанием пяти неинвазивных тестов:

ФиброТест (диагностика фиброза печени), СтеатоТест (диагностика жировой дегенерации печени), АктиТест (оценка некрвоспалительной активности), AshТест (диагностика алкогольного стеатогепатита у пациентов, злоупотребляющих спиртными напитками), NashТест (диагностика неалкогольного стеатогепатита у пациентов с метаболическим синдромом).

FibroTest отображает стадии фиброза (F0-F4) по международной системе оценки фиброза печени METAVIR. Результаты FibroTest позволяют использовать их в клинической практике для мониторинга прогрессирования фиброза и оценки эффективности противофиброзной терапии.

FibroTest (FT), входящий в состав FibroMax (FM), позволяет оценить уровень фиброза, а также степень некрвоспалительной активности. FT имеет высокую надежность при выраженных стадиях фиброза – прогностическая ценность отрицательного результата (NPV – negative predictive value) и PPV составляют 90 и 70 % соответственно [165]. FibroMax определяет показатели на основании результатов биохимических тестов крови: 6 анализов (альфа-2-макроглобулин, аполипопротеин А1, билирубин, гаптоглобин, гамма-глутаминтранспептидаза, аланин-аминотрансфераза) – для FT и 10 (альфа-2-макроглобулин, апо-липопротеин А1, билирубин, гаптоглобин, гамма-глутаминтранспептидаза, аланинаминотрансфераза, аспарагинаминотрансфераза, глюкоза, триглицериды, общий холестерин) – для FM. Тест FM представляет собой альтернативу биопсии печени, в частности, в случае противопоказаний для выполнения биопсии, а также предназначен для выявления гепатита и нарушений обмена веществ [302].

В настоящее время прижизненное морфологическое исследование ткани печени проводится в наиболее сложных для клинической диагностики случаях [211]. Пункционная биопсия печени необходима для оценки индекса гистологической активности НАЖБП, индекса стеатоза и стадию фиброза печени, дифференцировку неалкогольного стеатоза и стеатогепатита (НАСГ) с гепатитом вирусной или другой природы, гранулематозом [132, 190, 255]. Биопсия печени – инвазивная процедура, применение её в качестве скрининг-

метода невозможно, так как показания и условия проведения исследования строго регламентируются [89] и существует большое количество осложнений (кровотечение внутрибрюшное, перитонит желчный, травматизация органов брюшной полости, инфицирование полостей плевральной и брюшной) [9]. Но ценность биопсия печени несомненна в плане прогноза НАЖБП и погрешностей неинвазивных методик при оценке степени выраженности фиброза [132, 211, 279]. Хотя необходимо учитывать неравномерное распределение патологического процесса, инвазивность процедуры, высокую стоимость, риск осложнений, сложность динамического наблюдения при проведении биопсии печени [220].

Для оценки функциональных и органических особенностей гепатобилиарной системы используется динамическая гепатобилисцинтиграфия (ДГБСГ). Радионуклидный способ диагностики, при котором используется радиофармпрепарат. Высокая информативность, объективность, специфичность и физиологичность гепатобилисцинтиграфии, а так же возможности ранней диагностики заболеваний печени отражена в литературе [95, 130]. Исследование не имеет аналогов, так как радиофармпрепарат включается в метаболические процессы печени. В литературе описана методика проведения исследования [30, 68, 95]. Используемая для динамической гепатобилисцинтиграфии ОФЭКТ-КТ – технология, органично сочетает в себе функциональную чувствительность ОФЭКТ с высокой анатомической детализацией многослойной компьютерной томографии. Подобное сочетание обеспечивает высокое качество изображений, позволяющее точно локализовать очаги поражения. ОФЭКТ-КТ обеспечивает одновременное получение диагностической информации для обоих типов исследований. Это приводит к повышению точности обоих типов исследования. Точное совмещение анатомических и функциональных изображений повышает надежность определения и локализации очагов поражения.

1.4. Современные подходы к терапии жирового гепатоза

Общепринятой схемы лечения НАЖБП не существует. При лечении необходимо оценивать причинный фактор развития, фоновые заболевания, такие как гиперлипидемия, ожирение, сахарный диабет 2-го типа [93].

Рекомендуется отмена токсичных для печени лекарственных препаратов, что сопровождается нормализацией функций печени [37]. Учитывая отчетливую взаимосвязь между жировым гепатозом и ожирением, рекомендуется нормализация массы тела. Снижение массы тела способствует уменьшению содержания триглицеридов и степени фиброза в ткани печени [101]. Желательно ступенчатое снижение массы тела, так как быстрое снижение при занятиях спортом или строгой диете может приводить к патологическим изменениям в печени [213].

В настоящее время лекарственных препаратов с тем или иным доказанным научно механизмом влияния на обмен печеночной клетки и выведение жиров из гепатоцитов нет. Но медикаментозное лечение снижает перекисное окисление липидов, улучшает дезинтоксикационную функцию гепатоцитов, замедляет мезенхимально-воспалительные процессы и развитие фиброза [93, 187, 259]. Антиоксиданты, применяемые в лечении, не приводят к достоверным гистологическим изменениям в печени, хотя и воздействуют на механизмы перекисного окисления липидов [93].

По данным ряда авторов, причиной поражения печени считается патологическое изменение мембран печеночных клеток и ферментных систем, находящихся на мембранах [62, 97]. Мембрана клетки является регулятором взаимоотношений клетки с внешней средой [14]. Печеночная клетка биполярна, отвечает за процессы желчеобразования и желчевыделения [97]. В мембранах клеток печени преобладают фосфатидилхолин (ФХ) (80-90%), лецитин и фосфатидилэтаноламин [258]. Холестерин – основной стероид мембран. Стероиды мембран представлены в основном холестерином. При избытке холестерина уменьшается подвижность мембраны, увеличивается вязкость бислоя, замедляются ферментативные процессы [13, 97, 114].

«Эссенциальные» фосфолипиды встраиваются в мембрану гепатоцитов на белках переносчиках, что приводит к снижению уровня холестерина в мембране [97].

В здоровой печени эндогенные фосфолипиды образуются в достаточном количестве для хорошего функционирования мембран. При заболеваниях печени нарушается процесс образования фосфолипидов, возникает потребность в эссенциальных фосфолипидах, получаемых из бобов сои. Это фракция фосфатидилхолина (ФХ, лецитин) в составе которого присутствуют в большом количестве 2 разных молекулы полиненасыщенных жирных кислот: олеиновой и линолевой [226, 240]. Выделяют механизмы восстановления мембран клеток эссенциальными фосфолипидами: заполнения щелей мембран, восстановление их проницаемости и “текучести”, нормализация работы ферментных систем, а затем и самой клетки. Также отмечается нормализация антигенной структуры мембран, останавливается воспаление и активируются иммунокомпетентные клетки. Восстанавливается обмен и транспорт липидов [148].

В лечении жирового гепатоза широко используют и другие гепатопротекторы [131]. Назначение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) патогенетически обосновано при НАЖБП. Механизмы действия УДХК многочисленны. Гепатопротекторный эффект реализуется за счет гидрофильной группы, которая встраивается в бислой фосфолипидов мембраны гепатоцита и холангиоцита, нормализует её текучесть, что нормализует структуру клеток. Литолитическое действие осуществляется за счет увеличения образования с холестерином жидких кристаллов. Гипохолестериновое воздействие происходит за счет снижения ГМК-КоА-редуктазы, что снижает его секрецию в желчь и обратное всасывание в кишечнике. Антихолестатическое – за счет вытеснения пула токсичных желчных кислот, уменьшения концентрации гидрофобных желчных кислот за счет усиления экзоцитоза в печеночных клетках при активировании Са-зависимой 1-протеинкиназы и усиления выведения гидрофобных желчных

кислот в кишечник. Антиоксидантное – за счет активации глутатионвосстанавливающих ферментов, уменьшение концентрации свободных радикалов. Антиапоптотический и антифибротический эффект проявляется в защите митохондрий от повреждения, снижении окислительного стресса, подавлении апоптоза, стимулируемого токсинами, регуляции протеинов клетки, отвечающих за апоптоз, способствуя обратному развитию фиброза. Иммуномодулирующий эффект осуществляется при уменьшении экспрессии молекул HLA I класса на печеночных клетках и HLA II класса на холангиоцитах, снижении образования иммуноглобулинов и цитокинов (интерлейкины-1,2,4 и 6, ФНО- α , γ -интерферон) [110].

Возможно, УДХК стоит рассматривать и как важный профилактический агент при НАЖБП: доказано, что в эксперименте УДХК предотвращает развитие стеатоза печени [177].

УДХК влияет на экспрессию фарнезоидного X-рецептора α (FXR α), который, кроме регуляции активности фермента холестерин-7- α -гидроксилазы (CYP7A1), увеличивает количество ядерных пероксисомных пролифератор-активируемых рецепторов альфа (PPAR α), рецепторов липопротеидов очень низкой плотности и усиливает активность липопротеидлипазы сыворотки крови [58, 201]. УДХК в меньшей степени стимулирует экспрессию FXR α , чем первичные желчные кислоты. Возможно, УДХК увеличивает концентрацию первичных и вторичных желчных кислот в кишечнике, стимулируя их воздействие на FXR α . Поэтому влияние УДХК на уровни липопротеидов может иметь значение только при использовании ее в комбинации с другими липидснижающими препаратами [48]. По данным литературы, применение УДХК оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы и уменьшению выраженности стеатоза и воспаления по результатам биопсии [16, 331].

Пациентам с гиперлипидемией показано наблюдение и, возможно, специфическая гиполипидемическая терапия. Наиболее часто используются

статины (ингибиторы 3 – гидроксиметил – глутарил – коэнзим – А – редуктазы) [16].

Статины блокируют фермент ГМГ – КоА – редуктаза, который отвечает за синтез холестерина, уменьшая его. Это ведет к увеличению рецепторов для ЛПНП, их удалению и снижению в крови. Как следствие снижаются и их предшественники – ЛПОНП [182, 186].

Статины являются хорошо переносимыми гиполипидемическими средствами, но могут возникать изменения со стороны печени в виде увеличения уровня в крови АЛТ, АСТ у 1-5% больных, устраняющиеся после отмены лекарственного средства [15, 183, 294].

НАЖБП является составляющим компонентом МС [44]. В Швеции из 129 больных с морфологически доказанной НАЖБП за 15 лет наблюдений умерли 12,7% от сердечно-сосудистых заболеваний и только 1,6 % от печеночной патологии [221]. Ряд авторов считает, что НАЖБП является не только причинным фактором развития атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, но и определяет их исход в большей степени, чем исход заболеваний печени [264]. Статины считают стандартом в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний [182, 186]. Статины ингибируют 3-гидроксил-3-метил глутарил-КоА-редуктазу. Клинический эффект выражается не только в гиполипидемическом действии, но и в противовоспалительном, антипролиферативном, иммуномодуляторном действии [15, 294]. Статины косвенно влияют на состояние печени при НАЖБП, снижая уровень ЛПНП, тем самым уменьшая окисление СЖК.

С другой стороны, наличие НАЖБП является противопоказанием для приема статинов в случае повышения уровня трансаминаз более 2-3 норм. Мы учитывали этот момент. У наших больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза показатели АЛТ, АСТ превышали показатели группы контроля, но оставались в пределах нормативных значений. В литературе есть данные о том, что сочетание УДХК и статинов эффективнее, нежели монотерапия статинами в удвоенной дозе [194]. Также нас заинтересовал вопрос о

межлекарственном взаимодействии УДХК и статинов, в частности аторвастатина. В своей работе Корнеева О.Н. и Драпкина О.М. (2012) говорят о том, что, индукцию субстрата изофермента СУР3А4 может вызывать УДХК, а метаболизация аторвастатина происходит при участии субстрата изофермента СУР3А4. Являясь индуктором СУР3А4, УДХК не может усиливать токсичность и повышать частоту побочных реакций. Гиполипидемическое действие УДХК при совместном применении с аторвастатином служит альтернативной терапией дислипидемии при патологии печени [46].

Взаимосвязь инсулинорезистентности и жирового гепатоза является основанием для использования препаратов, усиливающих чувствительность к инсулину в тканях, в том числе печени [284]. Исследования эффективности метформина – препарата из группы бигуанидов, при жировом гепатозе показали краткосрочные ультразвуковые и биохимические, а также морфологические позитивные изменения. Метформин уменьшает инсулинорезистентность за счёт снижения глюконеогенеза в печени, липогенеза и окисления СЖК, уменьшает активность трансаминаз, признаки стеатоза в печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [69].

Метформин снижает инсулинорезистентность в ткани печени, препятствует глюконеогенезу из лактата, снижая уровень гликемии натощак, уменьшает окисление липидов и СЖК. Под действием метформина усиливается активность тирозинкиназы и экспрессия рецепторов к инсулину в печени. Метформин активирует аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу (АМФК) – фермента клетки, поддерживающего работу клетки при недостатке энергетического субстрата. В эксперименте показано, что воздействие метформина на АМФК обусловлено влиянием на митохондрии путем угнетения комплекса 1 дыхательной цепи и уменьшением образования кислородных радикалов. Важно, что метформин понижает аппетит, действуя анорексигенно на периферии. Препарат, контактируя со слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), действует на секрецию глюкагоноподобного

пептида-1. Снижение аппетита приводит к уменьшению съеденной пищи, а следовательно к понижению уровня глюкозы в сыворотке крови и массы тела. Также снижения содержания глюкозы, особенно постпрандиальной гликемии, обусловлено снижением всасывания углеводов и улучшением использования глюкозы клетками слизистой кишечника [69, 153, 184,191, 257, 320].

В метаанализе у 4570 лиц из группы риска на развитие СД метформин улучшал липидный спектр, снижая уровень ТГ, ХС ЛПНП и повышая – ХС ЛПВП [296]. Возможно, снижая биосинтез липидов в кишечнике и печени, метформин снижает уровня общего холестерина (на 0–1,27 ммоль/л). Благодаря воздействию препарата снижается печеночный синтез ЛПОНП, хиломикрон и остатков хиломикрон после еды. Вышеприведенные изменения липидного спектра являются антиатерогенными. Также важным является уменьшение количества свободных жирных кислот, оказывающих токсическое воздействие на миокард и ухудшающих состояние эндотелия [153].

В литературе мы встретили противоречивые данные по применению метформина. Метформин не влиял на уровень АЛТ у больных НАЖБП в исследовании J.E.Lavine (2011) [260]. По результатам более позднего рандомизированного исследования был обнаружен незначительный эффект метформина при НАСГ [301]. В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании при НАСГ не выявлено влияния метформина на стеатоз печени, оцениваемого по данным гистологии, по данным компьютерной томографии, по NAS-шкале, на маркеры инсулинорезистентности или воспаления [244]. В метаанализе, проведенном Rakoski M.O. (2010), метформин не влиял на гистологическую картину печени при НАСГ [284].

При лечении больных не уделяется должного внимания изучению физико-химических свойств желчи при НАЖБП. В ряде работ указано, что при НАЖБП на стадии жировой дистрофии выявляется склонность желчи к камнеобразованию [26].

Подводя итог, можно говорить о том, что НАЖБП является полиэтиологическим заболеванием. Сопутствующие заболевания или фон для развития жирового гепатоза: ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гиперлипидемия могут формировать преобладающую клиническую картину. Не все нарушения ряда метаболических процессов, функционального состояния печени и билиарных путей и гормональных регуляторных систем определены при НАЖБП. Не изучены полностью частота и особенности развития холелитиаза при стеатозе печени. На сегодня перспективными остаются вопросы по поиску оптимальных лечебных мероприятий и разработке прогностических критериев в организации эффективной диспансеризации.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика контингента обследованных больных

Проведено обследование 288 пациентов с НАЖБП на стадии жирового гепатоза. Результаты исследований фиксировались в разработанных клинико-информационных картах (приложение). Руководство ICH по Доброкачественной клинической практике использовано при проведении исследования. Согласно Приказу № 390н Минздравсоцразвития РФ от 23 апреля 2012г. (зарегистрирован Минюстом РФ 5 мая 2012 г. под № 24082) обследование и лечение проводили на основе информированного добровольного согласия больного. Комитетом по биоэтике ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, получена одобрительная форма (аппликационный №567 от 24.10.2017 г.) для проведения настоящего исследования.

При отборе пациентов нами учитывались критерии включения и не включения пациентов в исследование.

Критерии включения пациентов в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте 20 – 70 лет;
- наличие жирового гепатоза;
- наличие подписанного информированного согласия.

Критерии не включения пациентов в исследование:

- гиперчувствительность к исследуемым препаратам;
- беременность и лактация;
- психические расстройства;
- онкологические заболевания;
- наличие фиброза и цирроза печени любой этиологии;
- острый гепатит любой этиологии;
- алкогольная болезнь печени;
- вирусное поражение.

Критерием не включения из обследования являлось употребление алкоголя у больных жировой болезнью печени. Мы учитывали данные анамнеза (отсутствие употребления алкогольных напитков регулярно). Также нами использовался специальный CAGE опросник [297].

Группа наблюдения формировалась среди больных круглосуточного стационара в гастроэнтерологическом и терапевтических отделениях БУЗ УР «Городская клиническая больница № 8 им. Однопозова И.Б. МЗ УР» за период 2004 – 2014 г.г. Мы сравнивали полученные в ходе исследования результаты с показателями контрольной группы, сформированной из 50 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 50 лет, не имевших отклонений со стороны гепатобилиарной системы.

Расчет объема выборки с уровнем статистической мощности исследования ($p=0,80$) проведен с помощью статистических программных пакетов STATISTICA 6.1 (StatSoft), позволяющим оценить выборочную совокупность, соответствующую нормальному распределению.

Для выявления НАЖБП были сделаны УЗИ гепатобилиарной системы и эластография печени. Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы проведено 3890 пациентам с факторами риска НАЖБП: ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к углеводам. По данным УЗИ печени выявлен стеатоз у 316 пациентов НАЖБП. Отмечены следующие признаки стеатоза печени: увеличение размеров печени, повышение ее эхогенности (эхогенность печени превышает эхогенность почек), относительно сниженная плотность печени по сравнению с селезенкой (печеночно-селезеночный индекс менее 1), снижение звукопроводимости, ухудшение визуализации ветвей портальной и печеночной вен.

С помощью УЗИ желчного пузыря мы оценивали состояние полости желчного пузыря, дополнительные включения. В пузырной желчи в группе наблюдения у 62 (21,53%) пациентов определялся билиарный «сладж», из которых у 38 (13,19%) больных выявлена взвесь гиперэхогенных частиц, желчь со сгустками эхонеоднородная – у 16 (5,56%) и замазкообразная желчь

– у 8 (2,78%) больных. Билиарного «сладжа» у 226 пациентов группы наблюдения не выявлено.

Ультразвуковая эластография проведена 316 пациентам с целью исключения фиброза в паренхиме печени. В исследуемом участке оценивались показатели эластичности ткани печени: среднее, минимальное и максимальное и стандартное отклонение (SD) модуля Юнга. Средняя жесткость паренхимы печени при проведенной эластографии оказалась достоверно выше ($p=0,01$) показателей эластичности печени в группе контроля и соответствовала стадии фиброзных изменений F0 по шкале Metavir у 288 больных (таб. 2.1).

Таблица 2.1

Показатели эластичности ткани печени у больных НАЖБП

Показатели	Контрольная группа (n=50)	Группа наблюдения (n=288)	p
Средняя жесткость кПа	4,2±0,3	5,41±0,29	0,01
Степень фиброза	F0	F0	

Примечание: n – число наблюдений; p – достоверность по отношению к контрольной группе.

Результаты цветовой шкалы (рис.2.1) отмечаются в диапазоне синего цвета, свидетельствуя об отсутствии фиброза в ткани печени.



Рис. 2.1. Результаты эластографии печени у пациента жировым гепатозом.

Полученные результаты свидетельствуют об отсутствии фиброза у обследуемых больных НАЖБП на стадии жировой дистрофии, что имеет большое значение в плане тактики ведения больного и прогноза заболевания.

Группу наблюдения после проведения УЗИ и эластографии печени составили 288 пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза. Исходно им проведены исследования согласно задачам. В лечении выделено 3 группы пациентов: в первую группу вошли 57 пациентов, принимающих УДХК и аторвастатин, во вторую – 65 пациентов, получающих УДХК и метформин. В третью группу вошли 66 больных, принимающих УДХК. Повторный осмотр осуществлялся через 30 дней, 6 и 12 месяцев.

Схема дизайна представлена на рисунке 2.2.



Рис. 2.2. Дизайн исследования.

В нашей работе под термином НАЖБП мы рассматриваем начальную стадию: стеатоз печени.

2.2. Специальные методы исследования

Нами проведена комплексная оценка состояния функций гепато-билиарной системы в динамике: при госпитализации пациента в клинику, на 30 день и через 1 год после курса терапии. Для обоснования выводов лабораторно-инструментальные исследования были проведены в необходимом количестве.

2.2.1. Методы лабораторного обследования

Биохимические пробы проводились по методикам, описанным в литературе [31, 70, 75, 77, 83, 111, 122, 140] .

Оценивая белковосинтетическую функцию печени, определяли уровень общего белка в сыворотке крови с помощью стандартных наборов реактивов на анализаторе FP-901(M) фирмы «Labsystems» (Finland). Используя анализатор Densitometer DS 2 «Cormay» (Польша) оценивали белковые фракции сыворотки крови. Специфические белки: α -2-макроглобулин изучался методом нефелометрии, гаптоглобин и A1-аполипопротеин определяли на анализаторе «Cobas-111».

Липидный обмен изучали по показателям в сыворотке крови ХС_{кр}, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП и триглицеридов (ТГ). Содержание ХС_{кр}, ТГ, ЛПВП оценивали на анализаторе FP-901(M) фирмы «Labsystems» (Finland) (Испания, Барселона). Рассчитывали по формуле показатели ЛПНП и ЛПОНП: ЛПОНП=ТГ/2, ЛПНП=ХС_{кр}-(ЛПОНП+ЛПВП). На основании полученных результатов рассчитывали коэффициент атерогенности (КА) с помощью формулы: КА=холестерин крови – липопротеиды высокой плотности/ липопротеиды высокой плотности. Определение степени ожирения проводили по индексу Кетле, рассчитывая его по формуле: ИМТ = вес (кг) / рост (м²).

Содержание гамма-глутамилтрансферазы (γ ГТФА) (маркеры холестаза), билирубина (пигментный обмен), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (маркеры цитолиза), щелочной фосфатазы (ЩФ) оценивали на анализаторе «Huma Star 600» (Германия).

Протромбиновый индекс (ПТИ) и фибриноген определяли на анализаторе – коагулометре «Cormay KG-4» (Польша), содержание глюкозы – на анализаторе «Huma Star 600» (Германия).

Метод многофракционного (5-фазного) дуоденального зондирования позволяет оценивать желчь и показатели, характеризующие ее выделение. С помощью дуоденального зондирования можно оценить моторную и эвакуаторную функцию желчного пузыря, работу сфинктерного аппарата всего билиарного тракта. При проведении исследования для стимуляции процесса желчеотделения использовался раствор сернокислой магнезии 25 мл 33 процентный. Проводилось макро-, микроскопическое исследование, оценивался биохимический состав желчи, полученной при зондировании.

Для определения уровня холестерина (ХС) и суммарного количества желчных кислот (ЖК) использовали спектрофотометрический метод [123].

Спектры желчных кислот в сыворотке крови и желчи определяли на масс-спектрометре (Институт органической и физической химии им. А.Е.Арбузова, КАЗНЦ РАН (Казань) на масс-спектрометре ULTRAFLEX III фирмы «Bruker» (Германия) методом MALDI и ФТИ УрО РАН (Ижевск)).

Определение гормонов в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА), который является высокочувствительным и специфичным.

При исследовании использовали моноклональные антитела стандартных наборов реактивов зарубежных и отечественных фирм: "ТТГ – ИФА – БЕСТ", "Т4 свободный – ИФА – БЕСТ", "Тироксин ИФА-Трийодтироксин", «DRG Insulin ELISA», «DRG Cortisol ELISA», «DRG c-peptid ELISA», "СТГ-ИФА" ("Диатех-М"), наборы фирмы Peninsula Laboratories Inc. (США) для определения холецистокинина-панкреозимина

(ХК-ПЗ), наборы фирмы Biohit Diagnostics (Финляндия) для определения гастринна.

При проведении анализа использовались инструкции к наборам гормонов. Референсные значения определяемых гормонов в сыворотке крови: кортизол – 138 – 690 нмоль/л, инсулин – 4,3 – 15,3 мЕД/мл, С-пептид – 0,9 – 4,0 ммоль/л, СТГ – 0,06-5,0 нг/мл, ТТГ – 0,4 – 4,0 мкЕд/мл, Т₃ – 1,3 – 2,7 нмоль/л, Т₄ – 54-156 нмоль/л, гастрин – 13 – 115 мг/мл, ХК-ПЗ – 0,1 – 4,0 нг/мл.

2.2.2. Инструментальные методы обследования

Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы проводили с помощью аппарата «SONIX OP» (Канада). Основными критериями постановки диагноза НАЖБП на стадии стеатоза по данным УЗИ служили увеличение размеров печени, повышение ее эхогенности (эхогенность печени превышает эхогенность почек), относительное снижение плотности печени по сравнению с селезенкой (печеночно-селезеночный индекс менее 1), снижение звукопроводимости, ухудшение визуализации ветвей портальной и печеночной вен [266].

Динамическая гепатобилисцинтиграфия (ДГБСГ) проводилось на ОФЭКТ-КТ Siemens Symbia T16 («Siemens» Германия) – комбинированный томограф, сочетающий в себе преимущества гамма-камеры и мощность 16-ти срезового КТ сканера.

Конструкция систем дает возможность проводить исследования пациентов в положении стоя, лежа, на кресле-каталке. Достаточно широкая апертура гентри 70 см и грузоподъемность стола до 227 кг позволяет проводить исследования тучных пациентов в достаточно комфортных условиях. Функция автоматического определения контуров тела минимизирует расстояние от пациента до коллиматоров, тем самым регистрируя максимальное количество гамма-квантов.

Обследование печени методом эластографии. В нашем исследовании определение эластичности и степени фиброза печени проводилось с использованием методики соноэластографии на аппарате AIXPLORER (Франция). Степень фиброза в паренхиме печени оценивали по шкале Metavir с использованием конвексного датчика SC6-1. При проведении процедуры Эластометрии методом Сдвиговой волны (ЭСВ) проведена оценка цветового картирования жесткости ткани печени в 5 участках правой доли по методике, рекомендованной Европейской федерацией Ультразвука в Медицине и Биологии (EFSUMB) и компанией Supersonic Imagine (SSI). Применяемый диапазон цветовой шкалы жесткости – от темно-синего (0 кПа) до ярко-красного (70 кПа). Для оценки эластометрии использованы 3 значения (среднее, минимальное и максимальное) и стандартное отклонение (SD) модуля Юнга.

Для оценки выраженности фиброза использовались референсные значения эластичности печени, основанные на данных L.Castera и предложенные к применению производителем: до 5,8 кПа фиброза нет – стадия F0; от 5,9 до 7,2 кПа – стадия F1; от 7,3 до 9,5 кПа – стадия F2; от 9,6 до 12,5 кПа – стадия F3; более 12,5 кПа – стадия F4 [197].

Уточнение стадии фиброза печени или его отсутствие наряду с оценкой клинических и лабораторных показателей имеет большое значение для оценки прогноза заболевания, трактовки обратимости и определения тактики. Исследование неинвазивное, безболезненное, не имеет противопоказаний, не требует предварительного обследования и подготовки больного, не ограничивает трудоспособность больных, результаты интерпретируются сразу после выполнения исследования. Важно то, что эластография может повторяться неоднократно, что важно при диспансерном наблюдении и мониторинге за больными НАЖБП на стадии жирового гепатоза [230, 232, 293]. D.Roulot и соавт. констатируют, что наличие метаболического синдрома и/или увеличение индекса массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$ у лиц без значимого фиброза сопряжено с повышением ее плотности [230].

Исследование «Фибромакс». Новые неинвазивные технологии диагностики заболеваний печени – тесты FibroTest (FT) и FibroMax (FM), разработанные компанией BioPredictiv (Париж, Франция). FibroTest позволяет точно оценить уровень фиброза, а также степень некрвоспалительной активности. В дополнение к этому FibroMax определяет уровень стеатоза (SteatoTest) неалкогольного (NashTest) или алкогольного (Ash Test) происхождения на основании результатов биохимических тестов крови: 6 анализов (альфа-2-макроглобулин, аполипопротеин А1, билирубин, гаптоглобин, гамма-глутаминтранспептидаза, аланинаминотрансфераза) – для FT и 10 (альфа-2-макроглобулин, аполипопротеин А1, билирубин, гаптоглобин, гамма-глутаминтранспептидаза, аланинаминотрансфераза, аспарагинаминотрансфераза, глюкоза, триглицериды, общий холестерин) – для FM.

Тесты FT и FM представляют собой альтернативу биопсии печени, в частности, в случае противопоказаний для выполнения биопсии, а также предназначены для выявления гепатита и нарушений обмена веществ.

FM является сочетанием пяти неинвазивных тестов: FibroTest (стадии фиброза (F0-F4) по международной системе оценки фиброза печени METAVIR), SteatoTest, ActiTest, AshTest, NashTest.

Результаты FT и FM позволяют использовать их в клинической практике для мониторинга прогрессирования фиброза и оценки эффективности противofiброзной терапии.

Биопсия печени. «Золотым стандартом» диагностики НАЖБП на стадии жирового гепатоза является гистологическое исследование субстрата печеночной ткани, полученной при прижизненной биопсии [92, 93, 126, 127, 164].

При проведении биопсии печени использовался биопсийный пистолет FAST GUN (SteryLab, Италия). Пистолет FAST GUN для режущей биопсии изготовлен из прочного легкого сплава и отличается надежностью и удобством в эксплуатации. Аппарат имеет регулятор глубины проникновения

иглы на 10 и 20 мм. Аппарат производит быстрый "выстрел" в две стадии, что позволяет получить столбик ткани, сохранивший свою структуру, а процедуру его взятия – менее травматичной.

У 20 пациентов проведена прицельная биопсия печени. Окрашивание срезов проводилось гематоксилином и эозином. Просматривали ультратонкие срезы в трансмиссионном микроскопе JEM-1200 EXII.

Гибкий фиброгастроуденоскоп японской фирмы «Olympus» использовался при исследовании слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, Фатерова соска.

2.3. Методики лечения

Для оценки влияния комбинированной терапии больные НАЖБП на стадии стеатоза были разделены на 3 группы по 57, 65 и 66 человек соответственно в каждой для проведения индивидуальной схемы терапии. Лечение проводилось согласно современным рекомендациям по терапии НАЖБП [60].

В качестве основного препарата все пациенты получали препарат из группы гепатопротекторов: УДХК. Мы учитывали гепатопротективное действие препарата за счет мембраностабилизирующего действия на клетку, гипохолестеринемическое – путем уменьшения всасывания холестерина в кишечнике, снижения его синтеза в печени и экскреции в желчь. Литолитическое действие УДХК реализуется за счет снижения литогенности желчи, образования жидких кристаллов с молекулами холестерина.

Первая группа больных (n=57) получали комбинированную терапию УДХК внутрь вечером в дозе 10 мг на кг массы тела и аторвастатином внутрь вечером в дозе 10 мг. Гиполипидемическое действие статинов связано с ингибированием 3-гидроксил-3-метил глутарил-КоА-редуктазы. Наличие НАЖБП является противопоказанием для приема статинов в случае повышения уровня трансаминаз более 2-3 норм. Мы учитывали этот момент. Во-первых, у наших больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза

показатели АЛТ, АСТ превышали показатели группы контроля, но оставались в пределах нормативных значений. Во-вторых, аторвастатин назначался совместно с УДХК. С целью оценки эффективности комбинированной терапии и возможного развития побочных эффектов в виде повышения уровня трансаминаз контроль проводился через месяц терапии.

Вторая группа пациентов (n=65) получали комбинированную терапию УДХК внутрь вечером в дозе 10 мг на кг массы тела и метформинном внутрь ежедневно в дозе 500 мг. Метформин – препарат, относящийся к группе бигуанидов. Основными эффектами препарата являются снижение печеночной инсулинорезистентности, снижение массы тела. Контроль лечения и побочных эффектов проводился через месяц, так как эффект применения метформина виден через 4 недели терапии.

Третья группа пациентов (n=66) получали монотерапию УДХК внутрь вечером в дозе 10 мг на кг массы тела.

У всех больных на момент окончания лечения оценивали биохимические показатели углеводного, липидного и белкового обмена, содержание желчных кислот и холестерина в желчи, функциональное состояние печени и желчевыводящих путей по данным УЗИ гепатобилиарной системы и ДГБСГ, содержание гормонов в сыворотке крови.

Побочных эффектов в ходе лечения нами не выявлено. Пациентам разъяснены преимущества комбинированной терапии. Через год мы обследовали тех пациентов, которые принимали препараты регулярно в течение 12 месяцев. Контроль осуществлялся с помощью телефонного контакта и на амбулаторном приеме. Оценивались результаты биохимических показателей крови, данных УЗИ гепатобилиарной системы, эластографии печени и теста FibroMax. Дали согласие на повторное обследование через год 30 человек. Кроме того, пациенты продолжали получать терапию по поводу сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента: лизиноприл в дозе 5-10 мг утром, ингибиторы ангиотензина II: лозартан калия в дозе 50 мг 2 раза в день,

блокаторы кальциевых каналов: амлодипин в дозе 5-10 мг 2 раза в день, бета-блокаторы: селективный бета-1-блокатор бисопролол в дозе 5 мг утром). Пациенты не получали метформин и статины до начала комбинированной терапии. Со всеми пациентами проведена беседа о правильном питании. Индивидуально была рассчитана калорийность диеты с учетом «минус» 500 килокалорий от рассчитанного калоража для планомерного снижения массы тела. Рекомендовано частое дробное питание до 5-6 раз в день. Пациентам не рекомендовалось принимать жирную, жареную пищу, обильное питание, легкоусвояемые углеводы, полуфабрикаты, колбасы, консервированные продукты. Физическая нагрузка определялась в индивидуальном порядке, с учетом состояния сердечно-сосудистой системы в отделении лечебной физкультуры.

На момент обследования, препараты, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта, ингибиторы протонной помпы, ферментные препараты больные не получали. Пациенты на момент исследования не принимали гепатопротекторы.

2.4. Статистические методы исследования

Статистический анализ включал: статистический расчет «меры положения» и «меры рассеяния» признака. «Меру положения» рассчитывали как среднюю арифметическую величину признака (M), а «меру рассеяния» – ошибку средней (m). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Методы статистической обработки в случае нормального распределения использовались параметрические. При нормальном распределении оценку статистической значимости различий (p) количественных величин между группами проводили с использованием t – критерия Стьюдента. Различия между группами считали значимыми статистически при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами (p) < 0,05. Критерием χ^2 пользовались для сравнения качественных признаков в независимых совокупностях. Для

анализа зависимостей использовался метод корреляционного анализа с вычислением коэффициентов линейной корреляции (r) Пирсона (при нормальном распределении переменных) и ранговой корреляции Спирмена (при неравномерном распределении значений величин).

При показателях коэффициента корреляции r до 0,29 корреляционная связь расценивалась слабой, r от 0,3 до 0,69 – средней силы, r от 0,7 и больше – сильной. Корреляция считалась достоверной при $p < 0,05$.

Статистический анализ проводился по методикам, рекомендуемым в медико-биологической статистике [34, 50, 154]. Статистическая обработка проводилась с использованием программы «STATISTICA 6.1».

В работе использовались методы статистического прогнозирования. Показатели расположены в виде временных рядов, которые определяют изменения показателя во времени. Каждый член этого временного ряда может быть показан в виде:

$$X(t) = f(t) + S(t) + E(t)$$

где t – порядковый номер наблюдения, $X(t)$ – член временного ряда, полученный в ходе наблюдения, $f(t)$ – тренд или долговременная тенденция, которая выражается аналитической функцией и используется для формирования прогноза, $S(t)$ и $E(t)$ – остаточные компоненты, представляющие собой расхождение между моделью и полученными результатами.

Построение модели проводилось в программе Microsoft Excel 2010 в полиномиальном тренде. Полиномиальный тренд характеризуется высокой достоверностью аппроксимации, больше подходит для выражения полученных в динамике результатов. Функция, выражающая полиномиальный тренд $y = b + c_1x + c_2x^2 + c_3x^3 + \dots + c_6x^6$, где b и $c_1 \dots c_6$ – константы.

Важными характеристиками модели являются точность и адекватность. Адекватность модели, то есть распределение ее по нормальному

закону, независимому случайному компоненту проверяли с использованием критерия R:

$$R^2 = 1 - \frac{SSE}{SST},$$

где

$$SSE = \sum (Y_i - \hat{Y}_i)^2$$

и

$$SST = \left(\sum Y_i^2 \right) - \frac{\left(\sum Y_i \right)^2}{n}$$

где Y_i – фактическое значение исследуемой величины, \hat{Y}_i – значение модели, $i=1\dots n$. Если значение критерия достаточно близко к единице, то модель можно считать адекватной.

Логистическая регрессия используется в прогнозировании и является традиционным подходом в статистическе [203].

Модель бинарного выбора – это модель регрессии, в которой результативная переменная может принимать только два заранее заданные значения, чаще всего используют $[0;1]$.

При вычислении прогнозных значений y_i по модели регрессии, результативной переменной которой выступает бинарная переменная, с помощью стандартных инструментов регрессионного анализа, эти значения будут выходить за пределы интервала $[0;1]$ и их интерпретация не будет иметь смысла, главным образом, из-за дискретного характера результативной переменной. Тогда необходимо переформулировать задачу и предсказывать значения непрерывной переменной со значениями, принадлежащими $[0;+1]$.

Для решения данной задачи необходимо найти кривую, обладающую тремя следующими свойствами:

$$F(-\infty)=0;$$

$$F(+\infty)=1;$$

$$F(x_1) > F(x_2) \text{ при условии, что } x_1 > x_2.$$

Всем этим свойствам удовлетворяет функция распределения вероятности. Представим модель парной регрессии с результативной бинарной переменной с помощью функции распределения вероятности:

$$\text{prob}(y_i=1)=F(\beta_0+\beta_1x_i),$$

где $\text{prob}(y_i=1)$ – это вероятность того, что результативная переменная y_i примет значение, равное единице.

Таким образом, прогнозные значения y_i прогноз, полученные с помощью данной модели, будут лежать в пределах интервала $[0;+1]$.

В общем виде модель бинарного выбора может быть представлена следующим образом с помощью скрытой (или латентной) переменной:

$$y_i^* = \beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_k x_{ki} + \varepsilon_i.$$

Та же самая модель, записанная в векторном виде:

$$y_i^* = x_i^T \beta + \varepsilon_i.$$

В данном случае результативная бинарная переменная y_i зависит от латентной переменной y_i^* следующим образом:

$$y_i = \begin{cases} 1, & y_i^* \geq 0 \\ 0, & y_i^* < 0 \end{cases}$$

Модель бинарного выбора называется **ЛОГИТ-МОДЕЛЬЮ ИЛИ ЛОГИТ-РЕГРЕССИЕЙ** (logit regression), если случайные остатки ε_i подчиняются логистическому закону распределения.

Логит-регрессия может быть представлена следующим образом:

$$y_i = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_k x_{ki})}{(1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 x_{1i} + \dots + \beta_k x_{ki}))}.$$

Вышеприведённая модель логит-регрессии характеризуется тем, что при любых значениях независимых переменных и коэффициентов регрессии, значения зависимой переменной y_i будут всегда лежать в интервале $[0;+1]$.

Модели логит-регрессии в обобщённом виде выглядит следующим образом:

$$y_i = \frac{\beta_0}{1 + \beta_1 \cdot \exp(\beta_2 \cdot x_i)}.$$

В данной модели независимая переменная y_i может меняться как угодно внутри заданного числового интервала, что позволяет использовать стандартные способы регрессионного анализа.

Достоинством логит-регрессии является также то, она относится к классу функций, приводимых к линейному виду. Это можно сделать с помощью преобразования, носящего название логистического или логит преобразования, например, как для преобразования стандартной вероятности:

$$p^* = \log_e \left(\frac{p}{1-p} \right).$$

Качество построенной логит-регрессии можно оценить с помощью псевдо коэффициента детерминации, который рассчитывается по формуле:

$$pseudor^2 = 1 - \frac{1}{\frac{1 + 2(l_1 - l_0)}{N}}.$$

Чем ближе значение данного коэффициента к 1, тем лучше качество модели [175].

Расчет экономической эффективности предлагаемого метода терапии проводился путем вычисления разности (ΔC_i) стоимости лечения одного больного из разных групп по формуле:

$$\Delta C_i = C_i - \min C_i$$

где $C_i = (C_0 + C_T) \times d$;

C_T – средняя стоимость терапии на 1 больного за 1 день;

C_0 – стоимость одного дня пребывания больного в стационаре;

d – среднее время пребывания больного в стационаре (койко-дни).

Работа была выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела (зав. – доктор медицинских наук, профессор Я.М. Вахрушев) ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (ректор – доктор медицинских наук, профессор Н.С. Стрелков) на базе специализированного гастроэнтерологического отделения (зав. – Т.Ю.

Дмитриева), терапевтического отделения № 2 (зав. – Н.С. Кропачева) БУЗ УР «Городская клиническая больница № 8 им. Однопозова И.Б. Министерства здравоохранения Удмуртской республики» г. Ижевска (главный врач – А.А. Есипов).

Общеклинические и биохимические исследования проводились в подразделениях БУЗ УР «Городская клиническая больница № 8 им. Однопозова И.Б. МЗ УР» (зав. – В.Г. Ильченко); клинико-диагностической лаборатории «Мира-плюс» медицинского центра Аксион (директор – врач высшей категории, отличник здравоохранения РФ В.Е. Миронова). В радиологической лаборатории БУЗ УР «Городская клиническая больница № 6 МЗ УР» (зав. – С.Н. Бабин) выполнялись радиологические исследования. В эндоскопическом отделении БУЗ УР «Городская клиническая больница № 8 им. Однопозова И.Б. МЗ УР» (зав. – П.В. Шушков) проводилось эндоскопическое исследование. Эластография печени проводилась в отделении функциональной диагностики БУЗ УР «Республиканская клиническая инфекционная больница МЗ УР» (зав. – Краюшкина Л.Г.). Биопсия печени проводилась в отделении ультразвуковой диагностики БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С.Г.Примушко МЗ УР» (зав. – Коротких Ю.М.).

Морфологическое исследование биоптатов печени проводилось на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава РФ (зав. – доктор медицинских наук, профессор Н.А. Кирьянов). Гормоны методом иммуноферментного анализа определяли в лаборатории ООО «Центр новых диагностических технологий. Медицинская лаборатория» (директор – доктор медицинских наук, профессор Л.С. Исакова).

ГЛАВА III. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ И ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ В УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

3.1. Распространенность НАЖБП в Удмуртской республике

Нами использованы сведения официальной статистики по форме 30 статистического наблюдения за 11 лет (с 2005 г. по 2015г.) при изучении динамики показателей заболеваемости болезнями печени, желчевыводящих путей и желчного пузыря у населения Удмуртской Республики (УР) и Российской Федерации (РФ). Мы учитывали данные из информационно-аналитических сборников, подготовленных Республиканским медицинским информационно-аналитическим центром Министерства здравоохранения УР: «Основные показатели здоровья населения Удмуртской Республики», «Медико-демографические показатели и углубленный анализ состояния здоровья населения».

Изучение данных по различным видам заболеваемости болезнями печени населения на региональном уровне дает возможность сформулировать предложения по совершенствованию гастроэнтерологической помощи.

Доля заболеваемости болезнями печени с 2005г. по 2015г. составляла от 3,02% до 6,87% (табл. 3.1,3.2) среди всех болезней органов пищеварения. За 11 лет снижение общей заболеваемости по всей структуре болезней органов пищеварения наблюдалось по УР, тогда как по РФ заболеваемость оставалась на одном уровне (табл.3.1). Однако в 2014 году отмечено повышение общей заболеваемости как по РФ на 5,55%, так и в УР на 11,6% (табл.3.1).

В результате исследования установлено, что распространенность заболеваемости болезнями печени составила в среднем $503,06 \pm 37,59$ на 100 тыс. населения в Удмуртской республике и увеличилась с 2005г. по 2015 г. на 51,6%. Ежегодно относительные темпы прироста общей заболеваемости болезнями печени составляли в среднем – 12,18% (табл. 3.1).

Таблица 3.1.

Динамика общей заболеваемости органов пищеварения на 100 тыс. населения

Класс болезни	Наблюдаемые сроки										
	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011г.	2012г.	2013г.	2014г.	2015г.
Все болезни ЖКТ в УР	9484,2	10192,0	11289,6	12016,2	13755,5	14619,8	11028,1	11342,4	10564,1	11944,1	11662,8
Все болезни ЖКТ в РФ	10188,8	10302,0	10242,1	10290,6	10338,2	10319,6	10347,0	10490,7	10612,9	11237,1	11136,5
Болезни ЖП и ЖВП в УР	1925,6	2051,8	2031,0	1934,2	1983,2	2065,7	1975,9	1976,5	1957,4	2272,5	2060,6
Болезни ЖП и ЖВП в РФ	1799,9	1855,3	1830,8	1810,3	1819,3	1812,4	1781,4	1761,2	1791,9	1795,8	1729,2
Болезни печени в УР	388,1	466,2	496,7	461,6	444,5	428,0	461,1	478,9	479,0	620,0	801,6
Болезни печени в РФ	306,3	340,9	349,0	349,0	357,1	360,9	365,3	369,8	421,7	325,6	398,6

Таблица 3.2.

Динамика первичной заболеваемости органов пищеварения на 100 тыс. населения

Класс болезней	Наблюдаемые сроки										
	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011г.	2012г.	2013г.	2014г.	2015г.
Все болезни ЖКТ в УР	1325,6	1371,5	1402,7	1555,2	1409,5	1445,6	1339,9	1373,8	1419,0	1745,5	2090,2
Все болезни ЖКТ в РФ	2457,9	2450,1	2372,6	2355,8	2359,5	2273,9	2273,8	2404,6	2452,7	2620,9	2616,1
Болезни ЖП и ЖВП в УР	185,1	208,7	195,8	183,0	196,7	197,0	177,0	227,2	221,6	310,7	314,6
Болезни ЖП и ЖВП в РФ	245,9	264,3	260,5	255,9	257,2	260,4	257,1	253,5	262,9	266,6	258,0
Болезни печени в УР	43,2	72,7	76,3	57,2	46,8	44,3	48,2	38,0	43,4	77,8	149,1
Болезни печени в РФ	45,5	58,3	57,5	53,5	54,9	55,5	56,6	53,8	58,6	63,0	69,9

Наблюдается рост общей и первичной заболеваемости по болезням печени в УР и РФ. По УР ежегодно были и остаются стабильно выше показатели общей заболеваемости. В 2014 году наблюдался резкий скачок первичной заболеваемости по болезням печени по УР (табл. 3.2).

На основании показателей прошлых лет трендовое моделирование позволило спрогнозировать тенденцию показателей заболеваемости. При экстраполяции трендов показателей заболеваемости в будущее можно отметить, что ближайшие 5 лет в РФ ожидается некоторое увеличение общей и первичной заболеваемости болезнями системы пищеварения. В то же время в УР, на фоне снижения общей заболеваемости ($R^2=0,89$) болезнями органов пищеварения наблюдается рост первичной заболеваемости ($R^2=0,85$) (рис.3.1,3.2).

Нами прогнозируется значительный рост как общей ($R^2=0,76$), так и первичной ($R^2=0,56$) заболеваемости болезнями печени в УР. В РФ на фоне ожидаемого снижения общей заболеваемости печени первичная заболеваемость будет иметь небольшую тенденцию к повышению ($R^2=0,78$) (рис. 3.3, 3.4).

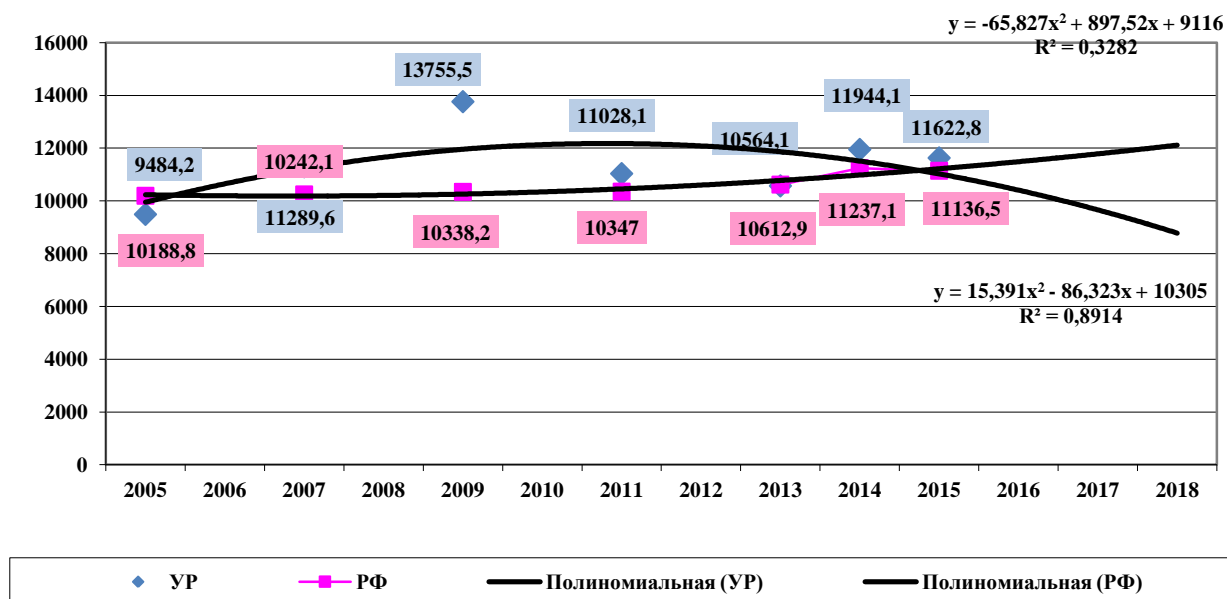


Рис. 3.1. Динамика общей заболеваемости болезнями органов пищеварения и её прогнозирование на 2019 г., на 100 тыс. взрослого населения.

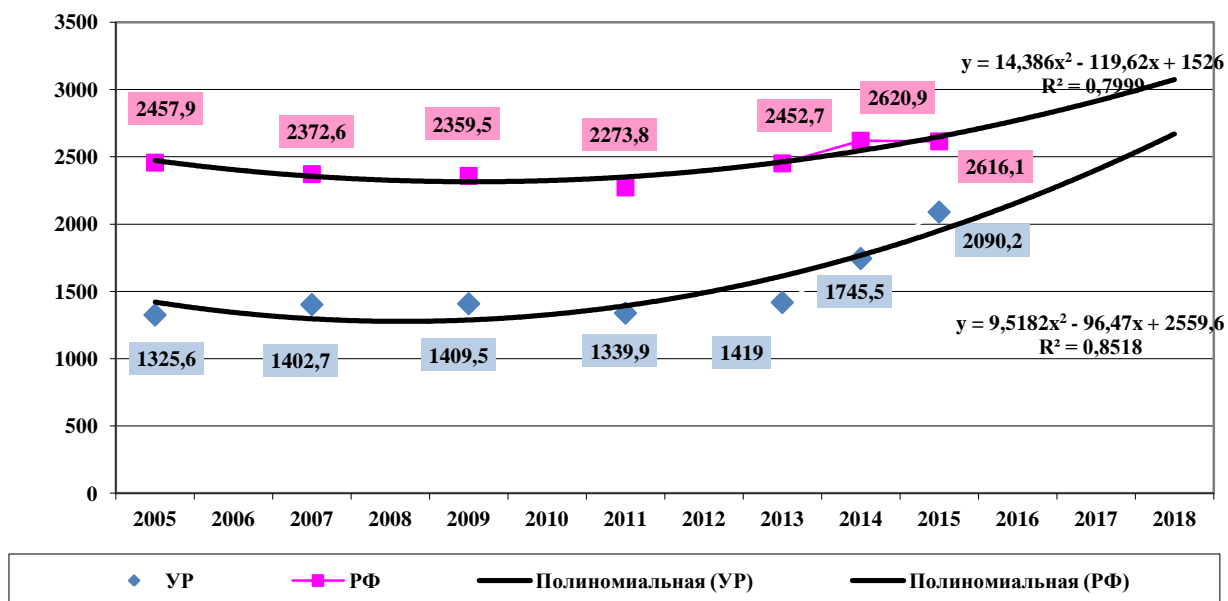


Рис. 3.2. Динамика первичной заболеваемости болезнями органов пищеварения и её прогнозирование на 2019 г., на 100 тыс. взрослого населения.

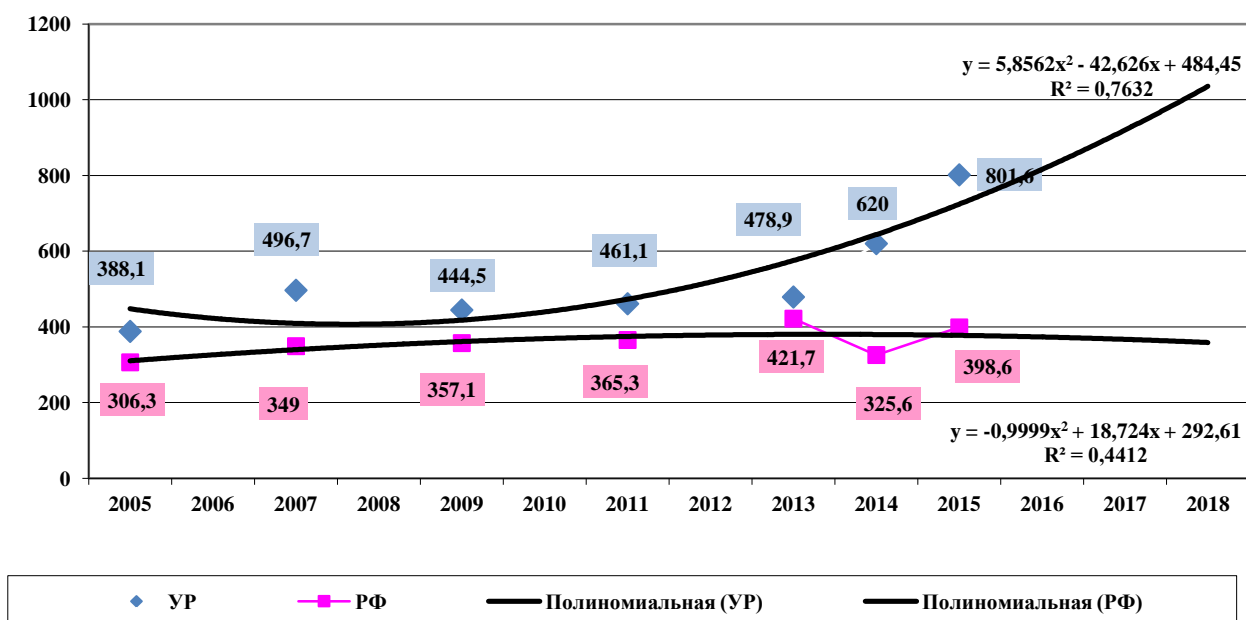


Рис. 3.3. Динамика общей заболеваемости болезнями печени и её прогнозирование на 2019 г., на 100 тыс. взрослого населения.

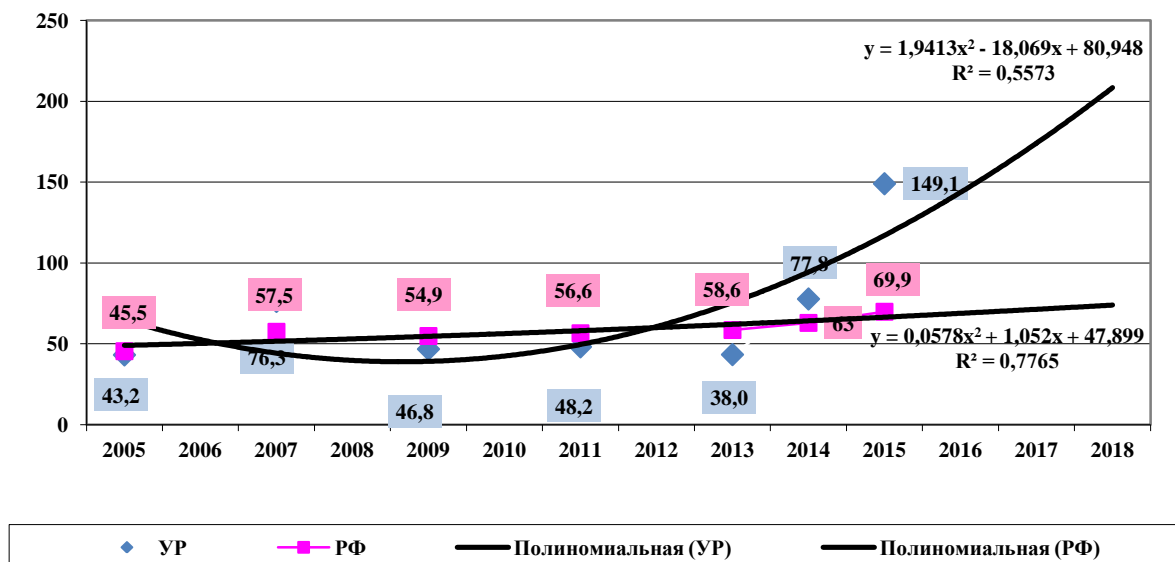


Рис. 3.4. Динамика первичной заболеваемости болезнями печени и её прогнозирование на 2019 г., на 100 тыс. взрослого населения.

Проведен ретроспективный анализ госпитализированной заболеваемости за 5 лет с 2011 по 2015 годы по данным медицинских карт стационарного больного методом сплошного исследования в условиях гастроэнтерологического отделения (рис. 3.5). За анализируемый период видно (рис.3.5), что среди госпитализированных пациентов в 16,63% случаев это были пациенты с патологией печени: хронические гепатиты (5,65%) и циррозы печени (10,98). В 30% случаев доказана алиментарно-токсическая природа заболевания, в 9,0% – вирусный гепатит «В» и в 10,5% – вирусный гепатит «С», в 16,5% определялась смешанная этиологии заболевания. Важным моментом является то, что в 28% случаев причина поражения печени была не определена.

Однако, среди просмотренных 4253 историй болезни, нигде не звучит диагноз НАЖБП. Жировой гепатоз по МКБ-10 соответствует рубрике K76 (жировая дегенерация печени, не классифицируемая в других рубриках). В исследовании DIREG II под руководством В.Т. Ивашкина [60] показано, что на 50 145 просмотренных пациентов жировой гепатоз в 24,4% случаев трансформируется в стеатогепатит, а в 4,9% – в цирроз печени. Учитывая сегодня высокую распространенность НАЖБП и недостаточное понимание

значения НАЖБП в прогрессировании болезней печени, требуется совершенствование диагностических, лечебных и профилактических мероприятий.

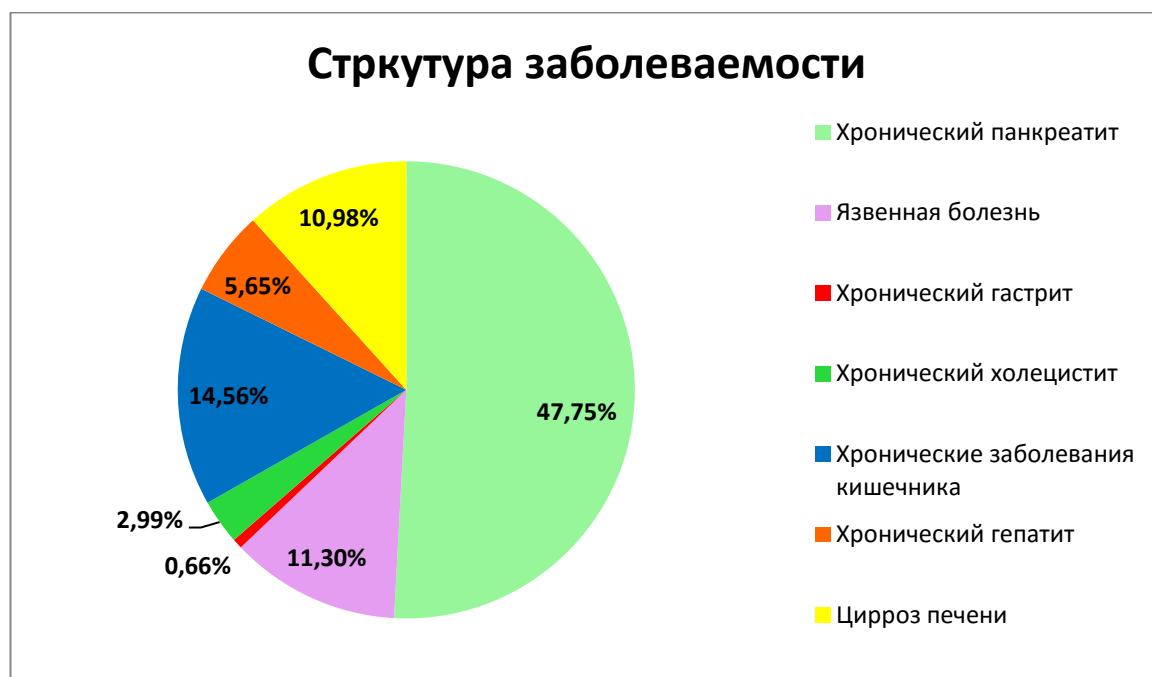


Рис. 3.5. Структура заболеваемости в гастроэнтерологическом отделении.

При оценке заболеваемости болезнями печени городского и сельского населения в УР показано (рис. 3.6), что уровень заболеваемости у проживающих в городах 2005-2015 гг. был ниже, но статистически не достоверно (в городах $493,19 \pm 44,24$ и районах $512,1 \pm 25,49$ на 100 тыс. населения). Отмечена тенденция к росту показателей заболеваемости печени как в городах, так и в сельских районах УР (рис. 3.6).

Заболеваемость болезнями печени в 2015 г. по сравнению с 2005г. выросла у населения городов УР в 2,3 раза, у сельского населения – в 1,7 раза. Среди жителей городов относительные темпы прироста заболеваемости болезнями печени ежегодно составляли в среднем – 16,6% (от 4,1 до 49,7%). У сельских жителей в среднем – 10,8% (от 3,1% до 20,1%). Наибольший темп роста 49,71% наблюдался у городского населения УР в 2015 г. в сравнении с 2014 г. У сельского населения отмечен наибольший темп роста в 2006 г. – 20,1%.

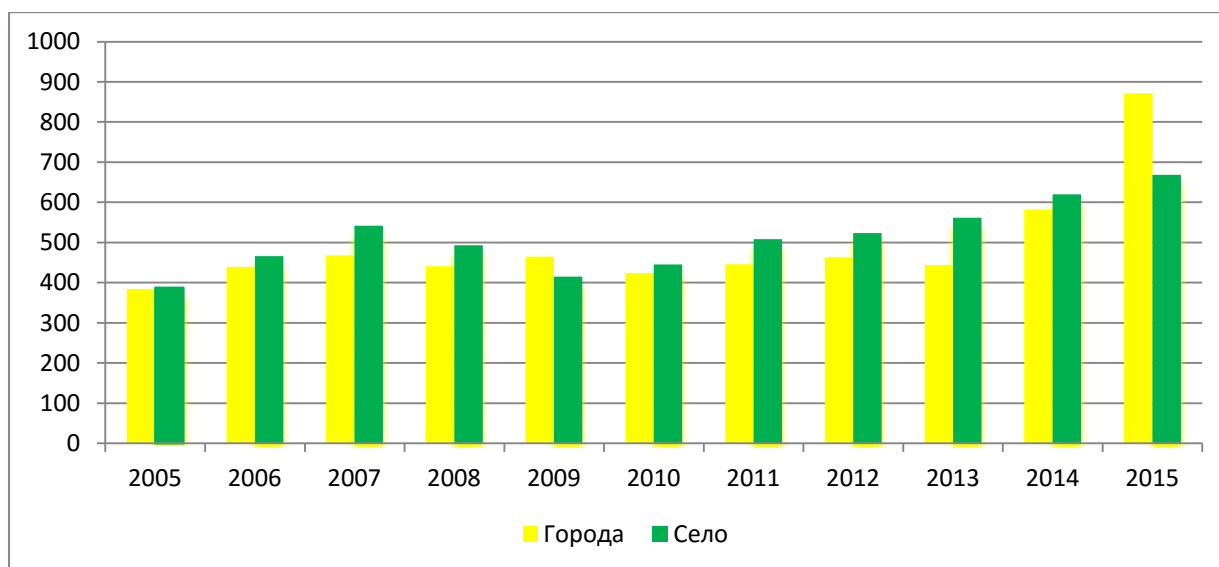


Рис. 3.6. Динамика заболеваемости болезнями печени в УР в зависимости от места проживания, на 100 тыс. населения.

На 5 лет прогноз заболеваемости показал дальнейший рост заболеваемости болезнями печени в городах и в районах УР (рис. 3.7).

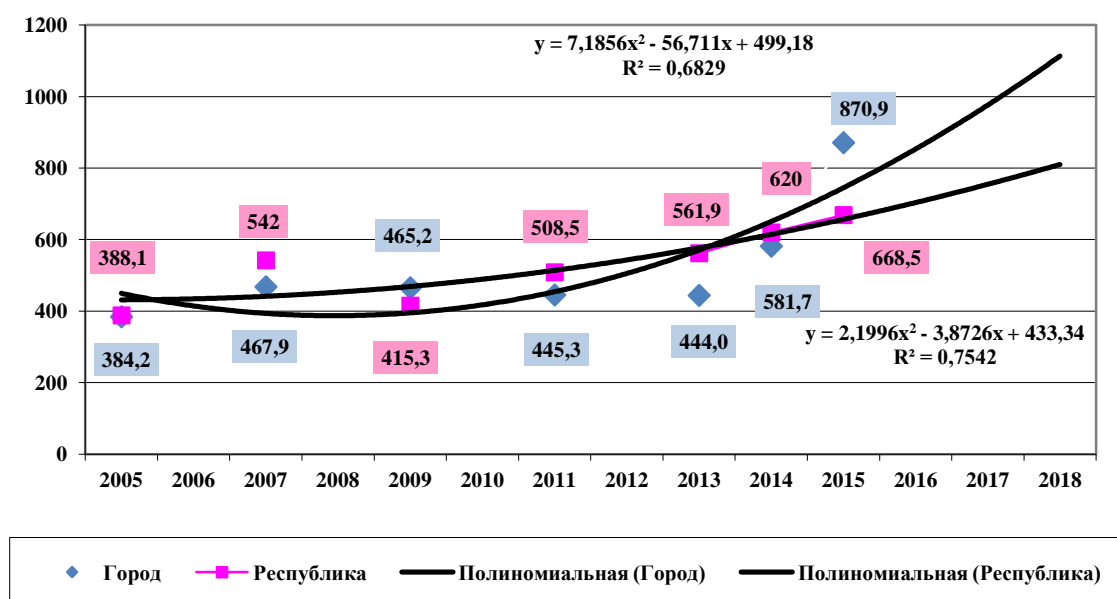


Рис. 3.7. Динамика заболеваемости болезнями печени городского и сельского населения УР и её прогнозирование на 2019 г., на 100 тыс. населения.

Патология печени может сопровождаться нарушением коллоидной устойчивости желчи, формированием билиарного сладжа, являющихся признаками I стадии ЖКБ [22]. Сложно установить истинную

распространенность ЖКБ, так как клинические проявления регистрируются на II и III стадиях. Поэтому результаты изучения распространенности болезней печени могут быть учтены при изучении заболеваемости холелитиазом.

Распространенность заболеваемости болезнями желчного пузыря и желчевыводящих путей в УР составила в среднем $2021,31 \pm 31,54$ на 100 тыс. населения. Общая заболеваемость в УР оставалась на одном уровне до 2014 года, когда отмечен рост билиарной патологии на 13,87%. Относительные темпы прироста общей заболеваемости болезнями желчного пузыря и желчевыводящих путей составляли в среднем – 7,8% (от 0,03 до 13,87%) ежегодно (табл. 3.1). Динамика показателей общей и первичной заболеваемости болезнями билиарного тракта подтверждает прогнозирование роста заболеваемости на ближайшие 5 лет по УР, и тенденцию к снижению по РФ (рис.3.8; 3.9). Несмотря на то, что в последние годы отмечается снижение роста числа больных билиарной патологией, рост ЖКБ возможен за счет ее I стадии на фоне существующего и прогнозируемого роста болезней печени (рис.3.3; 3.4).

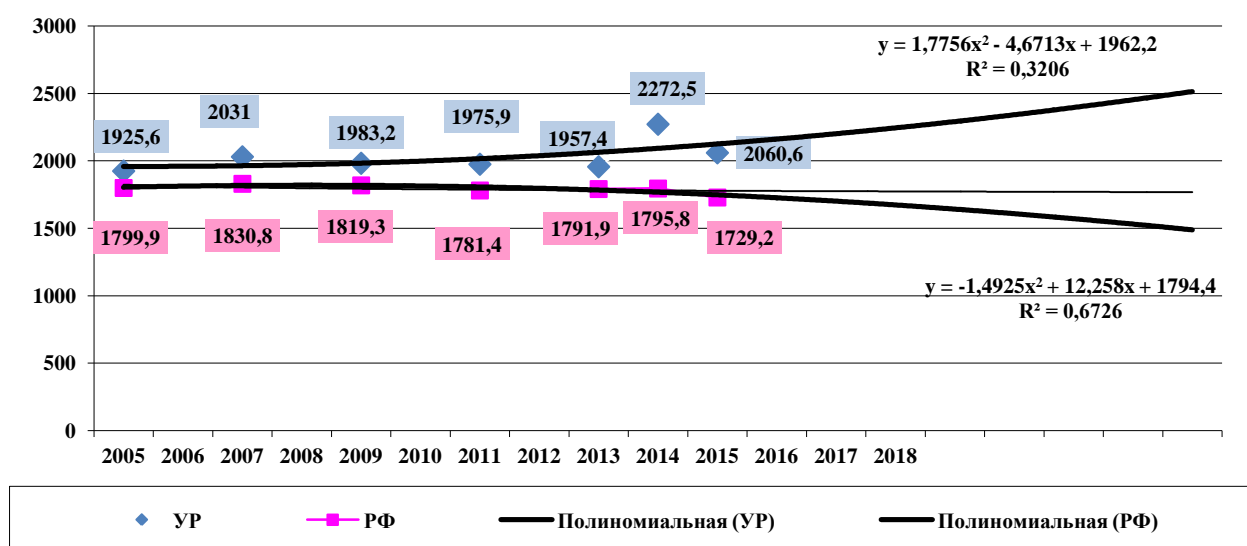


Рис. 3.8. Динамика общей заболеваемости болезнями желчного пузыря и желчевыводящих путей и её прогнозирование на 2019 г., на 100 тыс. взрослого населения.

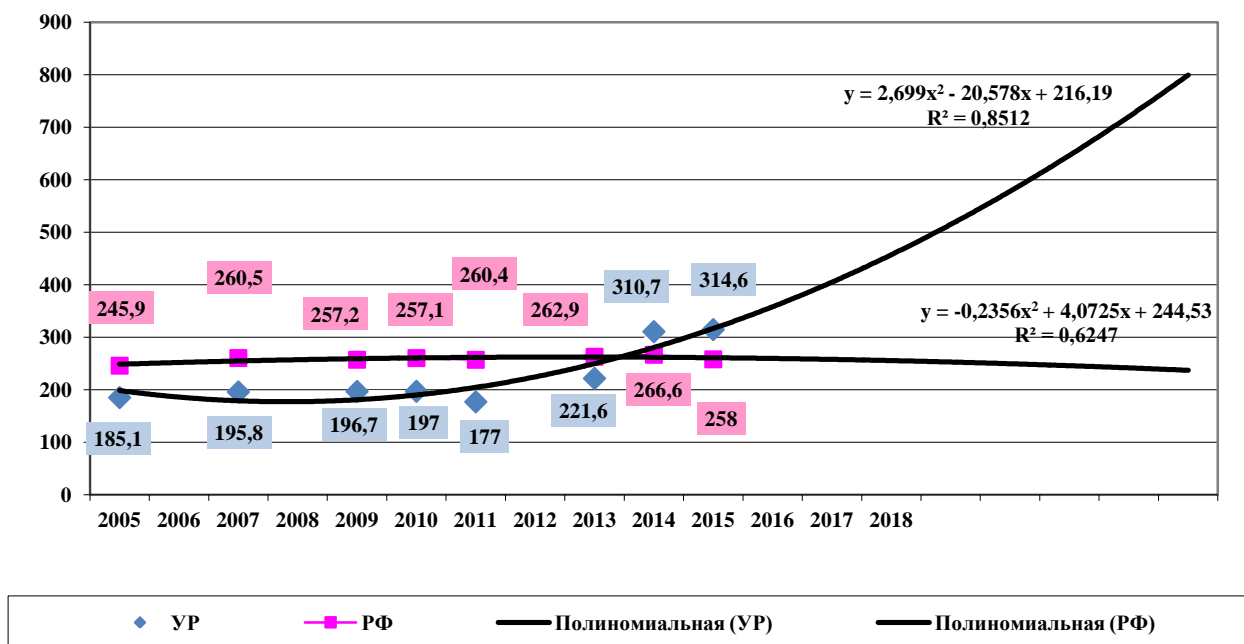


Рис. 3.9. Динамика первичной заболеваемости болезнями желчного пузыря и желчевыводящих путей и её прогнозирование на 2019 г., на 100 тыс. взрослого населения.

Таким образом, в Удмуртской Республике наблюдается увеличение первичной и общей заболеваемости болезнями печени, ЖП и ЖВП. Рост заболеваемости желчного пузыря и желчевыводящих путей и тенденция её к росту обуславливают необходимость модернизации диагностических, лечебных и профилактических мероприятий при патологии печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей.

ГЛАВА IV. ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ НАЖБП НА СТАДИИ ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА

4.1. Клиническая характеристика больных

По результатам нашего исследования соотношение женщин и мужчин составило 1,3:1. Среди пациентов, страдающих НАЖБП на стадии стеатоза, преобладающий возраст составил 51 – 60 лет (табл. 4.1).

Таблица 4.1.

Данные обследования больных по полу и возрасту

Возраст больных	женщины		мужчины		Всего	
	абсолютное число	%	абсолютное число	%	абсолютное число	%
До 30 лет	5	1,7	6	2,1	11	3,8
31–40 лет	10	3,5	19	6,6	29	10,1
41–50 лет	30	10,4	37	12,9	67	23,3
51–60 лет	64	22,2	40	13,9	104	36,1
61–70 лет	54	18,8	23	8,0	77	26,7
Всего	163	56,6	125	43,4	288	100

При расспросе пациентов погрешности в питании отмечали 72,3 % пациентов (нерегулярное питание, обильная еда, присутствие жирной и жареной пищи). Пациенты в группе наблюдения имели повышенную массу тела (индекс массы тела по Кетле до 30) в 26,5% случаев. Ожирение I степени (индекс массы тела (ИМТ) 30 – 34,9) наблюдалось у 37,5% больных. Ожирение II степени (ИМТ от 35 до 39,9) – у 29,7%. Ожирение III степени (ИМТ 40 и более) – у 6,3% пациентов. В целом в группе наблюдения 73,5% пациентов страдали ожирением. Наследственный фактор по заболеваниям гепатобилиарной системы имел место в 46,4%. В нашем исследовании на

курение указывали – 18,9% пациентов. Есть данные о влиянии никотина на замедление желчеотделения вследствие спазма сфинктера Одди.

Давность появления симптомов патологии печени у ряда пациентов определить сложно, так как жалоб со стороны гепатобилиарной системы они не предъявляли и изменения со стороны печени были выявлены случайно при обследовании. Жалобы, заставившие обратиться к врачу, были связаны с сопутствующей патологией (табл. 4.2).

Таблица 4.2.

Частота сопутствующих заболеваний других органов пищеварения

Сопутствующие заболевания	абсолютное число	%
Хронический панкреатит	197	65,26
Хронический бескаменный холецистит	172	56,84
Рефлюкс-гастрит	82	27,37
Хронический гастрит	60	20,0
Гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь	70	23,16
Хронический дуоденит	28	9,47
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	47	15,79

Нами выявлено наличие 2-4 сопутствующих заболеваний пищеварительной системы у пациентов с жировым гепатозом. Чаще встречалась патология желчного пузыря и поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), что можно объяснить анатомо-морфологической особенностью гепатопанкреатодуоденальной зоны. Такое расположение может явиться причиной поражения и прогрессирования патологических изменений в этих органах. Выявленные сопутствующие заболевания были в стадии ремиссии.

Ведущее место по сопутствующей патологии других органов и систем отводится заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Отмечены ишемическая болезнь сердца в 24,21% (73 человека) случаев, артериальная гипертензия в 43,16% (130 человек). Частота выявления нарушений углеводного обмена у больных НАЖБП на стадии стеатоза также высокая. Нарушение толерантности к углеводам выявлено у 22,57 % больных (65 человек). Сочетание НАЖБП с ожирением, нарушением липидного и углеводного обмена, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца отражается в сопутствующих компонентах синдрома инсулинорезистентности (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Частота сопутствующих компонентов синдрома
инсулинорезистентности у больных НАЖБП на стадии стеатоза

Компоненты метаболического синдрома	абсолютное число n=288	%
Избыток массы тела	77	26,5
Ожирение	211	73,5
Артериальная гипертензия	130	43,16
Ишемическая болезнь сердца	73	24,21
Дислипидемия	57	19,8
Нарушение толерантности к углеводам	65	22,57
Абдоминальное ожирение	288	100,0
Сочетание 2 и более компонетов	264	91,7

Локализация боли в правом подреберье отмечалась в 45,27% случаев (137 больных). Постоянная, ноющая боль чаще беспокоила пациентов, сопровождалась чувством тяжести, давления, распираания, возникала или усиливалась после приема пищи, после погрешности в диете. Тяжесть,

ноющие боли в эпигастрии встречались в 35,7% случаев (108 больных), в левом подреберье – в 21,05% (63 человека).

Выявленные при расспросе симптомы билиарной диспепсии определялись в зависимости от сопутствующей патологии (табл. 4.4). Одновременно наблюдалось несколько симптомов билиарной диспепсии.

Таблица 4.4.

Частота диспепсических симптомов у пациентов с жировым гепатозом

Симптомы билиарной диспепсии	Абсолютное число	%
Отрыжка	114	37,89
Изжога	111	36,84
Тошнота	102	33,68
Снижение аппетита	101	48,09
Горечь во рту	63	21,05
Запоры	64	22,22
Метеоризм	56	26,66
Кашицеобразный стул	48	16,60
Чередование поносов и запоров	44	15,28

При осмотре пациентов определялось повышенное развитие подкожно-жировой клетчатки. Язык был обложен белым или желтым налетом, определялись отпечатки зубов (табл.4.5). При пальпации в правом подреберье, в эпигастрии определялась болезненность. У пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза наблюдалась объективная картина сопутствующей патологии пищеварительной системы. В пилоро-дуоденальной области отмечалась болезненность при наличии сопутствующего хронического гастрита и дуоденита. При сопутствующем хроническом панкреатите выявлялась болезненность в проекции поджелудочной железы, в точке Мейо-

Робсона и в зоне Шоффара. Желчно–пузырные симптомы выявлялись при сопутствующем хроническом холецистите.

Таблица 4.5.

Частота выявления различных физикальных симптомов при исследовании пищеварительной системы

Симптомы	Абсолютное число	%
Пальпаторная болезненность:		
- Положительные желчно-пузырные симптомы	100	34,74
- Эпигастральная область	89	29,47
- Правое подреберье	73	24,21
- Околопупочная область	31	10,76
- Левое подреберье	25	8,42
Обложенность языка	55	57,89

Таким образом, жалобы и клиническая картина больных НАЖБП на стадии стеатоза неспецифичны. Отсутствие жалоб не исключает у пациентов наличия НАЖБП, что требует проведения дополнительных методов исследования.

4.2. Оценка функционального состояния печени по результатам биохимического исследования крови

Показатели обмена липидов представлены в таблице. Судя по данным таблицы 4.6, у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза печени выявлены достоверные изменения показателей липидного обмена в сторону увеличения ХС ($p=0,005$), ХС ЛПОНП ($p=0,001$), ХС ЛПНП ($p=0,001$), ТГ ($p=0,001$), КА ($p=0,02$) и уменьшения ЛПВП ($p=0,001$). Полученные результаты свидетельствуют о наличии атерогенной дислипидемии у пациентов НАЖБП на стадии стеатоза.

Показатели липидного обмена у пациентов обследуемых групп

Показатели	Контрольная группа (n=50)	Группа наблюдения (n=288)	p
Холестерин (ммоль/л)	5,22±0,07	5,54±0,06	0,005
Холестерин ЛПОНП (ммоль/л)	0,40±0,02	0,76±0,02	0,001
Холестерин ЛПНП (ммоль/л)	3,34±0,07	3,94±0,12	0,001
Холестерин ЛПВН (ммоль/л)	1,38±0,04	0,92±0,01	0,001
Триглицериды (г/л)	0,83±0,02	1,91±0,08	0,001
Коэффициент атерогенности (ед)	2,62±0,04	5,50±1,19	0,02

Примечание: n – число наблюдений; p – достоверность по отношению к уровню контрольной группы.

В печени происходит активный белковый обмен. У обследованных нами пациентов с НАЖБП на стадии жирового гепатоза отмечалось значимое ($p=0,001$) повышение уровня общего белка в сравнении с контролем. Значимых изменений белковых фракций, ПТИ, фибриногена нами не отмечено (табл. 4.7).

Нами проанализированы показатели специфических белков в сыворотке крови, которые входят в тест FibroMax. Данные белки не входят в стандартный перечень биохимических показателей крови, определяющих функциональное состояние печени в клинике.

По результатам наших исследований у больных НАЖБП на стадии жировой дистрофии имеется незначительная тенденция к повышению α -2-макроглобулина, и снижению гаптоглобина, А1-аполипопротеина (табл. 4.8).

Таблица 4.7.

Показатели белкового обмена у лиц обследуемых групп

Показатели	Контрольная группа (n=50)	Группа наблюдения (n=288)	p
Общий белок (г/л)	65,43±0,27	73,19±1,01	0,001
Альбумины (%)	54,0±0,98	52,36±0,74	0,2
α_1 – глобулины (%)	4,94±0,27	4,06±0,35	0,1
α_2 – глобулины (%)	9,94±0,74	8,54±0,33	0,1
β – глобулины (%)	14,29±0,67	13,22±0,22	0,2
γ – глобулины (%)	18,56±0,42	17,7±0,57	0,3
ПТИ (%)	94,3±1,83	98,25±1,17	0,1
Фибриноген (г/л)	2,96±0,14	3,69±0,44	0,2

Примечание: n – число наблюдений; p – достоверность по отношению к уровню контрольной группы.

Таблица 4.8.

Показатели специфических белков у пациентов обследуемых групп

Показатели	Контрольная группа (n=20)	Группа наблюдения (n=30)
Альфа-2- макроглобулин	1,63±0,08	1,71±0,26*
Гаптоглобин	1,77±0,24	1,61±0,12*
Аполипопротеин А1	2,9±0,65	1,93±0,21*

Примечание: n – число наблюдений; * – достоверность по отношению к уровню контрольной группы (p>0,05).

Результаты, полученные при анализе специфических белков, свидетельствуют об отсутствии фиброза и сохранении белковосинтетической функции печени у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза.

С целью оценки функционального состояния печени при НАЖБП на стадии жирового гепатоза проводилось изучение показателей пигментного обмена, цитолиза и холестаза (табл. 4.9). Уровень билирубина был достоверно повышен относительно показателей группы контроля, но не выходил за рамки нормативных лабораторных показателей. Достоверное повышение уровня АСТ ($p=0,001$), АЛТ ($p=0,001$), ГГТП ($p=0,01$) по отношению к группе контроля у больных жировым гепатозом не выходило за рамки нормальных значений. У обследуемых пациентов уровень щелочной фосфатазы по отношению к показателям контрольной группы был достоверно ($p=0,01$) снижен, но также не выходил за пределы нормы.

Таблица 4.9.

Данные биохимического исследования крови

Показатели	Контрольная группа (n=50)	Группа наблюдения (n=288)	p
Билирубин (мкмоль/л)	10,4±0,42	14,6±1,2	0,005
АЛТ (ед/л)	17,50±0,99	45,00±3,80	0,001
АСТ (ед/л)	21,08±0,99	34,20±3,36	0,001
γ-ГТТП (ед)	23,58±0,83	49,00±8,60	0,01
ЩФ (ед/л)	156±5,83	123,54±7,69	0,01
Глюкоза (ммоль/л)	4,3±0,60	6,40±0,65	0,02

Примечание: n – число наблюдений; p – достоверность по отношению к уровню контрольной группы.

Показатели углеводного обмена: уровень глюкозы в сыворотке крови был достоверно повышен ($p=0,02$) у наблюдаемых нами пациентов, так как в группе наблюдения у 65 больных (22,57%) среди сопутствующей патологии отмечалось нарушение толерантности к углеводам.

Результаты проведенного биохимического исследования крови свидетельствуют о наличии дислипидемии и повышении уровня гликемии

относительно контрольной группы у пациентов с неалкогольным стеатозом. Выявленные изменения необходимо учитывать при определении лечебной тактики у больных НАЖБП.

4.3. Изучение морфологической картины ткани печени по результатам биопсии печени

Биопсия печени проводилась для верификации диагноза 20 пациентам, у которых по результатам УЗИ выявлен стеатоз печени, по результатам эластографии доказано отсутствие фиброза, а также получено информированное согласие на проведение процедуры биопсии печени.

Жировая дистрофия гепатоцитов выявлена во всех биоптатах печени при гистологическом исследовании. При оценке биоптатов учитывались интенсивность ожирения, величина жировых капель, выраженность воспалительных и склеротических изменений в портальных трактах. По результатам биопсии у большинства больных (18 человек) установлено диффузное ожирение, когда во всех отделах долек печеночные клетки заполнены жиром (рис.4.1,4.3). Выявлено только у 2 больных очаговое ожирение гепатоцитов (рис. 4.2). В зависимости от размера капель диффузное ожирение было крупнокапельным (рис.4.3,4.4,4.5,4.6) и смешанным (рис. 4.1) со средними и крупными жировыми вакуолями. При гистологической оценке препаратов у больных отмечена компенсаторная гипертрофия ядер гепатоцитов (рис.4.5), компенсаторная гипертрофия клеток – наличие 2-х ядерных гепатоцитов (рис.4.6), что объясняется активацией регенераторных процессов при жировой дистрофии гепатоцитов.

Проведение биопсии печени подтвердило отсутствие абсолютного соответствия морфологической картины и данных эластографии печени. Специфичность метода эластографии для дифференциации состояний стеатоза и фиброза по отношению к биопсии печени составила по данным исследования (87%), чувствительность (89,7%).

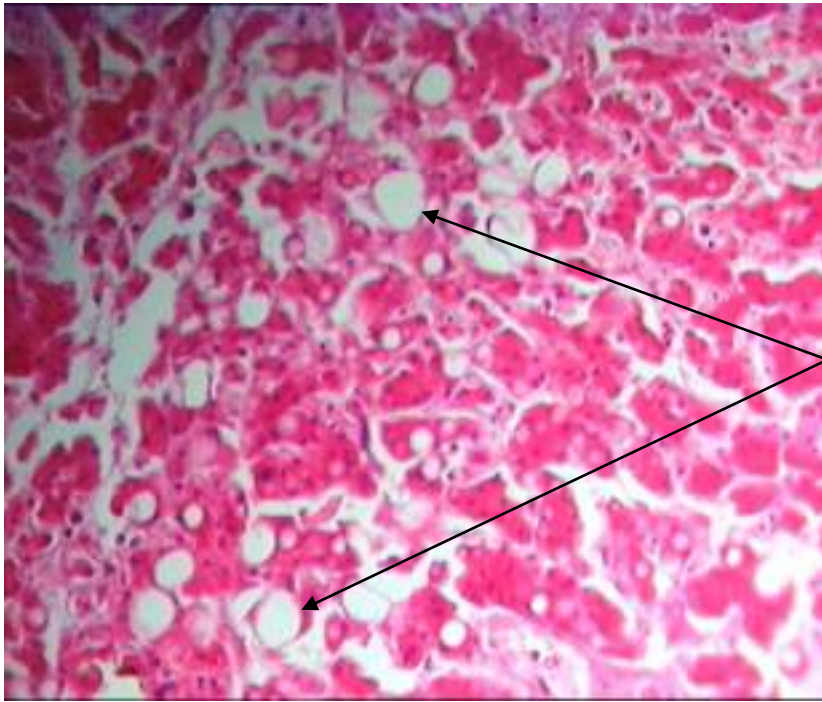


Рис. 4.1. Больная Б., (№ 5580) до лечения. Увеличение $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином. Субтотальная средне-крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Объем поражения – около 70% клеток.

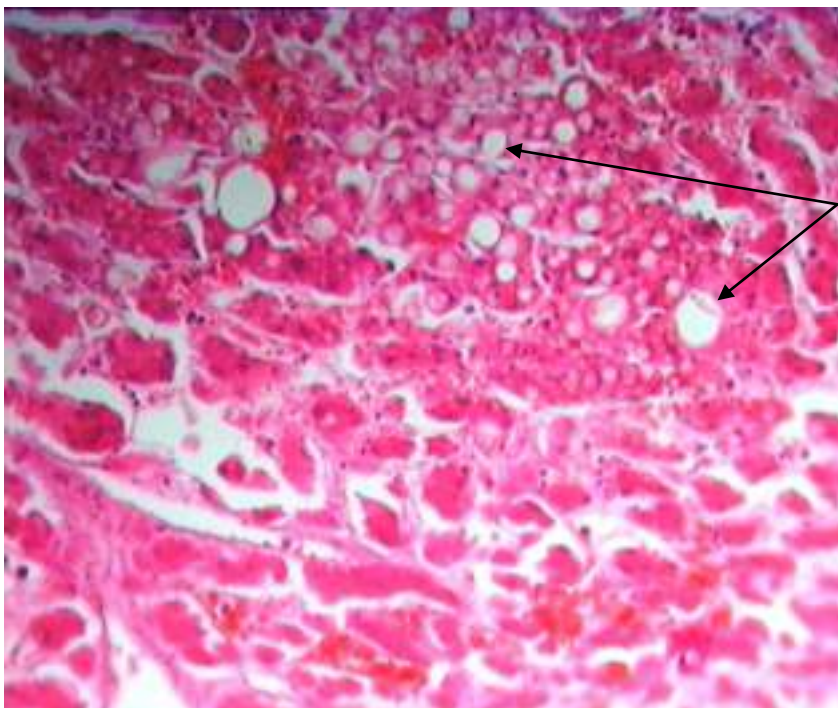


Рис. 4.2. Больной П., (№ 5282) до лечения. Увеличение $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином. Очаговая средне-крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Объем поражения – около 30% клеток.

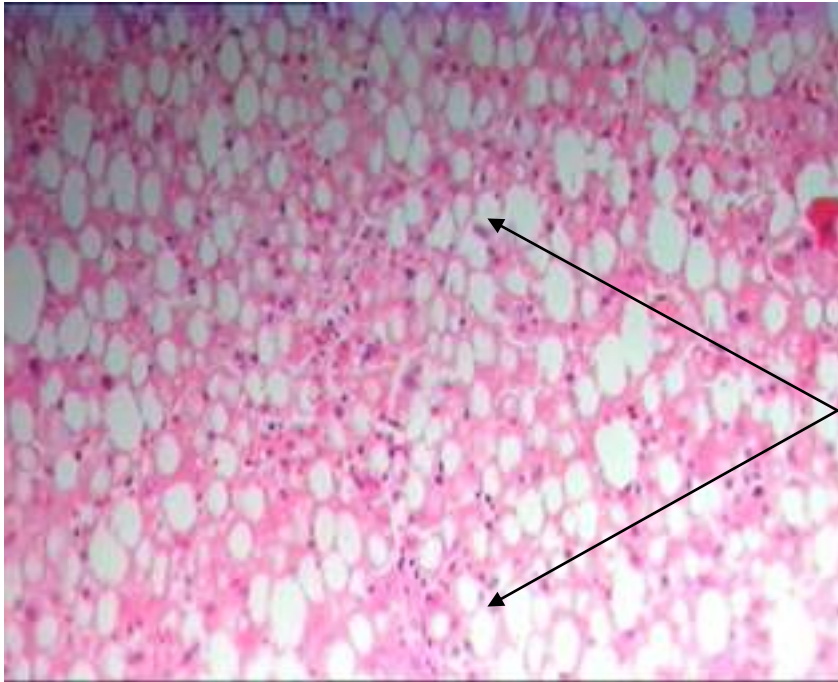


Рис. 4.3. Больной Я., (№ 396) до лечения. Увеличение x200. Окраска гематоксилином и эозином. Тотальная крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Объем поражения – более 95% клеток.

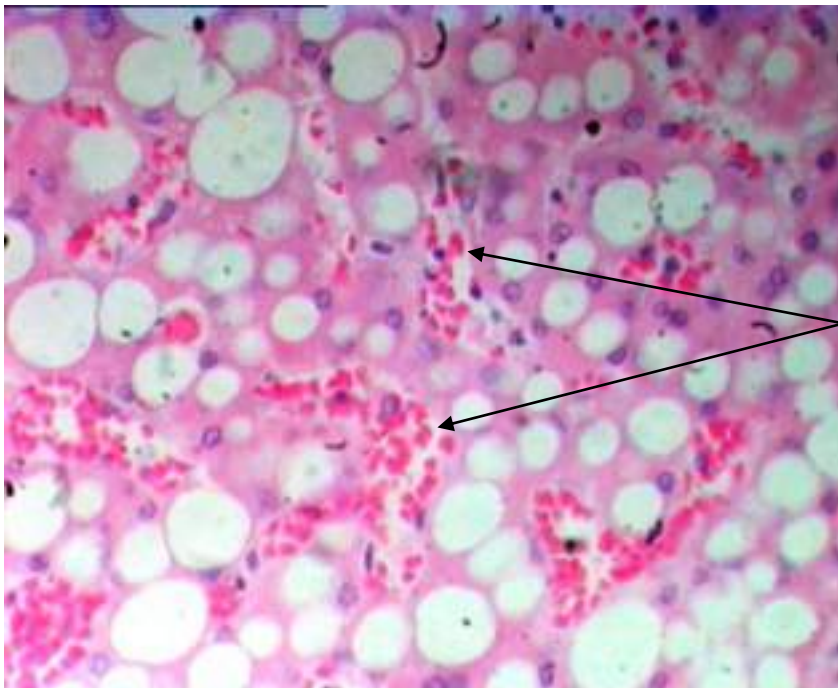


Рис. 4.4. Больной Г., (№ 1208) до лечения. Увеличение x400. Окраска гематоксилином и эозином. Субтотальная крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Полнокровие синусоидных капилляров. Объем поражения – более 80% клеток.

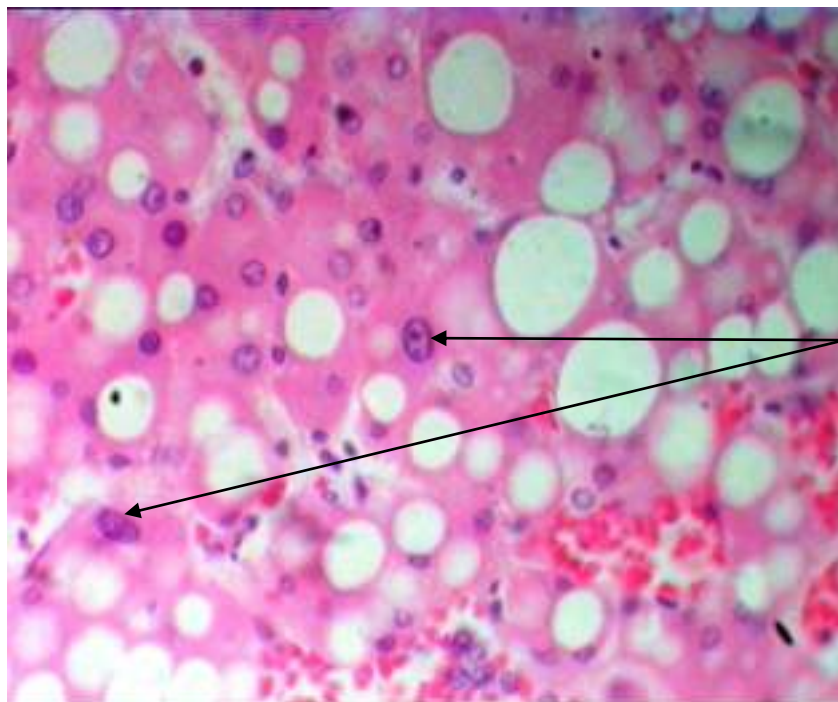


Рис. 4.5. Больной Р. (№144745) до лечения. Увеличение х400. Окраска гематоксилином и эозином. Субтотальная крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Компенсаторная гипертрофия ядер гепатоцитов. Объем поражения – около 70% клеток.

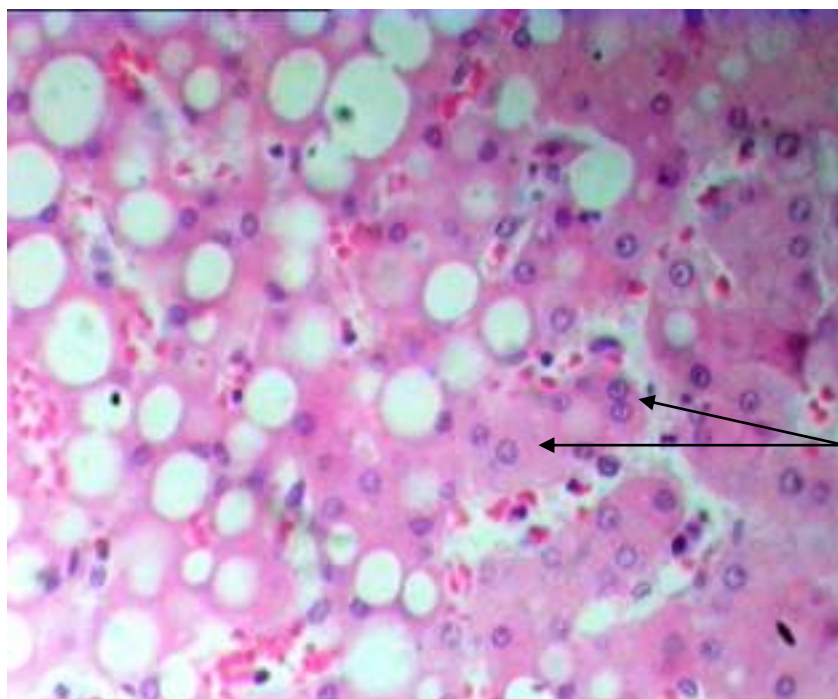


Рис. 4.6. Увеличение х400. Больная Г., (№ 36703) до лечения. Окраска гематоксилином и эозином. Субтотальная крупнокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. Компенсаторная гипертрофия клеток – наличие 2-х ядерных гепатоцитов. Объем поражения – около 70% клеток.

4.4. Сравнение технологии «Фибромакс» с результатами биопсии печени

В наших наблюдениях по результатам теста FibroMax у 48 больных жировым гепатозом SteatoTest показывал первую степень ожирения печени у 27 (56,2%) больных, вторую степень ожирения печени у 9 (18,8%) пациентов, третью – у 12 (25%) больных (рис.4.7).

FibroMax

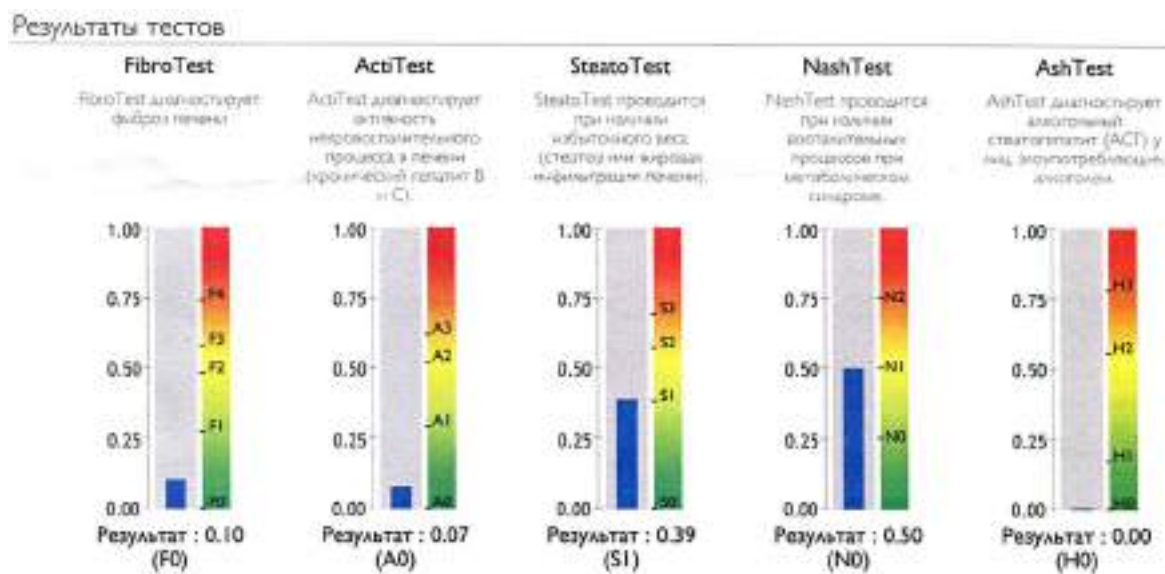


Рис. 4.7. Результаты теста фибромакс у пациента жировым гепатозом.

При проведении теста FibroMax из 48 пациентов у 3 (6,25%) выявлен стеатогепатит (N 0-1), у 7 (14,6%) больных – фиброз печени (F0-1). Пациенты с наличием воспалительных изменений и фиброзом в печени по данным теста FibroMax исключены из исследования.

Использование теста FibroMax как неинвазивного способа позволяет оценить стадию заболевания, дифференцировать наличие или отсутствия стеатоза, воспаления и фиброза в ткани печени. Важно, что исследование может повторяться необходимое количество раз, что важно для контроля эффективности лечения и оценки отдаленных результатов. Проведение теста FibroMax подтвердило отсутствие его абсолютного соответствия данным УЗИ и эластографии печени.

Специфичность анализа крови (FibroTest) для дифференциации состояний стеатоза и фиброза по отношению к биопсии печени составила по данным исследования 80,0%, чувствительность 100%. Высокая диагностическая ценность теста FibroMax делает возможным использование его для верификации стадии стеатоза при НАЖБП при невозможности проведения инвазивного метода исследования – биопсии печени.

ГЛАВА V. ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ НАЖБП

5.1. Исследование функционального состояния печени, желчного пузыря и желчевыделительной системы по данным ультразвуковой динамической холецистографии, многофракционного дуоденального зондирования

Всем больным проведена ультразвуковая динамическая холецистография. Нормальный тонус желчного пузыря выявлен у 32 (11,1%) пациентов, гипотонус – у 246 (85,43%) больных. Гипертонус зарегистрирован у наименьшего числа 10 (3,47%) больных (табл. 5.1).

Таблица 5.1.

Показатели динамической ультразвуковой холецистографии

Показатели	Группа контроля (n=50)	Нормальный тонус желчного пузыря (n=32)	Гипотонус желчного пузыря (n=246)	Гипертонус желчного пузыря (n=10)
Исходный объем желчного пузыря (см ³)	16,75±1,8 p>0,05	15,98±2,1 p>0,05	16,8±2,4 p>0,05	15,92±1,94 p>0,05
Длительность сокращения (мин)	45,64±4,23 p>0,05	44,34±2,92 p>0,05	57,41±3,30 p=0,04	36,34±1,72 p=0,04
Максимальная степень сокращения желчного пузыря (%)	46,43±3,85 p>0,05	45,39±3,44 p>0,05	39,72±3,4 p=0,2	59,62±4,8 p=0,04
Скорость опорожнения желчного пузыря (% /мин)	1,05±0,01 p>0,05	1,01±1,1 p>0,05	0,74±0,15 p=0,04	1,74±0,32 p=0,04

Примечание: n – число наблюдений; p– достоверность по отношению к контрольной группе.

Параметры исходных объемов желчного пузыря не различались (табл.5.1). При гипотонусе желчного пузыря отмечено достоверное замедление скорости опорожнения (p=0,04) за счет уменьшения степени

максимального сокращения ($p=0,2$) и увеличения длительности его сокращения ($p=0,04$). При гипертонусе желчного пузыря достоверно увеличилась скорость опорожнения ($p=0,04$) за счет увеличения степени максимального сокращения желчного пузыря ($p=0,04$) и уменьшения длительности сокращения ($p=0,04$) желчного пузыря (табл.5.1).

Нами проведен анализ показателей моторной функции желчного пузыря в зависимости от степени ожирения (рис.5.1). Гипотонус желчного пузыря преобладал у больных с ожирением II и III степени, тогда как нормотонус и гипертонус у пациентов с избыточной массой тела.



Рис.5.1. Показатели моторной функции желчного пузыря в зависимости от степени ожирения.

При проведении корреляционного анализа (рис.5.2) выявлена прямая связь между показателями исходного объема желчного пузыря и длительностью его сокращения со значениями ИМТ и возрастом у больных со стеатозом печени ($p=0,04$).

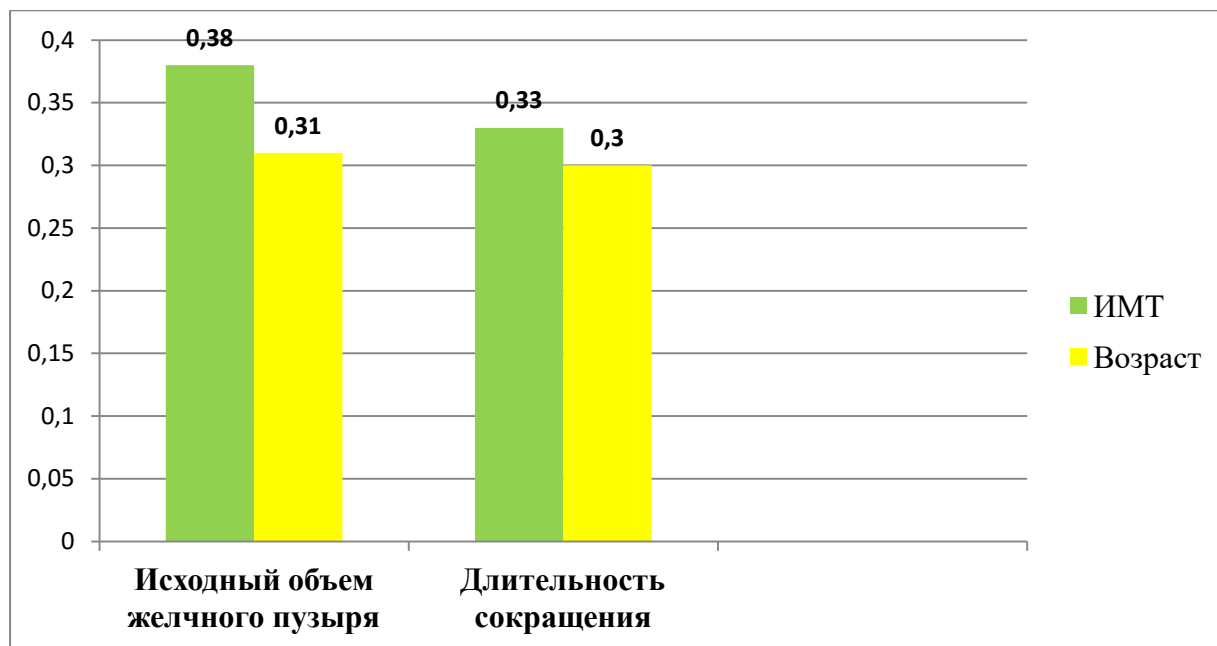


Рис. 5.2. Коэффициенты корреляции между показателями моторной функции желчного пузыря и ИМТ, возрастом.

Таким образом, проведенный анализ свидетельствует о снижении моторной функции желчного пузыря при увеличении степени ожирения и возраста пациентов НАЖБП на стадии стеатоза.

Пациентам группы наблюдения проведено многофракционное дуоденальное зондирование. Нами определялся уровень билирубина, желчных кислот и холестерина, подсчитывался холатохолестериновый коэффициент (ХХК) в пяти фазах дуоденальной секреции желчи (табл.5.2).

В группе наблюдения отмечено достоверное повышение уровня холестерина в порциях «В» и «С» желчи (на 79,9% ($p=0,001$) и 76,89% ($p=0,001$) соответственно), снижение количества желчных кислот в порциях «В» и «С» желчи (на 46,74% ($p=0,001$) и на 30,56% ($p=0,1$) соответственно).

Показатели биохимического исследования желчи

Показатели	Контрольная группа (n=20)	Больные с НАЖБП (n=288)	p
Билирубин (ммоль/л) порция "В" порция "С"	1003±36,4 189±64,5	658,59±58,07 282,33±36,14	0,001 0,2
Холестерин (ммоль/л) порция "В" порция "С"	7,53±1,56 3,45±0,43	37,55±1,63 14,93±1,55	0,001 0,001
Желчные кислоты (ммоль/л) порция "В" порция "С"	53,50±5,32 19,14±3,1	28,49±1,1 13,29±0,54	0,001 0,1
ХХК (ед) порция "В" порция "С"	9,53±1,3 6,37±1,8	0,9±0,07 0,89±0,13	0,001 0,01

Примечание: n – число наблюдений; p – достоверность по отношению к контрольной группе.

Уменьшение содержания желчных кислот, которые стабилизируют коллоидную устойчивость желчи, приводит к выпадению холестерина в осадок. Резкое снижение холатохолестеринового коэффициента (на 90,55% (p=0,001) и 86,03% (p=0,01) соответственно) подтверждает высокие литогенные свойства желчи.

В группе наблюдения преобладали следующие нарушения моторной функции билиарного тракта: гипотонус желчного пузыря и гипертонус сфинктера Одди (рис.5.3). Мы провели анализ, нарушения какой фазы дуоденальной секреции оказывает большее влияние на биохимические свойства желчи (табл.5.3). Оценены биохимические свойства желчи при гипо- и гипертонусе сфинктера Одди, гипотонусе желчного пузыря, гипертонусе желчного пузыря, застое желчи во внутрипеченочных желчных протоках.

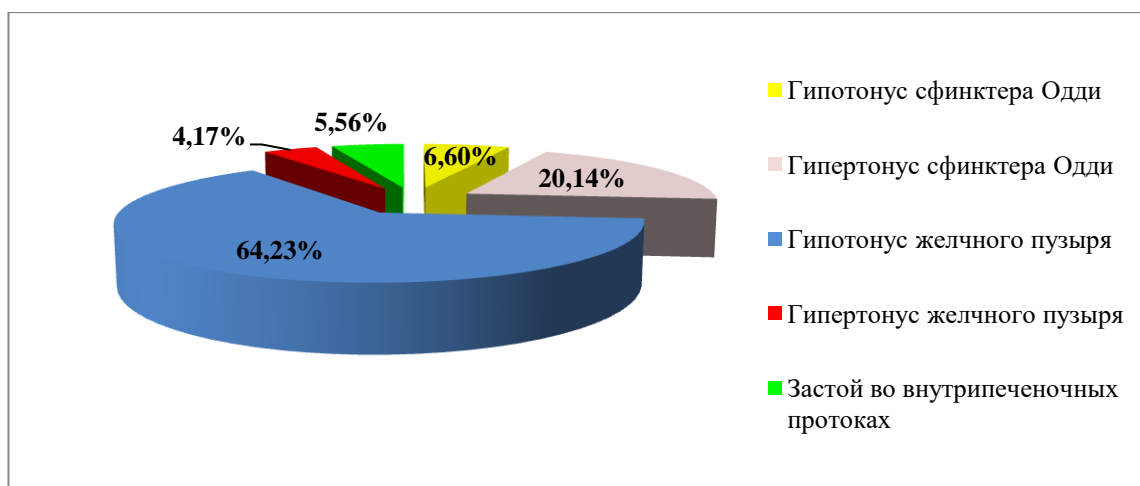


Рис. 5.3. Показатели моторной функции желчного пузыря и желчевыводящих путей у пациентов группы наблюдения.

Таблица 5.3.

Показатели биохимического состава желчи при различных функциональных нарушениях желчевыводящей системы

Нарушения	Билирубин (моль/л)		Холестерин (моль/л)		Желчные кислоты (моль/л)		ХХК (ед)	
	В	С	В	С	В	С	В	С
Гипотонус сфинктера Одди (n=19)	707,3±82,0 p=0,01	302,1±49,19 p=0,2	41,24±1,16 p=0,001	22,7±1,15 p=0,001	28,33±0,98 p=0,001	13,4±0,38 p=0,1	0,71±0,04 p=0,001	0,67±0,06 p=0,01
Гипертонус сфинктера Одди (n=58)	781,1±89,2 p=0,04	258,2±47,4 p=0,3	34,02±1,62 p=0,001	20,97±1,66 p=0,001	26,96±3,3 p=0,001	13,74±0,7 p=0,1	0,82±0,13 p=0,001	0,74±0,16 p=0,01
Гипотонус желчного пузыря (n=183)	706,1±49,11 p=0,001	263,8±17,03 p=0,2	42,29±1,14 p=0,001	22,92±1,19 p=0,001	29,25±1,07 p=0,001	13,56±0,49 p=0,1	0,83±0,03 p=0,001	0,79±0,02 p=0,01
Гипертонус ж/пузыря (n=12)	645,1±46,9 p=0,001	21,39±28,2 p=0,05	34,47±1,9 p=0,001	20,05±2,05 p=0,001	26,4±1,48 p=0,001	13,47±0,9 p=0,1	0,94±0,21 p=0,001	0,81±0,28 p=0,01
Застой желчи во внутрипеченочных желчных протоках (n=16)	665,3±35,46 p=0,001	244,2±10,38 p=0,3	39,0±0,96 p=0,001	21,72±0,8 p=0,001	28,89±0,86 p=0,001	13,51±0,4 p=0,1	0,85±0,05 p=0,001	0,85±0,14 p=0,01
Контрольная группа (n=20)	1003±36,4	189±64,5	7,53±1,56	3,45±0,4	53,5±5,32	19,14±3,1	9,53±1,3	6,37±1,8

Примечание: n – число наблюдений; p – достоверность по отношению к контрольной группе.

Более высокий уровень холестерина отмечен при гипотонусе желчного пузыря и гипотонусе сфинктера Одди, в сравнении с гипертонусом желчного пузыря и гипертонусом сфинктера Одди. Снижение коллоидной устойчивости желчи при застое во внутривнутрипеченочных желчных протоках значительно больше, чем при гипертонусе желчного пузыря и гипертонусе сфинктера Одди.

Установлено, что больше способствуют развитию холелитиаза дискинезии желчевыводящих путей по гипотоническому типу, чем по гипертоническому типу. Зависимости уровня билирубина желчи от изменений фаз дуоденальной секреции не выявлено.

Выявленные функциональные изменения билиарной системы у больных стеатозом печени по данным ДУХГ мы сравнили с показателями МФДЗ (рис.5.4).

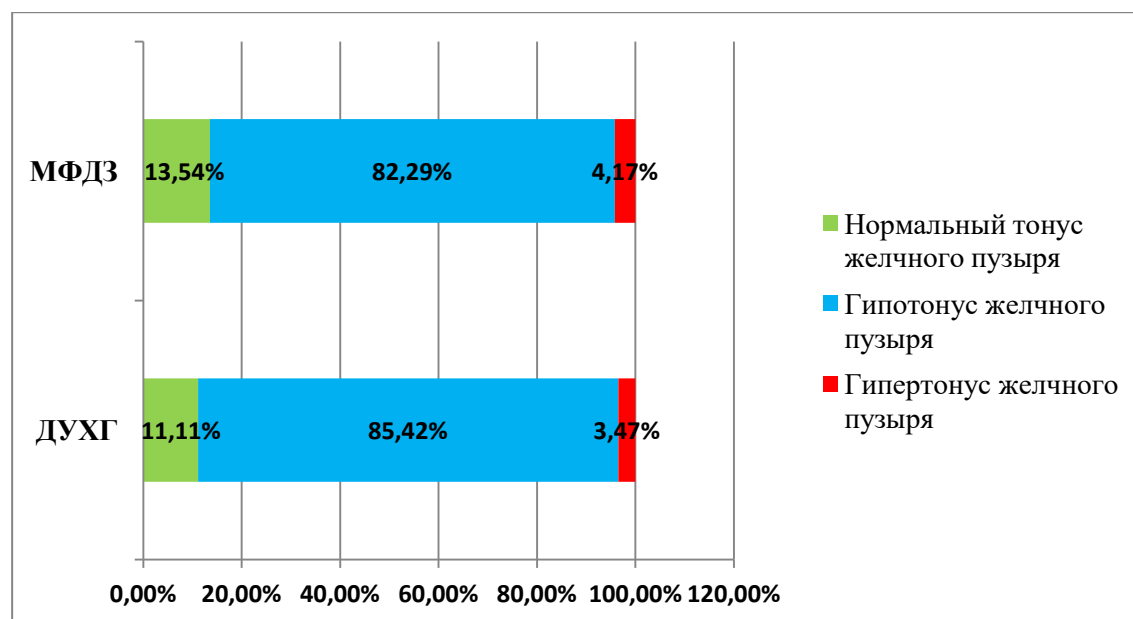


Рис. 5.4. Соотношение показателей моторной функции желчного пузыря по результатам ДУХГ и МФДЗ.

Полученные результаты при проведении ДУХГ, отражающие состояние моторики желчного пузыря, согласуются с результатами МФДЗ.

К сожалению, метод дуоденального зондирования мало востребован на сегодняшний день. Диагностические возможности МФДЗ по выявлению желчнокаменной болезни на первой докаменной стадии (кристаллы

холестерина при микроскопии желчи, биохимический анализ желчи: увеличение содержания холестерина, уменьшение количества желчных кислот и в итоге, уменьшение холато-холестеринового коэффициента) значительные, и не всегда проявляются наличием билиарного сладжа по данным УЗИ желчного пузыря. У пациентов группы наблюдения в 21,53% случаев выявлялся по УЗИ билиарный сладж. Тогда как биохимический анализ желчи показал у всех пациентов НАЖБП на стадии стеатоза изменение коллоидной устойчивости желчи, склонность её к камнеобразованию (табл.5.2).

Метод ДУХГ позволяет выявить нарушения моторной функции желчевыводящих путей и желчного пузыря, которые согласуются с результатами МФДЗ. У большинства больных группы наблюдения преобладали нарушения по гипомоторному типу. Доказано, что у пациентов НАЖБП более высокие литогенные свойства желчи выявляются при гипомоторных нарушениях желчного пузыря и сфинктера Одди. Отмечено увеличение длительности сокращения желчного пузыря при нарастании индекса массы тела и возраста пациентов.

Исследование фракций желчных кислот методом масс-спектрометрии. Нами оценены спектры ЖК у больных НАЖБП на стадии стеатоза в желчи и крови (рис. 5.5, рис. 5.6).

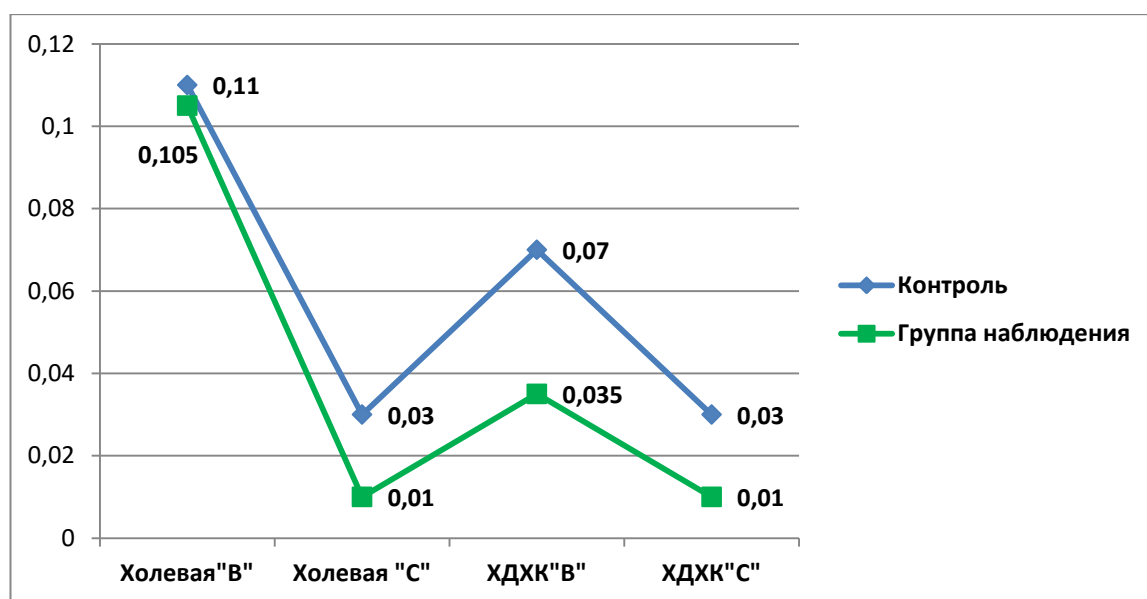


Рис. 5.5. Показатели свободных желчных кислот в желчи (в мг/мл).

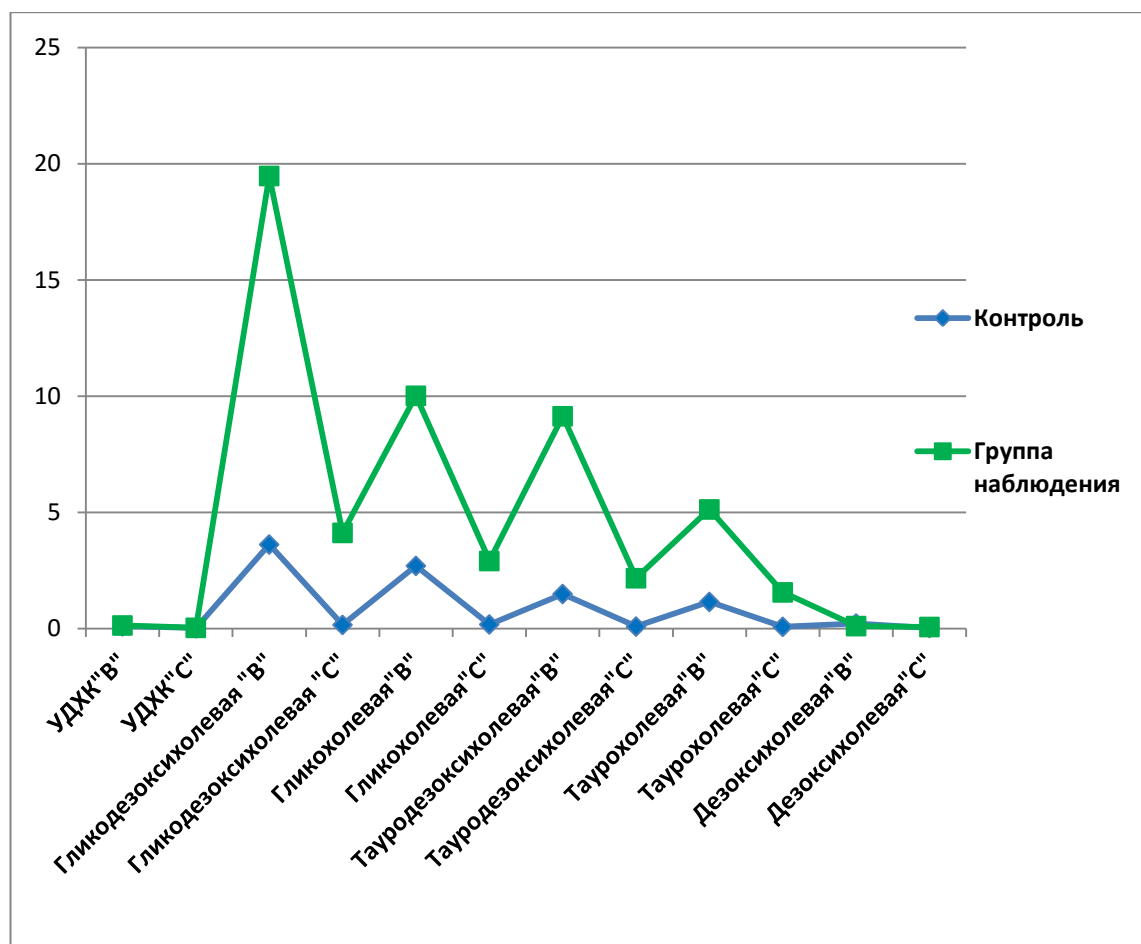


Рис. 5.6. Показатели конъюгированных и деконъюгированных желчных кислот в желчи (в мг/мл).

При исследовании у пациентов группы наблюдения отмечено снижение содержания свободных (холевой и хенодезоксихолевой), повышение конъюгированных (урсодезоксихолевая, гликодезоксихолевая, гликохолевая, тауродезоксихолевая, таурохолевая) и деконъюгированных (дезоксихолевая) желчных кислот в желчи (рис. 5.5, рис. 5.6).

При исследовании содержания желчных кислот в сыворотке крови у пациентов в группе наблюдения в целом отмечено их снижение ($1,38 \pm 0,62$ мг/мл) в сравнении с контролем ($2,23 \pm 0,76$ мг/мл) (рис. 5.7). Определялось снижение спектров хенодезоксихолевой, дезоксихолевой и гликодезоксихолевой кислот и повышение УДХК, гликохолевой, таурохолевой и тауродезоксихолевой желчных кислот.

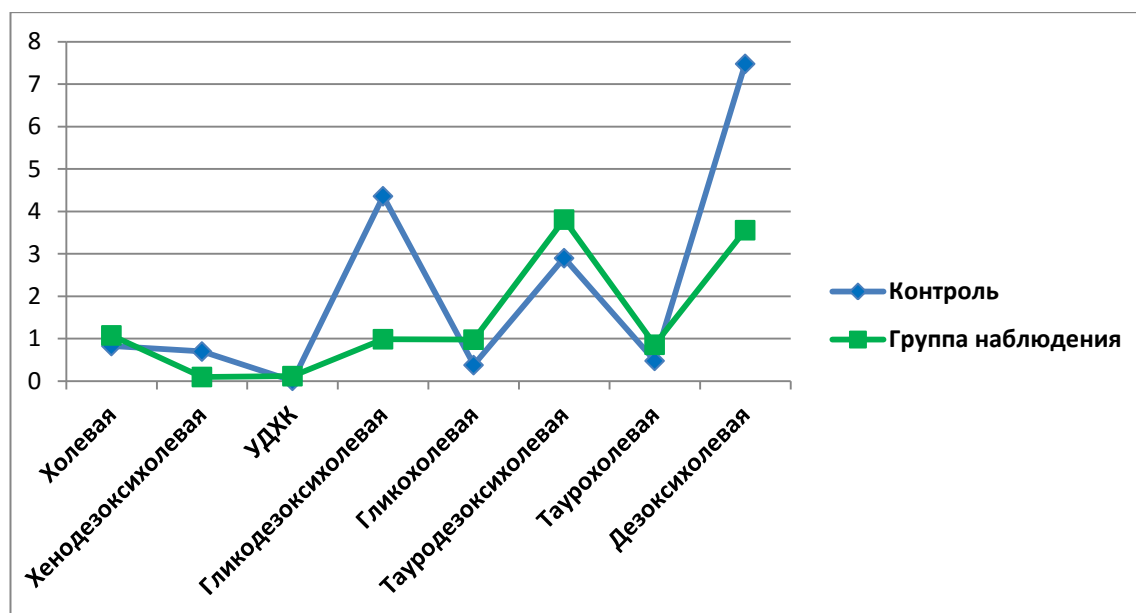


Рис. 5.7. Показатели желчных кислот в сыворотке крови (в мг/мл).

Высокая чувствительность метода масс-спектрометрии позволяет предполагать, что на докаменной стадии холелитиаза у больных НАЖБП на стадии стеатоза определяются изменения спектра желчных кислот в желчи и сыворотке крови. Учитывая сложную пробоподготовку и высокую стоимость метода, использование его как скрининг диагностику в практическом здравоохранении скорее будет ограничено.

5.2. Изучение функционального состояния гепатобилиарной системы по данным динамической гепатобилисцинтиграфии

Пациентам группы наблюдения проведена динамическая гепатобилисцинтиграфия (ДГБСГ) (рис.5.8). Определялась желчсекреторная функция печени по времени максимального накопления РФП в печени (T_{\max} печени), желчэксекреторная функция печени – по времени полувыведения РФП из печени ($T_{1/2}$ печени) при анализе гепатограмм, депонирующая функция ЖП по времени максимального накопления РФП в ЖП (T_{\max} ЖП), моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря – по времени полувыведения РФП из желчного пузыря ($T_{1/2}$ ЖП) и латентному времени желчегонного завтрака (ЛВЖЗ).

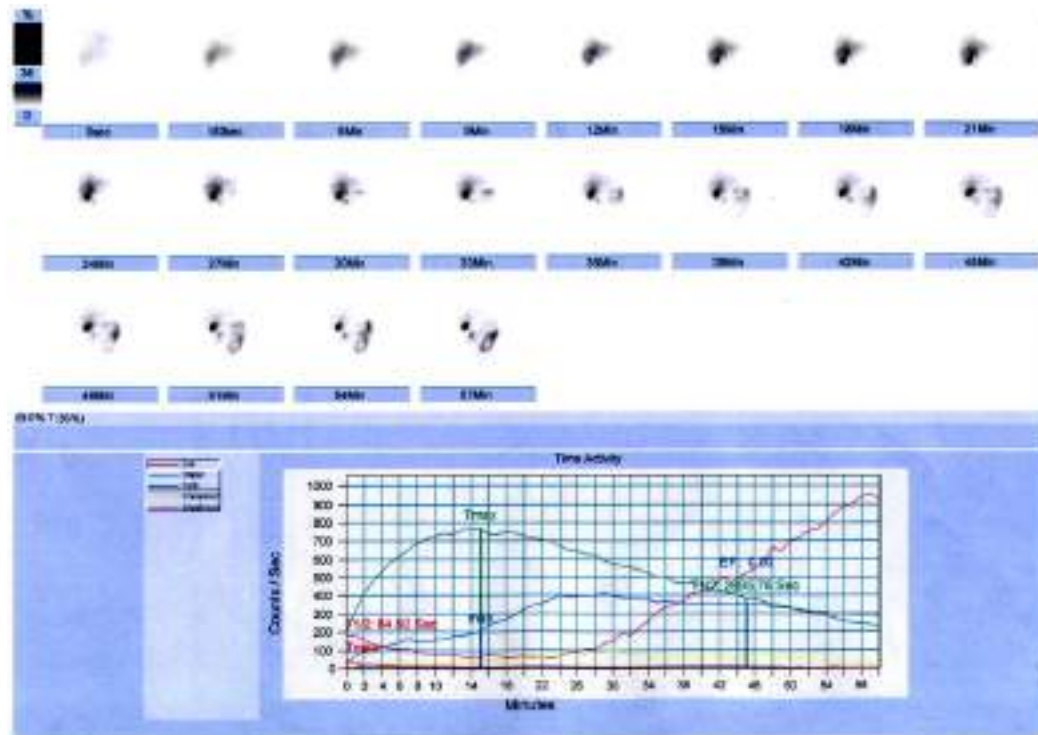


Рис.5.8. Показатели динамической гепатобилисцинтиграфии у больного жировым гепатозом (№3054, 2015).

Таблица 5.4.

Показатели динамической гепатобилисцинтиграфии у больных НАЖБП

Показатели	Контрольная группа (n=50)	Группа наблюдения (n=288)	p
T _{max} печени (мин)	11,59±0,22	20,41±0,2	0,001
T _{1/2} печени (мин)	15,59±0,16	27,67±0,51	0,001
T _{max} желчного пузыря (мин)	43,54±0,27	55,19±0,69	0,001
T _{1/2} желчного пузыря (мин)	72,25±7,47	88,1±1,05	0,3
ЛВЖЗ (мин)	4,85±0,04	13,86±0,29	0,001

Примечание: n – число наблюдений; p – достоверность по отношению к уровню контрольной группы.

По результатам гепатобилисцинтиграфии (табл.5.4) у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза была снижена поглотительная способность гепатоцитов (T_{\max} по отношению к контрольной группе достоверно ($p=0,001$) повышено на 43,2%). Пассаж из паренхимы печени в протоки затянут ($T_{1/2}$ печени достоверно ($p=0,001$) превышает показатели контроля на 43,7%). Концентрационно-депонирующая функция желчного пузыря достоверно ($p=0,001$) увеличена на 21,1%. Замедлена моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря ($T_{1/2}$ желчного пузыря ($p=0,3$) и ЛВЖЗ ($p=0,001$) удлинены соответственно на 18% и 65%).

Корреляционный анализ выявил многочисленные достоверные связи показателей ДГБСГ с показателями ДУХГ и метаболическими показателями (табл.5.5). Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования ультразвукового исследования в диагностике функциональных нарушений билиарного тракта как скринингового, так как динамическая гепатобилисцинтиграфия исследование более затратное по времени, более дорогостоящее и требующее сложного диагностического оборудования.

Таблица 5.5.

Коэффициенты корреляции между показателями ДГБСГ и результатами ДУХГ

Показатели	Длительность сокращения желчного пузыря	Скорость опорожнения желчного пузыря
T_{\max} печени	$r=0,23$ $p=0,06$	$r=0,22$ $p=0,07$
$T_{1/2}$ печени	$r=0,20$ $p=0,04$	$r=0,11$ $p=0,035$
$T_{1/2}$ желчного пузыря	$r=0,43$ $p=0,01$	$r=-0,51$ $p=0,01$
ЛВЖЗ	$r=0,56$ $p=0,01$	$r=-0,32$ $p=0,04$

Примечание: r – коэффициент корреляции; p – достоверность коэффициента корреляции.

Поглотительная и экскреторная функции печени по данным ДГБСГ (табл.5.6) демонстрировали существенную прямую взаимосвязь с ИМТ, возрастом, содержанием ХС, ЛПНП, ТГ и КА. Прямая зависимость наблюдалась между моторно-эвакуаторной функцией желчного пузыря и показателями ХС, ЛПНП и КА, обратная – с возрастом.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии взаимосвязи функциональных нарушений гепатобилиарной системы с метаболическими показателями, в частности, уровнем общего белка, атерогенной дислипидемией, ожирением. Показано, что функциональное состояние билиарного тракта ухудшается с возрастом.

Таблица 5.6.

Коэффициенты корреляции между показателями ДГБСГ и метаболическими показателями

Показатели	T _{max} печени	T _{1/2} печени	T _{1/2} желчного пузыря	ЛВЖЗ
ИМТ	r= 0,32 p=0,04	r= 0,35 p=0,04	r=0,22 p=0,03	r=0,24 p=0,04
Возраст	r=0,42 p=0,04	r=0,34 p=0,04	r=-0,32 p=0,04	r=-0,22 p=0,04
ХС	r= 0,30 p=0,04	r=0,56 p=0,01	r=0,44 p=0,01	r=0,38 p=0,04
ЛПВП	r=-0,24 p=0,03	r=-0,22 p=0,02	r=-0,22 p=0,02	r=-0,27 p=0,04
ЛПНП	r=0,45 p=0,03	r=0,41 p=0,04	r=0,38 p=0,04	r=0,56 p=0,01
ТГ	r=0,72 p=0,01	r=0,76 p=0,01	r=0,23 p=0,04	r=0,27 p=0,07
КА	r= 0,39 p=0,04	r=0,54 p=0,01	r=0,44 p=0,03	r=0,38 p=0,03
Общий белок	r= 0,36 p=0,07	r=0,30 p=0,06	r=0,12 p=0,07	r=0,12 p=0,07
Глюкоза	r= 0,23 p=0,07	r=0,26 p=0,07	r=0,14 p=0,06	r=0,14 p=0,08

Примечание: r – коэффициент корреляции; p – достоверность по отношению к уровню контрольной группы.

Таким образом, у пациентов с НАЖБП, не имеющей клинических проявлений на стадии стеатоза, ДГБСГ показала снижение поглотительной и экскреторной способности гепатоцитов, снижение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря. Продемонстрирована взаимосвязь поглотительной и экскреторной функции печени с ИМТ, возрастом, уровнем ХС, ЛПНП, ТГ и КА, а моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря с возрастом и дислипидемией.

У пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза по данным ДУХГ, МФДЗ и ДГБСГ выявлены нарушения функциональной активности желчного пузыря, с преобладанием гипомоторики. Важно, что показатели моторной активности желчного пузыря по результатам ДУХГ согласуются с результатами МФДЗ и ДГБСГ.

ГЛАВА VI. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГОРМОНОВ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМ СОСТОЯНИЕМ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

6.1. Исследование гормонов

Известно, что регуляция работы органов пищеварительной системы осуществляется при участии гастроинтестинальных гормонов и гормонов желез внутренней секреции. Поэтому изучение гормонального гомеостаза при НАЖБП на стадии стеатоза является важным моментом.

В группе наблюдения базальный уровень кортизола, имеющего катаболические свойства, был достоверно повышен ($p=0,001$) в сравнении с контрольной группой (табл.6.1).

Таблица 6.1.

Базальный уровень гормонов крови у больных НАЖБП
на стадии стеатоза

Название гормона	Контрольная группа (n=50)	Группа наблюдения (n=283)	p
Инсулин (мкЕД/мл)	11,85±1,25	19,26±0,99	0,001
СТГ (нг/мл)	1,29±0,1	2,34±0,48	0,1
ТТГ (мкЕД/мл)	0,92±0,03	1,69±0,38	0,1
T ₃ (нмоль/л)	1,82±0,14	2,22±0,27	0,2
T ₄ (нмоль/л)	154,8±3,2	130,25±11,45	0,04
Кортизол (нмоль/л)	364,76±22,3	569,1±12,41	0,001
С-пептид (нг/мл)	0,3±0,09	5,31±0,33	0,001
Гастрин (пмоль/л)	13,5±1,13	4,3±2,15	0,001
НОМА-IR	2,26±0,82	5,48±0,75	0,01
ХК-ПЗ	6,53±1,38	2,64±0,6	0,02

Примечание: n – число больных; p – достоверность по отношению к уровню контрольной группы.

Базальный уровень инсулина, по результатам наших исследований, у лиц с НАЖБП на стадии стеатоза был достоверно повышен ($p=0,001$) (табл. 6.1).

С целью определения степени компенсаторности повышенного уровня инсулина у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза определялся показатель НОМА-IR. Показатель НОМА-IR – это модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности. Показатель вычисляли по формуле: [инсулин натощак (мЕД/мл) \times глюкоза натощак (ммоль/л)]/ 22,5. Нормальным считается показатель менее 2 [93]. В нашем исследовании у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза показатель инсулинорезистентности НОМА-IR был достоверно повышен ($p=0,01$) в сравнении с контролем (табл. 6.1).

Для оценки «истинной» секреции инсулина поджелудочной железой определяли содержание С-пептида в сыворотке крови. Нами выявлено (табл.6.1) достоверное повышение ($p=0,001$) уровня С-пептида у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза.

Как показали результаты наших исследований (табл.6.1), у больных жировым гепатозом наблюдалась тенденция к повышению базального уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и трийодтиронина (T_3). Содержание тироксина (T_4) было достоверно снижено ($p=0,04$). Необходимо учитывать, что все показатели гормонов находились в пределах нормативных значений. По-видимому, повышение конверсии T_4 в T_3 обусловлено повышенным уровнем секреции ТТГ.

Базальный уровень СТГ у больных жировым гепатозом имел тенденцию к повышению относительно показателей контрольной группы (табл.6.1). Изменение уровня СТГ можно связать не только с изменением печени по типу стеатоза, но и с наличием ожирения в группе наблюдения. Также важным моментом является влияние СТГ на процессы желчеотделения опосредованно через стимуляцию секреции холецистокинина-панкреозимина.

Важно оценить уровень гастрина у больных НАЖБП с сопутствующим холелитиазом, так как этот гастроинтестинальный гормон выводится почками, но влияя на печеночный кровоток, возможно, изменяет метаболические процессы в печени. А опосредованно, через секретин, влияет на процессы желчеобразования и желчевыделения. В группе наблюдения базальный уровень гастрина был достоверно снижен ($p=0,001$) в сравнении с контрольной группой (табл. 6.1).

В наших исследованиях уровень ХК-ПЗ был достоверно снижен ($p=0,02$) по отношению к показателям контрольной группы (табл. 6.1). Гормон, который единственный в своем роде влияет на процессы желчеотделения и снижение его у больных стеатозом может способствовать камнеобразованию. Изучение уровня ХК-ПЗ у больных НАЖБП, ЖКБ на предкаменной стадии и динамика его в процессе различной терапии сегодня является мало изученным гастроэнтерологическим направлением.

6.2. Определение корреляционных взаимоотношений между уровнями гормонов и показателями биохимического исследования желчи, крови и данными динамической гепатобилисцинтиграфии

Для глубокого изучения процессов развития НАЖБП, возможных механизмов развития желчнокаменной болезни при НАЖБП, мы провели корреляционный анализ между показателями уровня гормонов сыворотки крови и биохимическими показателями желчи (табл. 6.2,6.3).

Проведенный нами корреляционный анализ выявил положительную связь гиперкортизолемии у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза и уровня общего холестерина ($r=0,45$; $p=0,04$) и ЛПНП ($r=0,31$; $p=0,04$), отрицательную связь с показателями ЛПВП ($r=-0,37$; $p=0,04$) (табл. 6.2). Мы не нашли связи уровня кортизола с содержанием белка и глюкозы в сыворотке крови (табл. 6.2).

Проведенные нами корреляционные исследования выявили среднюю отрицательную связь между концентрацией кортизола сыворотки крови и

содержанием холестерина желчи в порции «В» ($r=-0,34$; $p=0,04$) и в порции «С» ($r=-0,47$; $p=0,01$). Зависимости между показателями желчных кислот и уровнем кортизола не выявлено (табл.6.3).

Таблица 6.2.

Коэффициенты корреляции уровней гормонов с показателями биохимического состава крови у больных НАЖБП на стадии стеатоза

Показатели	r	p	Показатели	r	p
С-пептид и ЛПНП	0,53	0,01	Инсулин и ТГ	0,34	0,04
С-пептид и ТГ	0,52	0,01	Инсулин и ЛПНП	0,67	0,01
С-пептид и глюкоза	-0,35	0,02	Инсулин и глюкоза	-0,33	0,04
Кортизол и ХС	0,45	0,04	Инсулин и ИМТ	0,31	0,04
Кортизол и ЛПНП	0,31	0,04	T ₄ и ЛПВП	-0,24	0,04
Кортизол и ЛПВП	-0,37	0,04	T ₄ и ИМТ	0,27	0,04

Примечание: r – коэффициент корреляции; p – достоверность коэффициента корреляции.

Влияние анаболического гормона инсулина на различные функции печени определяется усилением синтеза белков, жиров и углеводов. В наших исследованиях влияние инсулина на углеводный обмен определялось наличием отрицательной средней связи между уровнем инсулина и глюкозы в сыворотке крови ($r=-0,33$; $p=0,04$), между уровнем С-пептида и глюкозой ($r=-0,35$; $p=0,02$). Нами не выявлено взаимосвязи уровня инсулина и показателей белкового обмена (табл.6.2).

Повышение базального уровня инсулина не сопровождается повышением уровня общего белка в сыворотке крови, что возможно связано с поражением печени по типу жировой дистрофии. В нашем исследовании у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза определялась положительная

корреляция между уровнем инсулина и ИМТ ($r=0,31$; $p=0,04$), уровнем инсулина и содержанием триглицеридов ($r=0,34$; $p=0,04$) и ЛПНП ($r=0,67$; $p=0,01$) в сыворотке крови (табл.6.2). Подтверждает участие инсулина в формировании атерогенной дислипидемии выявленная взаимосвязь между С-пептидом и атерогенной фракцией липидов ЛПНП ($r=0,53$; $p=0,01$) и ТГ ($r=0,52$; $p=0,01$) (табл. 6.2).

Таблица 6.3.

Коэффициенты корреляции уровней гормонов с показателями биохимического состава желчи у больных НАЖБП на стадии стеатоза

Показатели	r	p	Показатели	r	p
Гастрин и ХС «С»	0,37	0,04	T ₃ и ХС «С»	0,58	0,01
Гастрин и ЖК «С»	0,64	0,01	T ₃ и ХХК «С»	-0,32	0,01
Гастрин и ХХК «С»	0,48	0,01	T ₄ и ХС «В»	0,54	0,01
Гастрин и билирубин «С»	-0,36	0,04	T ₄ и ХХК «В»	-0,31	0,01
Кортизол и ХС «В»	-0,34	0,04	ТТГ и ХС «В»	-0,40	0,04
Кортизол и ХС «С»	-0,47	0,01	Инсулин и ХС «С»	-0,35	0,01

Примечание: r – коэффициент корреляции; p – достоверность коэффициента корреляции.

По нашим данным, между уровнем инсулина и холестерином желчи порции «С» определяется отрицательная взаимосвязь ($r=-0,35$; $p=0,01$), что

свидетельствует о возможной взаимосвязи гиперинсулинемии и литогенных свойств желчи (таб.6.3).

В группе наблюдения взаимосвязи между уровнями тиреоидных гормонов и показателями белкового, углеводного и липидного обменов не выявлено (табл. 6.2). Возможно, полученные результаты связаны с тем, что изменения уровней гормонов у больных были несущественными в отношении контрольной группы.

Между (табл. 6.3) биохимическими показателями желчи и уровнями тиреоидных гормонов выявлена положительная связь T_3 с холестерином в порции «С» ($r=0,58$; $p=0,01$) и отрицательная с ХХК порции «С» ($r=-0,32$; $p=0,01$). Между T_4 и холестерином порции «В» определена положительная взаимосвязь ($r=0,54$; $p=0,01$), отрицательная – T_4 с ХХК порции «В» ($r=-0,31$; $p=0,01$). Между секрецией ТТГ и холестерином порции «В» ($r=-0,40$; $p=0,04$) выявлена отрицательная зависимость. Следовательно, можно думать о взаимосвязи тиреоидных гормонов и биохимических показателей желчи.

В группе наблюдения не выявлено связи содержания СТГ и биохимическими показателями крови и желчи. Причиной может быть особенность секреции СТГ, отсутствие мишени-железы на периферии, невозможность использования механизма обратной связи.

Между содержанием гастрина и биохимическими показателями желчи выявлен ряд существенных связей (табл.6.3). Выявлена умеренная прямая взаимосвязь уровня гастрина с холестерином порции “С” ($r=0,37$; $p=0,04$), желчными кислотами порции “С” ($r=0,64$; $p=0,01$), ХХК порции “С” ($r=0,48$; $p=0,01$).

Корреляционный анализ мы провели между «общими» гормонами и гормонами, вырабатываемыми слизистой желудочно-кишечного тракта. Кортизол демонстрировал обратную взаимосвязь с показателями инсулина ($r=-0,3$; $p=0,04$), ТТГ ($r=-0,3$; $p=0,04$) и гастринном ($r=-0,5$; $p=0,01$). Между инсулином выявлена обратная корреляция с T_4 ($r=-0,3$; $p=0,04$), гастринном ($r=-0,6$; $p=0,01$) и прямая с СТГ ($r=0,3$; $p=0,04$). Гастрин демонстрировал обратные

корреляционные связи с T_4 ($r=-0,3$; $p=0,04$) и прямые с ТТГ ($r=0,5$; $p=0,01$) и T_3 ($r=0,4$; $p=0,04$).

Для оценки взаимосвязи гормональных факторов и показателями функционирования гепатобилиарной системы проведен корреляционный анализ между содержанием гормонов и показателями ДГБСГ (табл.6.4).

Таблица 6.4.

Коэффициенты корреляции между показателями ДГБСГ и уровнем гормонов сыворотки крови у больных НАЖБП на стадии стеатоза

Показатели	Кортизол	Инсулин	ТТГ	T_3	T_4	Гастрин	ХК-ПЗ
T_{\max} печени	$r=0,30$ $p=0,04$	$r=0,34$ $p=0,04$	$r=0,15$ $p=0,02$	$r=0,21$ $p=0,03$	$r=0,20$ $p=0,03$	$r=-0,24$ $p=0,04$	$r=0,14$ $p=0,03$
$T_{1/2}$ печени	$r=-0,31$ $p=0,04$	$r=-0,33$ $p=0,01$	$r=0,44$ $p=0,04$	$r=0,24$ $p=0,04$	$r=0,30$ $p=0,04$	$r=0,04$ $p=0,02$	$r=0,16$ $p=0,02$
$T_{1/2}$ желчного пузыря	$r=0,68$ $p=0,01$	$r=-0,70$ $p=0,01$	$r=-0,70$ $p=0,01$	$r=0,10$ $p=0,06$	$r=0,15$ $p=0,06$	$r=-0,30$ $p=0,04$	$r=-0,17$ $p=0,04$
ЛВЖЗ	$r=0,24$ $p=0,03$	$r=-0,44$ $p=0,04$	$r=-0,10$ $p=0,02$	$r=0,01$ $p=0,03$	$r=0,24$ $p=0,04$	$r=-0,46$ $p=0,04$	$r=-0,26$ $p=0,04$

Примечание: r – коэффициент корреляции; p – достоверность коэффициента корреляции.

Проведенный анализ выявил многочисленные достоверные связи. В частности, кортизол ($r=0,30$; $p=0,04$) и инсулин ($r=0,34$; $p=0,04$) демонстрировали прямые взаимосвязи с поглотительной способностью печени. Выявлена обратная связь кортизола ($r=-0,31$; $p=0,04$), инсулина ($r=-0,33$; $p=0,01$) и прямая ТТГ ($r=0,44$; $p=0,04$), T_4 ($r=0,30$; $p=0,04$) с экскреторной функцией гепатоцитов.

Кортизол демонстрировал прямую ($r=0,68$; $p=0,01$), а инсулин ($r=-0,70$; $p=0,01$), ТТГ ($r=-0,70$; $p=0,01$), гастрин ($r=-0,30$; $p=0,04$) обратную взаимосвязь с моторно-эвакуаторной функцией желчного пузыря. Обратная взаимосвязь определена между уровнями инсулина ($r=-0,44$; $p=0,04$), гастрин ($r=-0,46$; $p=0,04$) с одной стороны и ЛВЖЗ с другой.

Таким образом, проведенный корреляционный анализ подтвердил наличие взаимосвязи гормональных факторов (кортизол, инсулин, ТТГ) и поглотительной и экскреторной функцией гепатоцитов. Также выявлена взаимосвязь гормонов (кортизола, инсулина, гастрин) и моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря. Показана связь гормональных регуляторных факторов (кортизола, инсулина, тиреоидных гормонов, гастрин) с литогенными свойствами желчи. Показано наличие связи гиперкортизолемии и гиперинсулинемии с атерогенной дислипидемией, а гиперинсулинемии с показателями глюкозы. Важно, что проведенный корреляционный анализ продемонстрировал взаимосвязи кортизола, инсулина, тиреоидных гормонов, СТГ и гастрин между собой.

ГЛАВА VII. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С НАЖБП НА СТАДИИ ЖИРОВОГО ГЕПАТОЗА

7.1. Клиническая эффективность использования предлагаемых медикаментозных комбинаций по данным общеклинических наблюдений

В лечении НАЖБП должны присутствовать препараты, уменьшающие вязкость желчи – урсодезоксихолевая кислота. Препараты, снижающие уровень инсулинорезистентности – метформин. Необходимо применение препаратов, снижающих уровень холестерина – статинов, имея в группе наблюдения около 43% больных с патологией сердечно-сосудистой системы. Больным с НАЖБП редко назначают статины, считая, что могут быть побочные эффекты: повышение уровня трансаминаз.

Целью назначения препаратов явилось не сравнение групп между собой, а назначение их по показаниям: склонность желчи к камнеобразованию, инсулинорезистентность, дислипидемия, так как все они имеют место быть при НАЖБП.

В группах лечения пациенты были сопоставимы по полу и возрасту (табл.7.1). Исходные показатели у пациентов в группах лечения не имели достоверных различий по средним концентрациям исследуемых лабораторных параметров.

Болевой синдром занимает центральное место в клинической картине заболеваний желудочно-кишечного тракта и его устранение определяет эффективность проводимого лечения. Кроме субъективного улучшения самочувствия у пациентов, нормализуется работа пищеварительной системы. Поэтому нас заинтересовал вопрос динамики болевого синдрома в ходе лечения. Хотя в большинстве случаев болевой синдром у наблюдаемых пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза был обусловлен наличием сопутствующей патологии. Жалобы на боль, тяжесть, распирающие в правом

подреберье перестали беспокоить 106 больных (36,8%). Боли в эпигастрии прошли у 73 человек (25,4%), в левом подреберье – у 50 больных (17,4%).

Таблица 7.1.

Характеристика обследованных больных по полу и возрасту по группам

Возраст больных	I группа (n=57)		II группа (n=65)		III группа (n=66)	
	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины
До 30 лет	1 (0,5%)	2 (1,0%)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	–	2 (1,0%)
31–40 лет	2 (1,0%)	5 (2,7%)	2 (1,0%)	4 (2,12%)	4 (2,12%)	4 (2,12%)
41–50 лет	8 (4,26%)	9 (4,8%)	6 (3,2%)	8 (4,26%)	6 (3,2%)	8 (4,26%)
51–60 лет	16 (8,51%)	7 (3,72%)	19 (10,1%)	10 (5,31%)	15 (7,97%)	8 (4,26%)
61–70 лет	5 (2,65%)	2 (1,0%)	10 (5,31%)	4 (2,12%)	9 (4,8%)	10 (5,31%)
Всего	32 (17,41%)	25 (13,67%)	38 (20,11%)	27 (14,35%)	34 (18,1%)	32 (16,95%)

Примечание: n – число больных.

Динамика симптомов билиарной диспепсии в ходе проводимой терапии приведена в таблице (табл.7.2). Как видно из таблицы, прослеживалась значительная положительная динамика билиарных симптомов. Большая часть пациентов отметили нормализацию аппетита, уменьшение тошноты, метеоризма, запоров (рис.7.1). В среднем пациенты отмечали улучшение на 7-10 день лечения. Пациенты в первой группе отметили восстановление аппетита, уменьшение отрыжки, горечи во рту. Во второй группе пациенты в большем проценте случаев отмечали уменьшение тошноты и склонности к запорам. У третьей группы – снижение изжоги, вздутия живота и нормализации стула.

Таблица 7.2.

Динамика симптомов билиарной диспепсии в ходе проводимой терапии

Симптомы	Первая группа (n=57)		Вторая группа (n=65)		Третья группа (n=66)	
	до лечения %	после лечения %	до лечения %	после лечения %	до лечения %	после лечения %
Тошнота	56,1	3,8	60,0	0,4	46,9	1,7
Изжога	52,6	3,1	56,9	10,8	66,7	5,6
Отрыжка	70,2	4,2	55,4	9,7	57,6	5,2
Снижение аппетита	68,4	0,7	50,8	0,4	43,9	1,7
Горечь во рту	43,9	3,8	36,9	6,6	24,2	1,7
Метеоризм	29,8	0,7	27,7	1,1	31,8	0,7
Запоры	22,8	1,4	46,2	0,7	31,8	2,4
Кашицеобразный стул	21,1	1,1	18,5	2,8	36,4	2,1
Чередование запоров и неоф. стула	24,6	1,4	18,4	1,7	27,3	1,4

Примечание: n – число наблюдений.

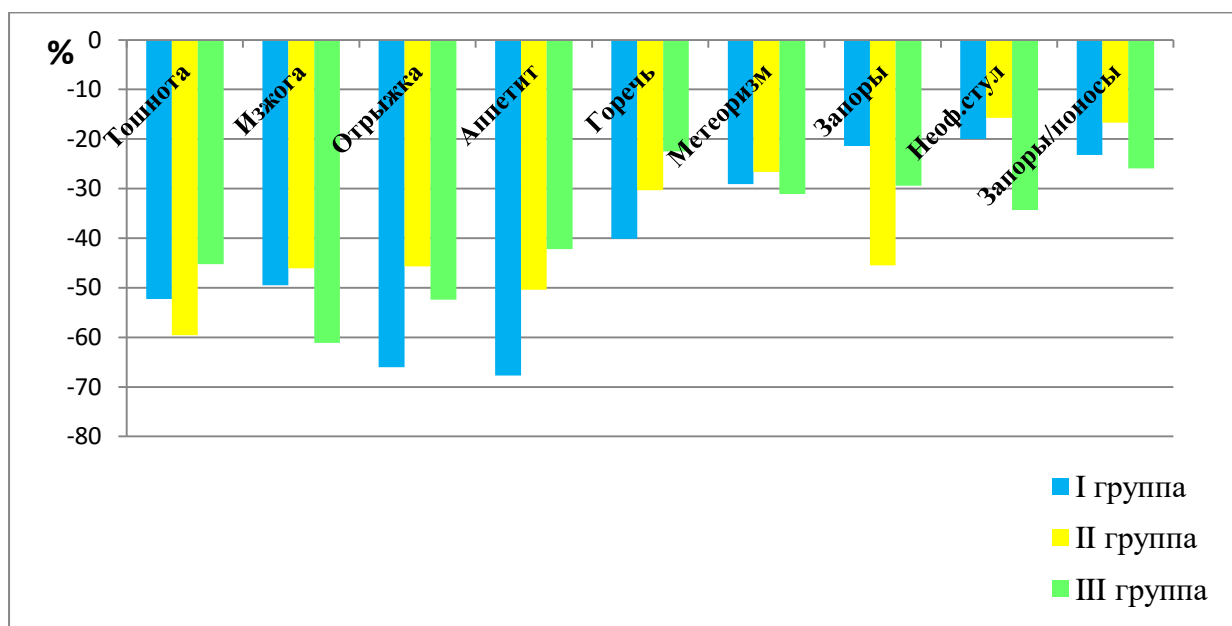


Рис. 7.1. Динамика симптомов билиарной диспепсии на фоне комбинированной терапии.

В ходе проводимой терапии у больных НАЖБП отмечались положительные изменения при объективном обследовании: пальпаторной болезненности и желчно-пузырных симптомов (табл.7.3, рис.7.2). Положительную динамику по желчно-пузырным симптомам мы связываем с холеретическим и литолитическим действием УДХК.

Таблица 7.3.

Динамика частоты выявления физикальных симптомов при исследовании пищеварительной системы в ходе проводимого лечения

Симптомы	Первая группа (n=57)		Вторая группа (n=65)		Третья группа (n=66)	
	до лечения %	после лечения %	до лечения %	после лечения %	до лечения %	после лечения %
Обложенность языка	29,8	2,4	27,7	2,8	30,3	2,8
Пальпаторная болезненность Правое подреберье	33,3	2,1	36,9	3,3	45,5	3,8
Эпигастральная область	49,1	4,2	49,2	2,8	49,9	3,82
Левое подреберье	17,5	1,4	12,3	0,7	10,6	1,7
Околопупочная область	15,8	2,8	13,8	2,4	19,7	3,8
Желчно-пузырные симптомы (+)	73,7	2,4	41,5	2,1	49,9	3,1

Примечание: n – число наблюдений.

Во второй группе в большей степени отмечено уменьшение пальпаторной болезненности в эпигастральной области, что мы объясняем влиянием метформина, ускоряющего моторику желудка и тонкого кишечника. К окончанию курса терапии обложенность языка сохранялась у 23 больных

(12,2%). Изменение данных объективного исследования мы наблюдали в среднем на 10-14 день от начала лечения.

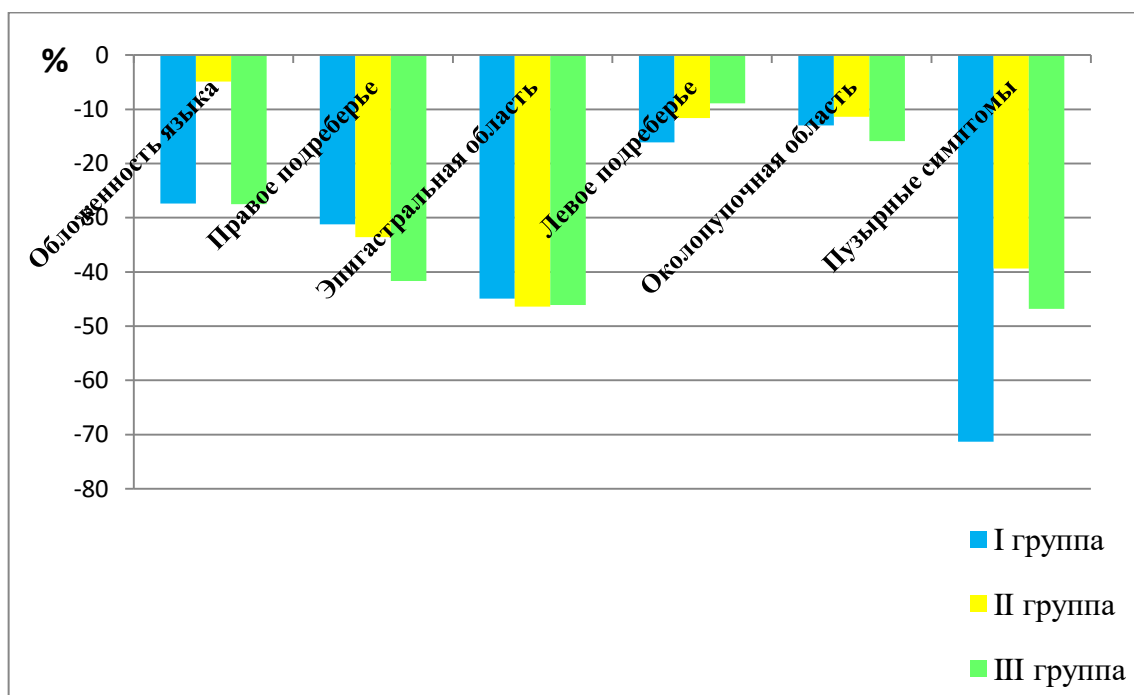


Рис. 7.2. Динамика физикальных симптомов на фоне комбинированной терапии.

В целом в ходе терапии побочные реакции не отмечались. Лечение рекомендованными медикаментозными комбинациями пациенты хорошо переносили.

7.2. Оценка функционального состояния печени в динамике

Полученные результаты биохимических показателей сыворотки крови после лечения приближаются к показателям контрольной группы и теряется достоверная разница.

При изучении функционального состояния печени нас интересовало состояние липидного обмена (табл. 7.4) по окончании курса терапии в группах.

У пациентов первой группы нами отмечен значительный положительный сдвиг в показателях липидного обмена. Наблюдалось достоверное снижение уровня холестерина в сыворотке крови на 21,0% ($p=0,02$), ЛПОНП – на 25,8% ($p=0,02$), ЛПНП – на 43,6% ($p=0,02$), триглицеридов – на 24,0% ($p=0,04$), достоверное повышение ЛПВП на 25,3%

($p=0,02$). На фоне этих изменений достоверное снижение коэффициента атерогенности на 27,5% ($p=0,01$) (рис.7.3).

Во второй группе наблюдалось достоверное снижение уровня холестерина в сыворотке крови на 19,6% ($p=0,04$), триглицеридов – на 45,4% ($p=0,001$). И только тенденция к повышению ЛПВП на 7,4% и тенденция к снижению ЛПОНП – на 21%, ЛПНП – на 5,7%, коэффициента атерогенности – на 21,4% (рис.7.3).

Применение в третьей группе УДХК привело к достоверному снижению уровня холестерина в сыворотке крови на 18,7% ($p=0,001$), ЛПОНП – на 30,9% ($p=0,001$), триглицеридов – на 25,4% ($p=0,001$), ЛПНП – на 9,55% ($p=0,01$), достоверному повышению ЛПВП на 8,1% ($p=0,02$). Отмечено снижение коэффициента атерогенности – на 22,7% ($p=0,001$) (рис.7.3).

Таблица 7.4.

Динамика показателей липидного обмена у пациентов
обследуемых подгрупп на фоне проведенной консервативной терапии

Показатели	Первая группа (n=57)			Вторая группа (n=65)			Третья группа (n=66)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Холестерин (ммоль/л)	6,57±0,2	5,19±0,5	0,02	6,8±0,5	5,47±0,33	0,04	6,3±0,06	5,12±0,19	0,001
Холестерин ЛПОНП (ммоль/л)	1,32±0,1	0,98±0,1	0,02	1,1±0,1	0,87±0,14	0,2	1,1±0,07	0,76±0,03	0,001
Холестерин ЛПНП (ммоль/л)	6,7±0,9	3,78±0,9	0,02	5,3±0,4	5,0±0,36	0,3	5,44±0,09	4,92±0,14	0,01
Холестерин ЛПВП (ммоль/л)	1,09±0,1	1,46±0,1	0,02	1,0±0,1	1,08±0,08	0,3	0,91±0,01	0,99±0,03	0,02
ТГ (г/л)	2,75±0,3	2,0±0,1	0,04	2,4±0,2	1,31±0,2	0,001	2,64±0,06	1,97±0,08	0,001
КА (ед)	5,09±0,4	3,69±0,3	0,01	4,9±0,5	3,85±0,35	0,1	5,50±0,13	4,25±0,23	0,001

Примечание: n – число наблюдений; p – достоверность по отношению к уровню до лечения.

Таким образом, в первой группе воздействие УДХК, одновременно с аторвастатином проявилось выраженным гиполипидемическим действием. Наблюдаемый гиполипидемический эффект комбинации УДХК и метформина во второй группе и УДХК в третьей группе был менее значимым.

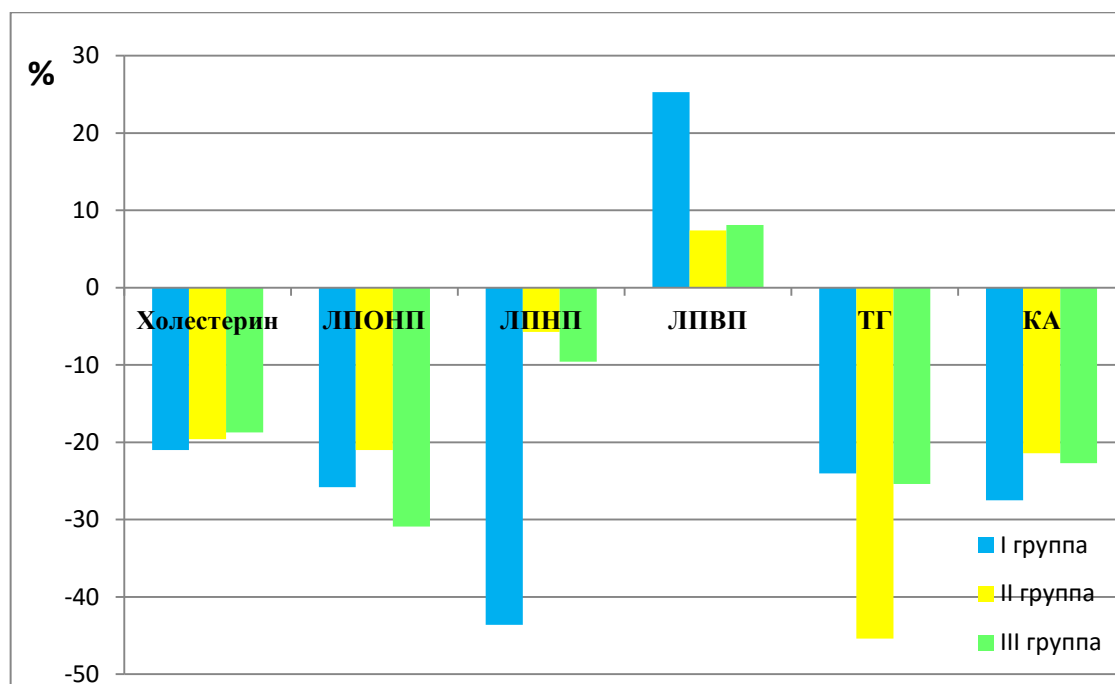


Рис. 7.3. Динамика показателей липидного обмена у пациентов обследуемых групп на фоне проведенной комбинированной терапии.

В ходе лечения проведена оценка печеночных проб, уровня гликемии натощак (табл.7.5, рис.7.4). Во всех группах больных наблюдалась тенденция к снижению уровня билирубина в сыворотке крови (в первой группе – на 2,8%, во второй группе – на 4,7%, в третьей – на 5,24%), трансаминаз: АЛТ и АСТ (в первой группе – на 7,56% и 15,2%, во второй группе – на 10,3% и 9,7%, в третьей – на 3,92% и 9,86% соответственно), ЩФ (в первой группе – на 2,6%, во второй группе – на 9,75%, в третьей – на 6,2%). Показатели ГГТП достоверно снизились во второй группе (на 34%; $p=0,02$) (рис.7.4).

Уровень гликемии (рис.7.4) достоверно снизился на 17,3% ($p=0,04$) только во второй группе больных, получавших комбинацию УДХК и метформина.

Таблица 7.5.

Динамика показателей биохимического исследования крови у пациентов обследуемых групп на фоне проведенного консервативного лечения

Показатели	Первая группа (n=57)			Вторая группа (n=65)			Третья группа (n=66)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Билирубин (мкмоль/л)	9,84±1,03	9,56±0,97	0,3	12,05±1,17	11,48±0,77	0,3	12,6±1,2	11,94±0,49	0,3
АЛТ (ед/л)	25,0±2,55	23,11±2,56	0,3	30,67±3,77	27,5±3,25	0,3	28,83±1,82	27,70±2,09	0,3
АСТ (ед/л)	24,55±4,22	20,82±1,55	0,3	25,75±4,87	23,25±2,12	0,3	26,05±1,96	23,48±1,91	0,3
γ-ГТП (ед)	28,67±4,66	27,33±3,16	0,3	33,0±2,7	21,80±3,00	0,02	42,22±7,5	29,80±2,67	0,1
ЩФ (ед/л)	98,0±4,5	95,5±4,5	0,3	107,2±5,4	96,75±3,87	0,1	108,70±3,5	101,96±2,1	0,1
Глюкоза (ммоль/л)	6,7±0,52	6,4±0,41	0,3	7,53±0,38	6,23±0,30	0,02	6,10±0,85	5,86±0,22	0,3

Примечание: n – число наблюдений; p – достоверность по отношению к уровню до лечения.

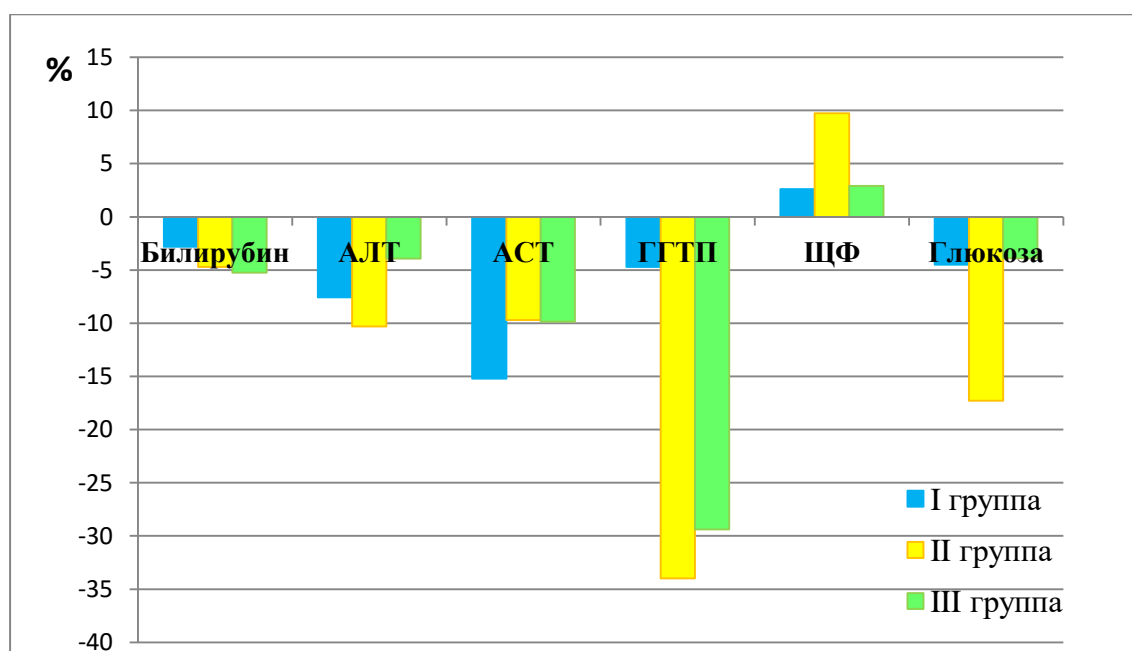


Рис. 7.4. Динамика показателей биохимического исследования крови на фоне проведенной комбинированной терапии.

В первой и третьей группах наблюдалась тенденция к снижению уровня глюкозы сыворотки крови. Изучение в ходе лечения в динамике показателей белкового обмена в сыворотке крови не показало выраженных изменений.

Таким образом, в ходе проведенной комбинированной терапии выраженный гиполипидемический эффект получен в первой группе больных, тогда как во второй группе отмечено достоверное снижение уровня гликемии. Гепатопротективный эффект УДХК у больных НАЖБП на стадии стеатоза прослеживается во всех группах больных.

Важным моментом лечения является снижение литогенных свойств желчи у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза. Поэтому в процессе лечения нами оценивался биохимический состав желчи. На фоне комбинированной терапии прослеживалась положительная динамика биохимических свойств желчи порций «В» и «С» (табл.7.6).

Таблица 7.6.

Динамика показателей биохимического исследования желчи у пациентов обследуемых групп на фоне проведенного консервативного лечения

Показатели	Первая группа (n=57)			Вторая группа (n=65)			Третья группа (n=66)		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
ХС _ж (ммоль/л) Порция В	33,4±2,2	13,2±1,8	0,001	36,3±1,7	17,2±1,5	0,001	39,6±1,9	20,3±1,5	0,001
ХС _ж (ммоль/л) Порция С	15,9±1,1	10,3±0,9	0,001	12,9±1,8	10,8±1,5	0,3	16,3±0,6	12,4±1,5	0,04
ЖК _ж (ммоль/л) Порция В	29,5±1,7	38,7±1,9	0,001	28,3±2,4	39,7±0,3	0,001	30,6±1,02	33,2±1,2	0,1
ЖК _ж (ммоль/л) Порция С	14,2±0,8	17,7±1,2	0,02	11,3±0,9	14,5±0,8	0,02	14,9±2,1	16,9±1,9	0,3
ХХК (ед) Порция В	0,9±0,1	4,2±0,3	0,001	0,9±0,1	2,5±0,2	0,001	1,0±0,2	2,7±0,11	0,001
ХХК (ед) Порция С	0,6±0,03	3,4±0,11	0,001	0,7±0,20	1,7±0,1	0,001	1,2±0,1	4,03±0,3	0,001

Примечание: n – число наблюдений; p – достоверность по отношению к уровню до лечения.

Достоверные изменения, свидетельствующие об уменьшении литогенности желчи, наблюдались во всех группах. Показатели после лечения приближаются к показателям контрольной группы и теряется достоверная разница.

В первой группе отмечено достоверное выраженное снижение уровня холестерина в порциях «В» и «С» желчи (на 60,5% ($p=0,001$) и 34,97% ($p=0,001$) соответственно), достоверное повышение количества желчных кислот в порциях «В» и «С» желчи (на 24% ($p=0,001$) и на 20,1% ($p=0,02$) соответственно), повышение уровня ХХК (на 77,6% ($p=0,001$) и 82,5% ($p=0,001$) соответственно) (рис.7.5).

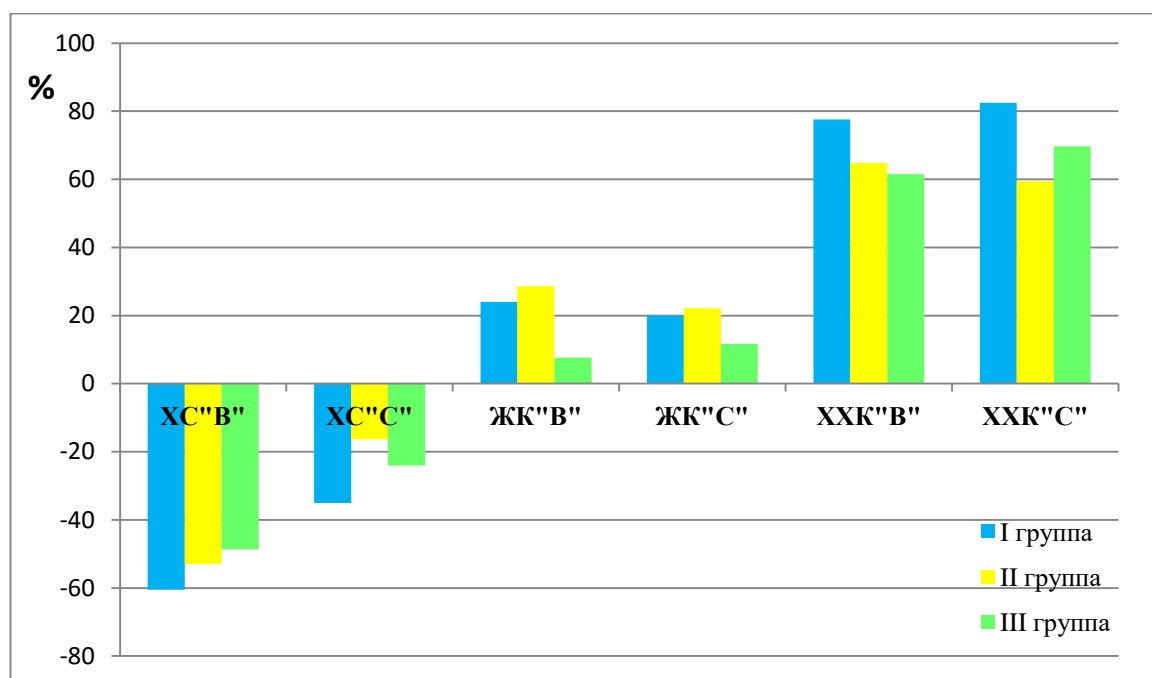


Рис. 7.5. Динамика биохимического исследования желчи на фоне комбинированной терапии.

Во второй группе наблюдалось достоверное повышение содержания желчных кислот в порциях «В» и «С» (на 28,6% ($p=0,001$) и 22,1% ($p=0,02$) соответственно) и достоверное повышение ХХК (на 64,8% ($p=0,001$) и 59,4% ($p=0,001$) соответственно). В третьей группе наблюдалось достоверное снижение содержания холестерина в порциях «В» и «С» (на 7,63% ($p=0,001$) и 11,7% ($p=0,04$) соответственно) и достоверное повышение ХХК (на 61,5% ($p=0,001$) и 69,7% ($p=0,001$) соответственно) (рис.7.5).

Таким образом, сочетанное применение УДХК и аторвастатина, УДХК и метформина, а также монотерапия УДХК у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза снижает литогенные свойства желчи за счет уменьшения концентрации ХС_ж, увеличения уровня ЖК_ж, и, соответственно, увеличения ХХК. Наибольший эффект по коррекции литогенных свойств желчи наблюдался на фоне комбинированной терапии УДХК в сочетании с аторвастатином в первой группе больных.

При проведении курсовой терапии у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза с сопутствующим холелитиазом важным фактором, на наш взгляд, является улучшение процессов, связанных с образованием и выделением желчи клетками печени и нормализация моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря (табл.7.7).

Таблица 7.7.

Динамика показателей динамической гепатобилисцинтиграфии у больных НАЖБП в ходе терапии

Показатели	Первая группа (n=57)		Вторая группа (n=65)		Третья группа (n=66)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
T _{max} печени (мин)	21,8±0,72 p ₁ =0,001	15,3±2,5 p ₂ =0,02	19,4±0,38 p ₁ =0,001	12,2±1,86 p ₂ =0,001	21,4±0,55 p ₁ =0,001	14,3±2,2 p ₂ =0,01
T _{1/2} печени (мин)	44,4±0,75 p ₁ =0,001	38,3±1,2 p ₂ =0,001	38,4±0,62 p ₁ =0,001	30,6±1,35 p ₂ =0,001	35,2±0,73 p ₁ =0,001	30,8±1,1 p ₂ =0,01
T _{max} желчного пузыря (мин)	42,7±1,25 p ₁ =0,1	40,5±2,15 p ₂ =0,3	46,1±0,48 p ₁ =0,001	45,9±1,64 p ₂ =0,3	47,4±0,92 p ₁ =0,001	42,1±2,4 p ₂ =0,04
T _{1/2} желчного пузыря (мин)	45,5±1,3 p ₁ =0,1	42,3±2,4 p ₂ =0,3	58,6±2,1 p ₁ =0,3	49,3±3,17 p ₂ =0,02	51,3±1,1 p ₁ =0,1	50,7±2,3 p ₂ =0,3
ЛВЖЗ (мин)	10,2±1,24 p ₁ =0,001	8,2±0,98 p ₂ =0,3	12,7±2,3 p ₁ =0,01	10,6±1,54 p ₂ =0,3	14,3±1,7 p ₁ =0,001	10,4±2,2 p ₂ =0,3

Примечание: n – число наблюдений; p₁ – достоверность по отношению к уровню контрольной группы; p₂ – достоверность по отношению к уровню до лечения.

По нашему мнению, весомым патогенетическим фактором действия УДХК и аторвастатина, УДХК и метформина, а также монотерапии УДХК явилось достоверное повышение поглотительной способности гепатоцитов (в первой группе на 29,8% ($p=0,02$), во второй – на 37,1% ($p=0,001$), в третьей – на 33,2% ($p=0,01$)) и ускорение пассажа из паренхимы печени в протоки (в первой группе на 13,7% ($p=0,001$), во второй – на 20,3% ($p=0,001$), в третьей – на 12,5% ($p=0,01$)).

Показатели ДГБСГ после лечения приближаются к показателям контрольной группы и теряется достоверная разница. Наблюдалась тенденция к снижению максимального времени накопления РФП в желчном пузыре (T_{\max} желчного пузыря), свидетельствующая об улучшении депонирующей функции желчного пузыря (в первой группе на 5,2%, во второй – на 0,4%, в третьей – на 11,2%) (рис.7.6).

Тенденция к снижению времени поступления РФП из желчного пузыря в кишечник после введения желчегонного завтрака (ЛВЖЗ) (в первой группе на 19,6%, во второй – на 16,5%, в третьей – на 27,3%), может говорить об усилении моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря. Положительные тенденции наметились в плане диагностированных дискинетических нарушений внутри- и внепеченочных желчных протоков (расширение внутрипеченочных желчных ходов и холедоха, недостаточность сфинктера Одди) и гипотонически-гипокинетической дисфункции желчного пузыря по данным ДГБСГ.

На фоне проведенной терапии по данным УЗИ печени сохранялись признаки жировой дистрофии: повышение ее эхогенности (эхогенность печени превышает эхогенность почек), относительно сниженная плотность печени по сравнению с селезенкой (печеночно-селезеночный индекс менее 1), снижение звукопроводимости, ухудшение визуализации ветвей портальной и печеночной вен. Что касается билиарного «сладжа» в желчном пузыре, то его исчезновение мы наблюдали только у 8 (12,9%) из 62 (21,53%) человек.

Таким образом, проведенный курс лечения не оказал значительного эффекта на ультразвуковую картину гепатобилиарной системы.

Достоверно снизился уровень кортизола в первой ($p=0,01$), второй ($p=0,001$) и третьей ($p=0,04$) группах больных (табл.7.8) к окончанию курса лечения.

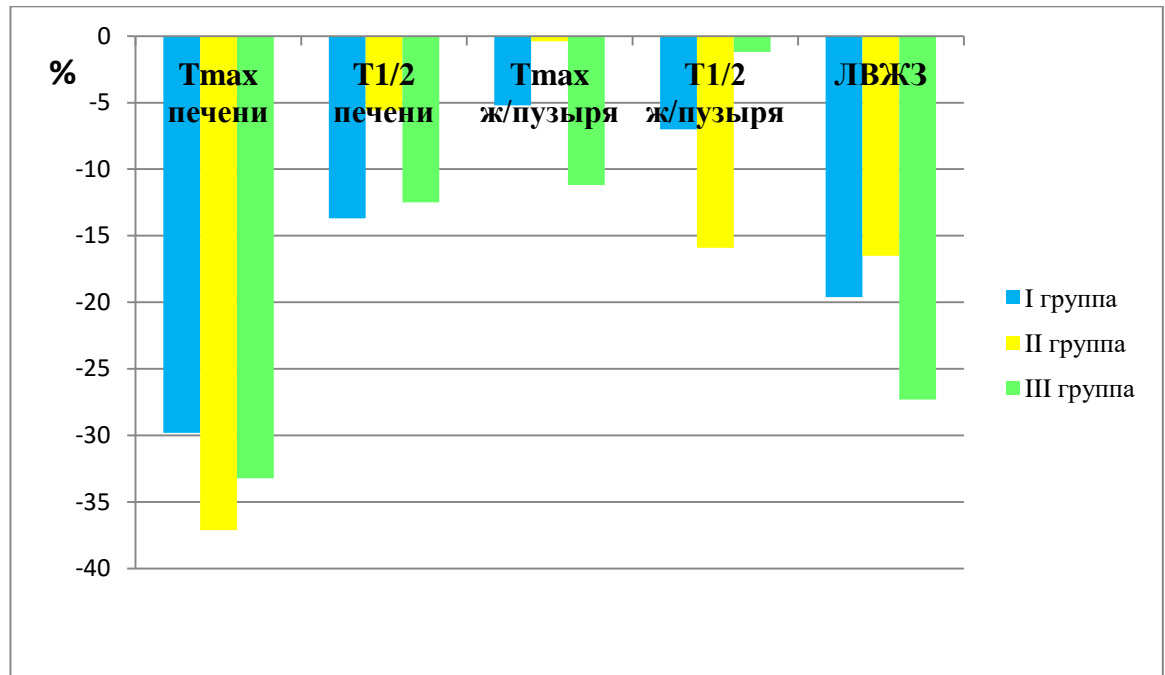


Рис.7.6. Динамика показателей динамической гепатобилисцинтиграфии на фоне комбинированной терапии.

Выявлено достоверное снижение уровня инсулина у больных второй на 33,8% ($p=0,01$) групп (табл.7.8). Мы связываем достоверное снижение уровня инсулина во второй группе, у больных, получающих комбинацию препаратов УДХК и метформина, с достоверным снижением уровня гликемии в процессе терапии.

Подтверждением наших результатов явилось снижение состояния инсулинорезистентности, оцениваемое по достоверному снижению ($p=0,01$) уровня индекса НОМА-IR во второй группе больных (рис.7.7). Достоверное снижение показателей уровня инсулина ($p=0,04$) и НОМА-IR ($p=0,01$) в первой группе больных, получающих комбинацию УДХК и аторвастатина, мы связываем с положительной динамикой уровня липидов в процессе лечения.

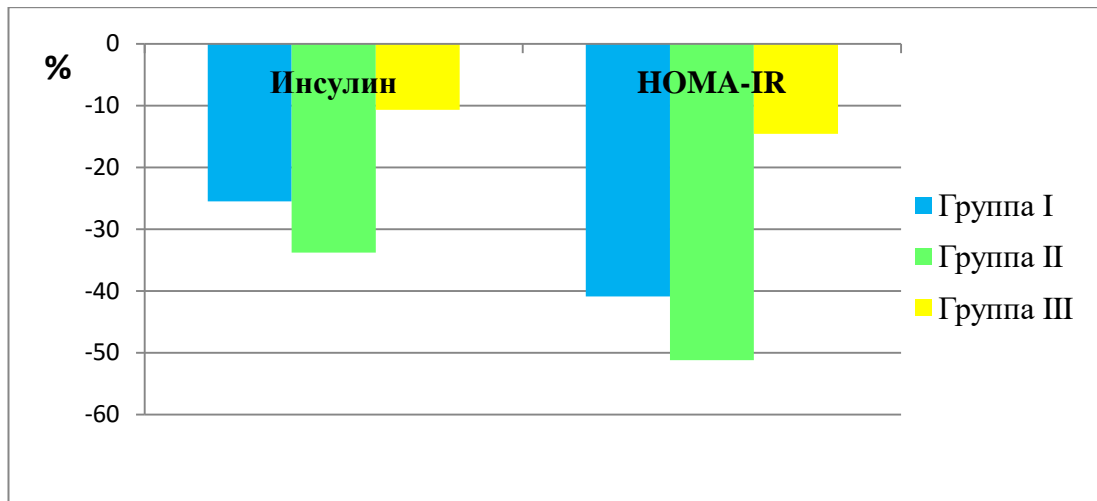


Рис. 7.7. Динамика показателей уровня инсулина, НОМА-IR у больных на фоне комбинированной терапии.

В ходе лечения нами отмечена следующая динамика тиреоидных гормонов: тенденция к снижению уровня T_4 , ТТГ и повышению уровня T_3 . Возможно это связано с улучшением конверсии T_4 в T_3 и снижение на этом фоне уровня ТТГ (табл.7.8).

Резюмируя данные, полученные нами в ходе лечения, и результаты исследования базального уровня гормонов, мы предполагаем, что риск желчного камнеобразования снижается при увеличении показателей гормонов гипофизарно-тиреоидной системы.

Независимо от получаемой терапии наблюдалась тенденция к снижению содержания гастрина, ХК-ПЗ, уровень которых до лечения был достоверно снижен.

Таким образом, применение у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза выше приведенных медикаментозных комбинаций вызывает понижение уровня гормонов катаболической направленности (кортизол), нормализует секрецию гормонов с анаболическим эффектом (инсулин, T_3). Комбинированная терапия УДХК с аторвастатином, метформинном не влияет на тиреоидный статус, поэтому возможно назначение ее больным с тиреоидной патологией. Препараты оказывают положительное влияние на состояние инсулинорезистентности, важное патогенетическое звено в формировании НАЖБП.

**Динамика показателей уровня гормонов сыворотки крови
у больных НАЖБП в ходе терапии**

Показатели	Первая группа (n=57)		Вторая группа (n=65)		Третья группа (n=66)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Инсулин (мкЕД/мл)	18,4±1,3	13,7±1,5 p=0,04	22,2±2,2	14,7±1,3 p=0,01	14,9±1,52	13,3±1,1 p>0,05
ТТГ (мкЕД/мл)	3,3±0,93	2,4±1,2 p>0,05	1,6±0,84	1,49±0,92 p>0,05	2,6±1,07	2,3±1,02 p>0,05
Т3 (нмоль/л)	1,3±0,72	1,9±0,83 p>0,05	1,2±0,74	2,1±0,33 p>0,05	1,3±0,25	2,2±0,34 p>0,05
Т4 (нмоль/л)	131,3±5,6	125,4±6,3 p>0,05	98,2±6,3	94,3±7,20 p>0,05	112,9±4,2	110,4±6,0 p>0,05
Кортизол (нмоль/л)	616,0±9,2	581,5±8,7 p=0,01	612,4±12,6	450,9±16,42 p=0,001	494,9±12,5	449,8±14,2 p=0,04
Гастрин (пмоль/л)	4,9±0,30	4,2±0,80 p>0,05	5,2±0,72	3,9±0,64 p>0,05	4,7±0,64	4,2±0,97 p>0,05
НОМА-IR	6,6±0,83	3,9±0,23 p=0,01	6,2±0,14	4,1±0,25 p=0,01	4,1±0,27	3,5±0,42 p>0,05
ХК-ПЗ	3,2±0,73	1,95±0,42 p>0,05	4,1±0,83	2,9±0,53 p>0,05	2,5±0,32	1,9±0,26 p>0,05

Примечание: n – число наблюдений; p – достоверность по отношению к уровню до лечения.

Полученные результаты дают нам возможность говорить о том, что положительная тенденция уровня гормонов обусловлена в значительной мере нормализацией на фоне терапии их важной регулирующей функции печени.

7.3. Оценка эффективности проводимой терапии по данным отдаленных наблюдений

Показатели отдаленных наблюдений также как и результаты ближайших, говорят об эффективности лечения. Нами оценена динамика показателей среди наблюдаемых пациентов через год лечения. Пациенты первой группы 14 человек и второй группы 16 человек соблюдали

индивидуальные рекомендации по приему препаратов, диете и физической нагрузке в течение года. Пациенты оценивались вместе, потому что показатели первой и второй групп не различались. Рассматривали показатели УЗИ печени, эластографии печени, фибротеста, биохимических показателей крови и желчи. Обратное развитие признаков жировой дистрофии печени через год по данным УЗИ печени выявлено у 2 пациентов, которые значительно снизили массу тела. По данным УЗИ желчного пузыря камнеобразования в желчном пузыре не выявлено.

Данные исследования биохимических показателей желчи через год терапии у пациентов приведены в таблице (табл.7.9).

Таблица 7.9.

Динамика показателей биохимического исследования желчи в отдаленные сроки

Показатели	До лечения	После лечения			
		Через 30 дней n=30	p ₁	Через год n=30	p ₂
Холестерин (ммоль/л) порция "В" порция "С"	38,33±1,70	14,21±1,20	0,001	28,1±1,9	0,001
	14,3±0,95	14,1±0,56	0,3	14,63±0,8	0,3
Желчные кислоты (ммоль/л) порция "В" порция "С"	21,40±1,32	24,54±1,19	0,1	20,89±0,55	0,01
	11,3±0,63	12,28±0,55	0,2	12,57±0,35	0,3
ХХК (ед) порция "В" порция "С"	0,7±0,04	2,2±0,27	0,001	0,88±0,07	0,001
	0,5±0,02	1,08±0,06	0,001	0,87±0,04	0,01

Примечание: n – число наблюдений; p₁ – достоверность по отношению к уровню до лечения; p₂ – достоверность по отношению к уровню после месячного курса лечения.

Положительные изменения со стороны биохимических показателей желчи, полученные в ближайшие сроки после лечения, прослеживаются в течение года (табл.7.9).

При НАЖБП на стадии жирового гепатоза важно не допустить прогрессирования заболевания, перехода к следующей стадии – неалкогольному стеатогепатиту. Хроническое воспаление сопровождается чрезмерным накоплением внеклеточного матрикса или развитием фиброза. Отсутствие фиброза у больных с НАЖБП – одно из важных доказательств того, что процесс не перешел в следующую стадию стеатогепатита.

Результаты исследования эластичности паренхимы печени в динамике при проведении ультразвуковой эластографии через год наблюдения у пациентов на 12% превысили показатели после месячного курса терапии (табл.7.10). При этом показатели эластографии печени у больных НАЖБП на стадии стеатоза соответствовали стадии фиброзных изменений F0 по шкале Metavir.

Таблица 7.10.

Динамика показателей эластичности ткани печени у больных НАЖБП

Показатели	Через месяц терапии (n=50)	Через 1 год терапии (n=30)	p
Средняя жесткость, кПа	5,41±0,29	6,06±0,60	0,3
Степень фиброза	F0	F0	

Примечание: n – число наблюдений; p – достоверность по отношению к уровню после месячного курса лечения.

Тест FibroMax через год наблюдения у пациентов неалкогольным стеатозом показал степень ожирения печени от S1 до S3, степень фиброза F0, степень некрвоспалительной активности N0 (табл. 7.11).

Показатели степени ожирения печени по результатам FibroTest у больных жировой дистрофией через год наблюдения

Степень ожирения печени	Группа наблюдения (n=11)
S1	2 (18,2%)
S2	7 (63,6%)
S3	2 (18,2%)

Примечание: n – число наблюдений.

Таким образом, комбинированная терапия оказывает положительное влияние на динамику болевого и диспепсического симптомов, показатели липидного и углеводного обмена, состояние инсулинорезистентности. По данным УЗИ и ДГБСГ в ходе проводимого лечения отмечено улучшение функционального состояния печени и желчевыводящих путей. Биохимический анализ желчи показал снижение её литогенных свойств после терапии. Применяемые препараты снижают уровень гормонов катаболического действия (кортизол) и повышают содержание гормонов с анаболической направленностью (инсулин), не оказывая влияния на тиреоидный статус. У пациентов со стеатозом, получающих терапию в течение 1 года морфологическая картина печени остается без динамики.

Выписка из истории болезни.

Больная М., 59 лет (карта стационарного больного № 5208). Предъявляла жалобы на тяжесть в правом подреберье, отрыжку воздухом при погрешности в диете. Стул регулярный, неоформленный. Считает себя больной около 10 лет. Сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения, гипертоническая болезнь.

При объективном исследовании: Рост 150 см. Вес 80 кг. ИМТ=35,5 (ожирение II ст.). Живот мягкий, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, безболезненный.

Биохимический анализ крови до лечения: холестерин – 6,8 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 4,9 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 1,0 ммоль/л, липопротеиды очень низкой плотности – 0,9 ммоль/л, триглицериды – 2,0 г/л, общий белок – 82 г/л, альбумины – 51,58 %,

глобулины α_1 - глобулины – 3,21%, α_2 – 9,5%, β – 13,63%, γ – 21,38%, фибриноген – 3,8 г/л, ПТИ – 100%, билирубин непрямой – 6,6 мкмоль/л, АЛТ – 22 ед/л, АСТ – 28 ед/л, ЩФ – 95 ед/л, γ – ГТПП – 22 ед, глюкоза натощак – 4,8 ммоль/л, гликемический профиль – 5,7 – 5,1 ммоль/л.

Многофракционное дуоденальное зондирование: “А” порция – 58 мл за 22 мин.; время закрытого сфинктера Одди – 5 мин.; холедоховая фаза – 6 мл за 4 мин.; “В” порция – 65 мл за 35 мин.; “С” порция – 67 мл за 20 мин. Микроскопия желчи выявила большое количество кристаллов холестерина во всех порциях желчи. Биохимический анализ желчи: содержание билирубина “В” порция – 587 ммоль/л, “С” порция – 265 ммоль/л, ХС – 36,5 ммоль/л и 15,2 ммоль/л соответственно, ЖК – 29,1 ммоль/л и 15,1 ммоль/л, ХХК – 0,86 ед и 1,06 ед.

Показатели гормонов до лечения: инсулин 18,2 мМЕ/мл, С-пептид 5,3 нг/мл, кортизол 698,56 нмоль/л, ТТГ – 2,9 мкЕд/мл, T_3 – 2,0 нмоль/л, T_4 – 129,5 нмоль/л.

УЗИ внутренних органов: печень – не увеличена. Звукопроводимость снижена, эхогенность повышена, ослабление сосудистого рисунка. Холедох, воротная вена – не расширены. Желчный пузырь форма овоида, размеры 7,7 x 2,4 см, уплотнение стенки. Размеры поджелудочной железы, селезенки в пределах нормы.

Компьютерная томография: печень обычной формы и размеров. Плотность паренхимы 45 единиц. Заключение: Умеренный гепатоз.

ФГС: очаговый гастрит.

Эластография печени 2012г. Заключение: стеатоз печени (полученные значения эластичности ткани печени при ультразвуковой эластометрии не соответствуют фиброзным изменениям в тканях печени по шкале METAVIR), кисты правой доли печени. Среднее значение 5,2 кПа, среднее минимальное – 2,5 кПа.

Тест FibroMax: FibroTest F0, SteatoTest S1, ActiTest A0, NashTest N0, AshTest H0.

Динамическая гепатобилисцинтиграфия: расположение печени обычное, не увеличена, форма и контуры не изменены, РФП распределен неравномерно диффузно, без очагов. Способность гепатоцитов поглощать радиофармпрепарат замедлена (T_{\max} печени=19,2 мин). Увеличено время пассажа желчи из паренхимы в протоки ($T_{1/2}$ печени=37,3 мин). Сохранена концентрационно-депонирующая функция желчного пузыря (T_{\max} ЖП=54,8 мин). Сократительная активность желчного пузыря ослаблена ($T_{1/2}$ ЖП=55,6 мин). ЛВЖЗ составило 12,4 мин. Функция сфинктера Одди не изменена.

Клинический диагноз: НАЖБП на стадии стеатоза. Хронический бескаменный холецистит в фазе обострения. Нарушение коллоидной устойчивости желчи. Хронический гастрит вне обострения. Метаболический синдром (ожирение II степени, дислипидемия, гипертоническая болезнь).

Рекомендовано комбинированное лечение: УДХК в комбинации с аторвастатином курсом 1 месяц.

При обследовании через 30 дней пациентка жалоб на боли не предъявляла, улучшился аппетит, реже стала беспокоить отрыжка воздухом.

Объективно: повышенного питания, рост 150 см, вес 78 кг. ИМТ=34,6 (ожирение II ст.). Живот при пальпации мягкий, увеличен за счет жировой клетчатки, безболезненный.

Биохимический анализ крови после лечения: холестерин – 4,2 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности – 2,08 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности – 1,3 ммоль/л, липопротеиды очень низкой плотности – 0,82 ммоль/л, триглицериды – 1,8 г/л, общий белок – 85 г/л, альбумины – 51,1 %, α_1 - глобулины – 3,5%, α_2 – глобулины – 9,2%, β – глобулины – 12,9%, γ – глобулины – 20,5%, фибриноген – 3,5 г/л, ПТИ – 100%, билирубин непрямо́й – 8,5 мкмоль/л, АЛТ – 27 ед/л, АСТ – 30 ед/л, ЩФ – 95 ед/л, γ – ГТТП – 26 ед, глюкоза – натощак 6,2.

Биохимия желчи после лечения: содержание билирубина “В” порция – 780,2 ммоль/л, “С” порция – 355,4 ммоль/л, ХС – 15,3 ммоль/л и 11,2 ммоль/л соответственно, ЖК – 35,33 ммоль/л и 17,9 ммоль/л, ХХК – 2,3 ед и 1,59 ед. соответственно.

Гормоны после лечения: инсулин 17,9 мМЕ/мл, С-пептид 1,8 нг/мл, кортизол 518,88 нмоль/л, ТТГ – 4,76 мкЕд/мл, T_3 – 2,72 нмоль/л, T_4 – 121,22 нмоль/л.

Динамическая гепатобилисцинтиграфия: Способность гепатоцитов поглощать радиофармпрепарат улучшилась (T_{\max} печени=13,5 мин). Уменьшилось время пассажа желчи из паренхимы в протоки ($T_{1/2}$ печени=30,2 мин). Концентрационно-депонирующая функция желчного пузыря сохранена (T_{\max} ЖП=46,8 мин). Сократительная активность желчного пузыря ослаблена ($T_{1/2}$ ЖП=49,2 мин). ЛВЖЗ уменьшилось и составило 7,6 мин.

Осмотр через 1 год. В течение года пациентка продолжала принимать рекомендованные препараты. Жалобы предъявляла на отрыжку воздухом, дискомфорт в правом подреберье при погрешности в диете.

Объективно: повышенного питания, рост 150 см, вес 76 кг. ИМТ=33,8 (ожирение II ст.). Живот мягкий, увеличен за счет жировой клетчатки, безболезненный.

Анализ крови биохимический: холестерин – 5,5 ммоль/л, ЛПНП – 3,0 ммоль/л, ЛПВП – 1,0 ммоль/л, ЛПОНП – 1,2 ммоль/л, триглицериды – 2,4 г/л, ПТИ – 100%, фибриноген – 3,8 г/л, билирубин непрямо́й – 9,4 мкмоль/л, АЛТ – 18 ед/л, АСТ – 25 ед/л, щелочная фосфатаза – 95 ед/л, глюкоза – натощак 5,7.

Биохимия желчи: содержание холестерина “В” порция – 20,3 ммоль/л, “С” порция – 14,2 ммоль/л, желчные кислоты – 30,21 ммоль/л и 11,4 ммоль/л, ХХК – 1,48 ед и 0,79 ед. соответственно.

Данные эластографии печени от 2013г. Полученные значения эластичности (жесткости) ткани печени при эластографии соответствуют степени фиброза F0 по шкале METAVIR. Среднее значение 6,0 кПа, среднее минимальное – 3,25 кПа.

В биохимических анализах желчи, на фоне незначительной отрицательной тенденции, через год сохранялась положительная динамика.

Резюме. На данном примере продемонстрировано положительное влияние комбинированной терапии УДХК и аторвастатином на динамику болевого и диспепсического симптомов. Отмечается положительная тенденция в показателях липидного обмена: снижение уровня ХС, ЛПНП, ЛПОНП, ТГ и повышение ЛПВП. Повышается коллоидная устойчивость желчи за счет снижения уровня холестерина и повышения содержания желчных кислот. Результаты ДГБСГ отражают улучшение функциональной активности гепатоцитов: поглотительной и экскреторной способности. Отмечается снижение гиперкортизолемии и гиперинсулинемии. Комбинированная терапия не оказывает отрицательного влияния на тиреоидный статус. Результаты УЗИ печени, эластография печени показывают наличие жировой дистрофии без признаков фиброза, что подтверждается тестом FibroMax. Через год терапии по результатам эластографии печени сохраняются признаки жировой дистрофии без фиброза, что говорит об отсутствии прогрессирования НАЖБП на стадии стеатоза у данной пациентки.

ГЛАВА VIII. Прогностические критерии формирования НАЖБП

Изучение и анализ уровня заболеваемости служит обоснованием для проведения мероприятий по ее снижению и проведению динамического наблюдения за больными [12, 42, 167, 282].

Одной из основных проблем остается стертость клинической картины НАЖБП на стадии стеатоза печени, что ведет к несвоевременной диагностике и лечению, утяжеляет течение и ухудшает прогноз заболевания.

С целью определения вероятности формирования НАЖБП и фиброза у больных НАЖБП проводилась разработка прогностических критериев развития НАЖБП на основании сопутствующих компонентов синдрома инсулинорезистентности: ожирение, нарушение липидного и углеводного обменов.

Для построения прогностической модели вероятности формирования заболевания неалкогольной жировой дистрофией печени были отобраны следующие переменные: пол, возраст, индекс массы тела, уровень сахара в сыворотке крови, уровень холестерина в сыворотке крови, коэффициент атерогенности. Целевая (зависимая) переменная – наличие НАЖБП у обследуемых больных.

Логистическая модель построена методом регрессионного анализа путем последовательного включения переменных для прогнозирования вероятности (р) формирования НАЖБП по данным антропометрических показателей и лабораторных исследований, входящих в медико-экономические стандарты.

Модель логистической регрессии получена с помощью пакета SPSS 15.0.0:

$$p = \frac{1}{1 - e^{-z}},$$

где $z = -37,814 + 7,922КА + 0,481ИМТ$,

где ИМТ – индекс массы тела;

КА – коэффициент атерогенности (ед);

p – вероятность заболевания неалкогольной жировой дистрофией печени;

e – константа, $e = 2,718$.

Остальные факторы не включены в модель, так как не улучшают её прогностическую способность.

С помощью модели можно объяснить 95,1% дисперсии результата, это говорит о высокой определённости модели. Критерий Хи-квадрат значимо увеличивается в результате добавления каждого фактора в модель, что говорит о надёжности модели.

Уравнение регрессии значимо, так как $p=0,001$, псевдо коэффициент детерминации Кокса и Снелла = 0,694, коэффициент Найджелкерка = 0,951. Считается, что коэффициент Кокса и Снелла имеет недостаток, так как значение 1 не достижимо теоретически, с помощью коэффициента Найджелкерка этот недостаток устранен. Таким образом, можно считать, что часть дисперсии, объяснимой с помощью логистической регрессии равна 95,1%.

Точка разделения вероятности была получена в результате тестирования модели и равна 0,36 ($\geq 0,36$ – есть вероятность формирования НАЖБП, менее 0,36 – вероятность формирования НАЖБП низкая). Показана оптимальная специфичность (97,8%), чувствительность (96,2%) и процент правильной классификации (98,6%) метода на достаточно большой выборке. Оценку предсказательной ценности модели для расчета вероятности развития НАЖБП проводили с помощью ROC-анализа и построением графиков ROC-кривых. На основании Roc-кривых выяснено оптимальное соотношение чувствительности и специфичности метода (рис.8.1).

По нашему мнению, выгоднее экономически проводить дополнительные диагностические мероприятия тем пациентам, у которых рассчитана высокая вероятность развития НАЖБП (точка разделения вероятности $\geq 0,36$).

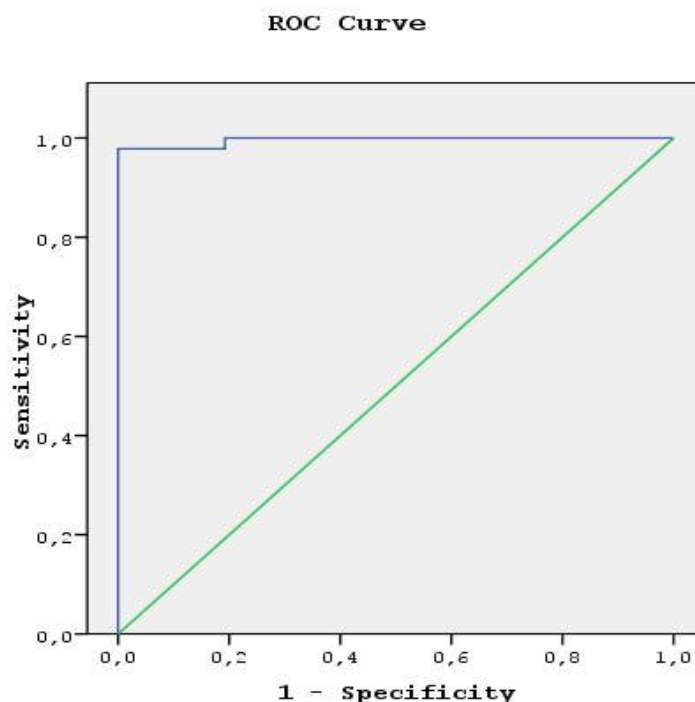


Рис.8.1. ROCK кривая для прогнозирования вероятности (p) развития НАЖБП.

Нам было важно оценить не только вероятность формирования НАЖБП, но и риск прогрессирования заболевания, вероятность развития фиброза печени. Для построения прогностической модели вероятности развития фиброза были отобраны следующие переменные: ИМТ, уровень триглицеридов и холестерина в сыворотке крови, уровень инсулина, уровень глюкозы в сыворотке крови. Целевая (зависимая) переменная – наличие фиброза печени по данным эластографии.

Логистическая модель построена методом регрессионного анализа путем последовательного включения переменных для прогнозирования вероятности (p) формирования фиброза по данным лабораторных исследований.

Модель логистической регрессии получена с помощью пакета SPSS 15.0.0:

$$p = \frac{1}{1 - e^{-z}},$$

где $z = 9,697\text{Trig} + 2,531\text{Insul}$

где Trig – уровень триглицеридов (г/л);
Insul – уровень инсулина (мкЕД/мл);
p – вероятность развития фиброза;
e – константа, $e = 2,718$.

Остальные факторы не включены в модель, так как не улучшают её прогностическую способность.

С помощью модели можно объяснить 91,8% дисперсии результата, это говорит о высокой определённости модели. Критерий Хи-квадрат значительно увеличивается в результате добавления каждого фактора в модель, что говорит о надёжности модели.

Уравнение регрессии значимо, так как $p=0,001$, псевдо коэффициент детерминации Кокса и Снелла = 0,687, коэффициент Найджелкерка = 0,918. Таким образом, можно считать, что часть дисперсии, объяснимой с помощью логистической регрессии равна 91,8%.

Точка разделения вероятности была получена в результате тестирования модели и равна 0,65 ($\geq 0,65$ – есть вероятность формирования фиброза, менее 0,65 – вероятность формирования фиброза низкая). Показана оптимальная специфичность (93,8%), чувствительность (85,7%) и процент правильной классификации (93,3%) метода на достаточно большой выборке. Оценку предсказательной ценности модели для расчета вероятности развития фиброза печени при НАЖБП проводили с помощью ROC-анализа и построения графиков ROC-кривых. На основании Rock кривых выяснено оптимальное соотношение чувствительности и специфичности метода (рис.8.2).

Можно считать модель, построенную нами, достаточно точно определяющей вероятность развития фиброза печени при НАЖБП на стадии жировой дистрофии по вышеописанным факторам риска.

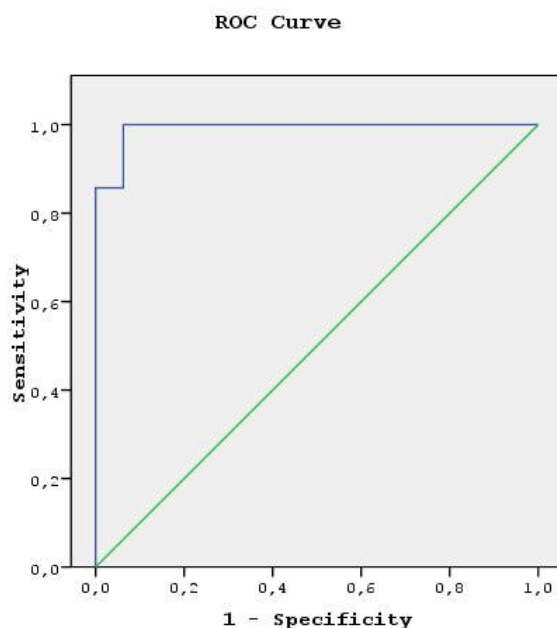


Рис.8.2. ROCK кривая для прогнозирования вероятности (p) развития фиброза.

При наличии у пациента ожирения, нарушений липидного и углеводного обмена рекомендуется врачам амбулаторно-поликлинического звена, врачам общей практики, врачам стационара использовать разработанные логистические модели для расчета вероятности формирования НАЖБП. При выявлении вероятности формирования НАЖБП необходимо провести скрининговое исследование – УЗИ печени. При наличии у больных НАЖБП на стадии стеатоза рекомендуется использовать модель для определения вероятности формирования фиброза. Наличие вероятности развития фиброза свидетельствует о целесообразности проведения биопсии печени с последующим гистологическим исследованием биоптатов. При невозможности проведения биопсии рекомендуется использовать эластографию печени и тест FibroMax для уточнения стадии НАЖБП, определения тактики ведения пациентов.

Клинический пример 1. Больная К., 60 лет. Поступила в стационар в плановом порядке по направлению терапевта с целью подбора антигипертензивной терапии по поводу артериальной гипертензии. Жалоб на

момент осмотра со стороны желудочно-кишечного тракта не предъявляла. Объективно: повышенного питания. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ритмичные, на аорте акцент II тона. Живот мягкий, увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, безболезненный. Печень размеры по Курлову: 9-8-7 см. Пузырные симптомы отрицательные. ИМТ = 30 (ожирение I степени). КА = 4,5.

Расчет вероятности формирования НАЖБП:

$$z = -37,814 + 7,922 * 4,5 + 0,481 * 30 = 12,265.$$

$p = 1/1 - 1/2,718^{12,265} = 1,0$. При точке разделения $\geq 0,36$ определена вероятность развития НАЖБП. Результат согласуется с данными УЗИ печени: жировой гепатоз; эластографии печени (F0) и FibroMax: S3, F0.

Клинический пример 2. Больной Г., 48 лет. Поступил в стационар в плановом порядке с жалобами на боли ноющего характера, в правом подреберье, усиливающиеся после приема пищи, горечь во рту, вздутие живота во второй половине дня, чередование запоров и неоформленного стула. Объективно: повышенного питания, ИМТ 32. Дыхание везикулярное, хрипов не выслушивается. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, болезненный умеренно в правом подреберье. Печень безболезненна, выступает на 2 см из-под правой реберной дуги. Пузырные симптомы отрицательные.

Инсулин=19,2 мкЕД/мл. ТГ=2,2г/л.

$$z = 9,697 * 2,2 + 2,531 * 19,2 = 69,9$$

$p = 1/1 - 1/2,718^{69,9} = 1,79$. При точке разделения вероятности $\geq 0,65$ определена вероятность развития фиброза печени при НАЖБП. Результат согласуется с данными УЗИ печени: жировой гепатоз; эластографии печени (F1) и FibroMax: S3, F0-1.

Медико-социальный эффект внедрения разработанных прогностических критериев, характеризующихся высоким уровнем

точности, выражается в совершенствовании профилактического направления медицины.

Новые открывающиеся перспективы позволяют своевременно проводить диагностические, лечебные и профилактические мероприятия как по развитию неалкогольного стеатоза, так и прогрессированию заболевания в виде фиброза печени.

Нами оценена средняя длительность пребывания больного на койке, которая составила в первой группе $15,5 \pm 0,44$, во второй группе – $14,8 \pm 0,80$, в третьей группе – $17,88 \pm 0,63$. Экономическая эффективность за счет снижения средней длительности пребывания больного на койке по первой группе, в сравнении с третьей группой, на одного пациента равнялась $\Delta C_i = (4000) \times 17,88 - (4000+300) \times 15,5 = 4870$ руб, на всех пациентов, получивших лечение $\Delta C_i = 4870 \times 57 = 277\ 590$ руб.

Экономическая эффективность по второй группе, в сравнении с третьей группой, на одного пациента равнялась $\Delta C_i = (4000) \times 17,88 - (4000+200) \times 14,8 = 9360$ руб, на всех пациентов $\Delta C_i = 9360 \times 65 = 608\ 400$ руб.

Предложенная нами комплексная терапия, охватывая одновременно несколько звеньев патогенеза НАЖБП, дает возможность устранить полипрагмазию и тем самым, получить фармакоэкономическое преимущество.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одной из актуальных проблем гастроэнтерологии является НАЖБП в связи с наличием тенденции к росту числа больных, поражением работоспособного населения. Стертость клинической картины на ранней стадии НАЖБП – стеатоза печени приводит к ее поздней диагностике, несвоевременно начатому лечению [125, 159, 207, 216, 262, 271, 314, 321, 333].

К сожалению, современные методы лечения НАЖБП не влияют на патофизиологические механизмы заболевания, такие как ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, а также печеночно-клеточная дисхолия, сохраняющая литогенность желчи. Поэтому мы наблюдаем прогрессирование НАЖБП на стадиях неалкогольного стеатогепатита и цирроза печени [27, 60, 93].

Учитывая вышеприведенные данные, необходимо разрабатывать способы ранней диагностики НАЖБП, алгоритм обследования данной категории пациентов, выявлять больных, которые относятся к группе риска развития НАЖБП, искать новые более совершенные методы терапии НАЖБП, что и входило в задачи исследования.

Нами оценены показатели общей и первичной заболеваемости болезнями печени, желчевыводящих путей и желчного пузыря среди населения УР и РФ за 11 лет (с 2005 г. по 2015г.). В результате исследования установлено, что распространенность заболеваемости болезнями печени в УР в среднем составила $503,06 \pm 37,59$ на 100 тыс. населения. Показатели общей заболеваемости болезнями печени имели тенденцию к росту и увеличились на 51,6% к 2015 г. по сравнению с 2005 г. Наблюдается отчетливая тенденция к росту первичной заболеваемости по болезням печени в УР. В РФ также отмечается тенденция к повышению общей и первичной заболеваемости болезнями печени. По данным трендового моделирования в ближайшие 5 лет

прогнозируется значительный рост общей и первичной заболеваемости болезнями печени в УР.

Нами изучена госпитализированная заболеваемость болезнями печени в условиях гастроэнтерологического отделения за 5 лет с 2011 по 2015 годы. Уровень заболеваемости болезнями печени в среднем составил 17 человек на 100 госпитализированных пациентов. Среди госпитализированных пациентов в 16,63% случаев были пациенты с патологией печени: хронические гепатиты (5,65%) и циррозы печени (10,98). В 28% случаев причина поражения печени была не определена. Однако, среди просмотренных 4253 историй болезни, нигде не звучит диагноз НАЖБП. В исследовании DIREG II под руководством В.Т. Ивашкина [60] показано, что на 50 145 просмотренных пациентов жировой гепатоз в 24,4% случаев трансформируется в стеатогепатит, а в 4,9% – в цирроз печени. Учитывая сегодня высокую распространенность НАЖБП и недостаточное понимание значения НАЖБП в прогрессировании болезней печени, требуется совершенствование диагностических, лечебных и профилактических мероприятий.

Патология печени может сопровождаться нарушением коллоидной устойчивости желчи, формированием билиарного сладжа, являющегося признаком I стадии ЖКБ [22]. Сложно установить истинную распространенность ЖКБ, так как клинические проявления регистрируются на II и III стадиях. Поэтому при изучении заболеваемости желчнокаменной болезнью могут быть использованы показатели заболеваемости болезнями печени.

Заболеваемость болезнями ЖП и ЖВП в УР в среднем составила $2021,31 \pm 31,54$ на 100 тыс. населения. Общая заболеваемость в УР оставалась на одном уровне до 2014 года, когда отмечен рост билиарной патологии на 13,87%. Динамика показателей общей и первичной заболеваемости болезнями билиарного тракта совпадает с ростом заболеваемости на ближайшие 5 лет по УР по данным прогнозирования. Несмотря на то, что в последние годы не отмечается роста числа больных билиарной патологией, рост ЖКБ возможен

за счет ее 1 стадии на фоне существующего и прогнозируемого роста болезней печени.

Таким образом, в Удмуртской Республике наблюдается увеличение первичной и общей заболеваемости болезнями печени, ЖП и ЖВП, что в свою очередь требует улучшения диагностики, лечения и профилактики заболеваний гепатобилиарной системы.

Группа наблюдения формировалась среди больных круглосуточного стационара в гастроэнтерологическом и терапевтических отделениях БУЗ УР «Городская клиническая больница № 8 им. Однопозова И.Б. МЗ УР» за период 2004 – 2014 г.г. Мы сравнивали полученные в ходе исследования результаты с показателями контрольной группы, сформированной из 50 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 50 лет, не имевших отклонений со стороны гепатобилиарной системы.

Для выявления НАЖБП были сделаны УЗИ гепатобилиарной системы и эластография печени. Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы проведено 3890 пациентам. По данным УЗИ гепатобилиарной системы выявлен стеатоз у 316 пациентов НАЖБП. В пузырной желчи у 62 (21,53%) пациентов определялся билиарный «сладж», хотя по данным литературных источников эховзвесь обнаруживается у 70% обследованных [88, 91].

Ультразвуковая эластография проведена 316 пациентам группы наблюдения. Средняя жесткость паренхимы печени при проведенной эластографии оказалась достоверно выше ($p=0,01$) показателей эластичности печени в группе контроля, и соответствовала стадии фиброзных изменений F0 по шкале Metavir. Другие исследователи утверждают, что не только ожирение, но и незначительный избыток массы тела (ИМТ – 25 – 30 кг/м²), а также стеатоз печени, верифицированный гистологически, служат основанием для коррекции показателей эластичности [5, 230, 232, 272, 293].

Группу наблюдения после проведения УЗИ и эластографии печени составили 288 пациентов с НАЖБП на стадии жирового гепатоза. Исходно им проведены исследования согласно задачам. В лечении выделено 3 группы

пациентов: в первую группу вошли 57 пациентов, принимающих УДХК и аторвастатин, во вторую – 65 пациентов, получающих УДХК и метформин. В третью группу вошли 66 больных, принимающих УДХК.

В нашем исследовании соотношение женщин и мужчин составляет 1,3:1. Превалирующий возраст среди обследованных нами пациентов, страдающих НАЖБП 51-60 лет, что совпадает с данными других исследователей [93, 131].

В группе наблюдения пациенты предъявляли жалобы со стороны билиарной диспепсии в зависимости от сопутствующей патологии органов пищеварения. При объективном обследовании больные были повышенного питания. Язык был обложен белым или желтым налетом, определялись отпечатки зубов. Выявлялась болезненность в правом подреберье и эпигастрии при пальпаторном исследовании. Положительные желчно-пузырные симптомы определялись у большинства больных.

При НАЖБП на стадии стеатоза у пациентов выявлялось сочетание 2-4 заболеваний органов пищеварения, находящихся в стадии ремиссии. Преобладающей являлась патология желчного пузыря и поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), что согласуется с результатами других исследователей [82].

Пациенты в группе наблюдения имели повышенную массу тела (с учетом индекса массы тела по Кетле до 30) в 26,5% случаев, 73,5% пациентов страдали ожирением. Ведущее место по сопутствующим заболеваниям других систем занимала ишемическая болезнь сердца в 24,21% (73 человека) случаев, артериальная гипертензия в 43,16% (130 человек). Нарушение толерантности к углеводам выявлено у 22,57 % больных (65 человек). Выявленные нами сопутствующие заболевания у обследуемых больных: ожирение, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к углеводам относятся к компонентам метаболического синдрома. В литературе рассматривается возможность того, что неалкогольный стеатоз печени

является причиной развития инсулинорезистентности и ведущим компонентом полиорганной патологии при метаболическом синдроме [82, 93].

Таким образом, жалобы и клиническая картина больных НАЖБП на стадии стеатоза неспецифичны, что не исключает наличия НАЖБП и требует проведения дополнительных методов обследования.

Нами проведена комплексная оценка состояния функций гепато-билиарной системы в динамике: при госпитализации пациента в клинику, на 30 день и через 1 год после курса терапии. Для обоснования выводов лабораторно-инструментальные исследования были проведены в необходимом количестве.

По результатам проведенного биохимического исследования крови у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза печени выявлены изменения со стороны липидного спектра в виде снижения липопротеидов высокой плотности и повышения ХС, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП, ТГ и КА. Согласно данным литературы, при жировом гепатозе нарушение липидного обмена может явиться причиной поражения печени. В свою очередь, ожирение гепатоцитов может быть условием для формирования атерогенной дислипидемии [108, 145]. НАЖБП характеризуется накоплением триглицеридов, образующихся при эстерификации свободных жирных кислот и глицерина в гепатоците, что предохраняет клетку от «перегрузки» жирными кислотами и не сопровождается повреждением ее структур [171, 179, 207]. Драпкина О.М. в своей работе указывает на то, что при НАЖБП наличие ИР и ГИ сопровождается увеличением скорости синтеза ЛПОНП и снижением активности фермента липопротеинлипазы, что приводит к повышению концентрации ЛПОНП и снижению ЛПВП в плазме крови [47].

В группе наблюдения отмечалось повышение уровня общего белка в сравнении с контролем. Значимых изменений белковых фракций, ПТИ, фибриногена нами не отмечено. В своих работах Полунина Т.Е. также отмечает, что гипоальбуминемия, увеличение протромбинового времени, выявляется у пациентов с далеко зашедшими стадиями НАЖБП [135]. Хотя

Подымова С.Д. у трети больных отмечает повышение уровня α_2 -, β -, γ -глобулинов [130].

Мы изучили показатели специфических белков в сыворотке крови, которые входят в тест FibroMax. Альфа-2-макроглобулин (A2M) – высокомолекулярный белок, присутствующий в крови в значительной (микромольной) концентрации, являющийся одним из основных компонентов фракций α -2-глобулинов. В литературе увеличение его продукции гепатоцитами и звездчатыми клетками связано с прогрессированием фиброза в печени [162]. Гаптоглобин – это белок острой фазы воспаления, обладающий способностью связывать свободный гемоглобин, освобождающийся из эритроцитов, предотвращая выведение гемоглобина из организма и поражение почек. Снижение концентрации гаптоглобина может отмечаться при тяжёлых заболеваниях печени с нарушением синтеза белков. Аполипопротеин A1 (AA1) – белок плазмы крови, который входит в состав липопротеидов высокой плотности и удаляет холестерин из сосудистой стенки. Заболевания печени могут служить причиной снижения AA1 в сыворотке крови [162].

По результатам наших исследований наблюдалась незначительная тенденция к повышению α -2-макроглобулина, и снижению гаптоглобина, A1-аполипопротеина, что подтверждает отсутствие фиброза и сохранение белковосинтетической функции у больных НАЖБП на стадии жировой дистрофии.

При оценке показателей пигментного обмена, цитолиза и холестаза у больных группы наблюдения уровень билирубина был достоверно повышен относительно показателей группы контроля, но не выходил за рамки нормативных лабораторных показателей, что согласуется с данными литературы [135]. Повышение уровня АСТ, АЛТ, ГГТП, достоверное по отношению к группе контроля, у больных жировым гепатозом не выходило за рамки нормальных значений. Значение АЛТ у наших больных преобладало над уровнем АСТ, что характерно для НАЖБП. По данным других

исследователей, у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза может отмечаться незначительное повышение уровня трансаминаз, но не более 2-3 норм [108, 130, 135, 165]. У обследуемых пациентов уровень щелочной фосфатазы по отношению к показателям контрольной группы был достоверно снижен, но также не выходил за пределы нормы, что согласуется с данными литературы [130].

Уровень глюкозы, отражающий состояние углеводного обмена, в сыворотке крови был достоверно повышен ($p=0,02$) в группе наблюдения. Это объясняется тем, что у 65 больных (22,57%) среди сопутствующей патологии отмечалось нарушение толерантности к углеводам. Другие исследователи подтверждают возможность частого сочетания НАЖБП и сахарного диабета 2 типа, нарушения толерантности к углеводам [93, 165, 315].

Биопсия печени проводилась для верификации диагноза 20 пациентам, у которых по результатам УЗИ выявлен стеатоз печени, по результатам эластографии доказано отсутствие фиброза, а также получено информированное согласие на проведение процедуры биопсии печени. При гистологическом исследовании во всех биоптатах печени выявлена жировая дистрофия гепатоцитов. По результатам биопсии у 18 пациентов установлено диффузное ожирение, у 2 – очаговое. Мы учитывали, что биопсия печени исследование инвазивное, имеющее ряд противопоказаний. Рядом исследователей также отмечается неравномерное распределение патологического процесса, высокая стоимость, риск осложнений и трудности динамического наблюдения [89, 164, 220]. Но от результатов биопсии зависит прогноз НАЖБП, а надежность не инвазивных методов недостаточно изучена [132, 164, 279].

Использование теста FibroMax у больных НАЖБП позволяет оценить стадию заболевания, дифференцировать наличие или отсутствия стеатоза, воспаления и фиброза в ткани печени. Важно, что исследование неинвазивное и может повторяться необходимое количество раз, что важно для контроля эффективности лечения и оценки отдаленных результатов. В наших

наблюдениях по результатам теста FibroMax у 48 больных жировым гепатозом SteatoTest показывал первую степень ожирения печени у 27 (56,2%) больных, вторую степень ожирения печени у 9 (18,8%) пациентов, третью – у 12 (25%) больных. При проведении теста FibroMax из 48 пациентов у 3 (6,25%) выявлен стеатогепатит (N 0-1), у 7 (14,6%) больных – фиброз печени (F0-1), что свидетельствует об отсутствии его абсолютного соответствия данным УЗИ и эластографии печени. Пациенты с наличием воспалительных изменений и фиброзом в печени были исключены из исследования.

Результаты теста FibroMax подтверждаются результатами, полученными при биопсии печени. Высокая диагностическая ценность теста FibroMax делает возможным использование его для верификации стадии стеатоза при НАЖБП при невозможности проведения инвазивного метода исследования – биопсии печени. Специфичность анализа крови (FibroTest) для дифференциации состояний стеатоза и фиброза по отношению к биопсии печени составила по данным исследования (80%), чувствительность (100%). Специфичность метода эластографии для дифференциации состояний стеатоза и фиброза по отношению к биопсии печени составила по данным исследования (87%), чувствительность (89,7%).

Для оценки функционального состояния ЖП и ЖВП пациентам группы наблюдения проведена ультразвуковая динамическая холецистография. Нормальный тонус желчного пузыря выявлен у 32 (11,1%) пациентов, гипотонус – у 246 (85,43%) больных. Гипертонус зарегистрирован у наименьшего числа 10 (3,47%) больных.

Нами проведен анализ показателей моторной функции желчного пузыря в зависимости от степени ожирения. Гипотонус желчного пузыря преобладал у больных с ожирением II и III степени, тогда как нормотонус и гипертонус у пациентов с избыточной массой тела. Корреляционный анализ выявил прямую взаимосвязь показателей исходного объема желчного пузыря и длительностью его сокращения со значениями ИМТ и возрастом у больных со стеатозом печени ($p=0,05$).

Пациентам группы наблюдения проведено многофракционное дуоденальное зондирование. Выявленное уменьшение содержания желчных кислот, которые стабилизируют коллоидную устойчивость желчи, привело к выпадению холестерина в осадок. Резкое снижение холатохолестеринового коэффициента (на 90,55% ($p=0,001$) и 86,03% ($p=0,01$) соответственно) подтвердило высокие литогенные свойства желчи. Полученные нами результаты, а также данные литературных источников, показывают, что у больных НАЖБП на стадии стеатоза наблюдается склонность желчи к камнеобразованию [26].

Нами изучены биохимические свойства желчи при гипо- и гипертонусе сфинктера Одди, гипо- и гипертонусе желчного пузыря, застое желчи во внутрипеченочных желчных протоках. При гипотонусе желчного пузыря и гипотонусе сфинктера Одди, застое во внутрипеченочных желчных протоках уровень холестерина и ХХК значительно выше, а уровень желчных кислот ниже, чем при гипертонусе желчного пузыря и гипертонусе сфинктера Одди.

Показатели МФДЗ, отражающие состояние моторики желчного пузыря, согласуются с результатами ДУХГ. Метод ультразвуковой диагностики, являясь скрининговым исследованием в диагностике билиарной патологии, может быть использован для выявления моторных нарушений желчного пузыря и желчевыводящих путей.

По данным литературы, у пациентов с ЖКБ наблюдается различное содержание желчных кислот в крови, что может быть важным при определении патогенетических факторов формирования холелитиаза [147, 199, 219]. Нами оценены спектры ЖК у больных НАЖБП в желчи и крови. При исследовании у пациентов группы наблюдения отмечено снижение содержания свободных и повышение конъюгированных желчных кислот в желчи по сравнению с контрольной группой, что согласуется с данными ряда авторов [43, 147]. При исследовании содержания желчных кислот в сыворотке крови у пациентов в группе наблюдения, в целом, отмечено их снижение ($1,38 \pm 0,62$ мг/мл) в сравнении с контролем ($2,23 \pm 0,76$ мг/мл). Определялось

снижение спектров хенодезоксихолевой, дезоксихолевой и гликодезоксихолевой кислот и повышение УДХК, гликохолевой, таурохолевой и тауродезоксихолевой желчных кислот. Изменение содержания желчных кислот в сыворотке крови отмечали и другие исследователи при НАЖБП и ЖКБ [109, 147]. Высокая чувствительность метода масс-спектрометрии позволяет предполагать, что на докаменной стадии холелитиаза у больных НАЖБП на стадии стеатоза определяются изменения спектра желчных кислот в желчи и сыворотке крови, хотя использование метода как скринингового исследования будет ограничено.

МФДЗ сейчас мало используется в практической медицине, по своим диагностическим возможностям ранней стадии желчнокаменной болезни превосходит УЗИ желчного пузыря. Изменения биохимического состава желчи выявлены у всех больных НАЖБП на стадии стеатоза, тогда как билиарный сладж при проведении ультразвукового исследования был обнаружен только у 21,53% пациентов.

Динамическая гепатобилисцинтиграфия (ДГБСГ) — единственный метод исследования, позволяющий комплексно оценить функциональное состояние гепатоцитов и желчевыделительной системы [96]. По результатам гепатобилисцинтиграфии у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза была снижена ($p=0,001$) поглотительная способность гепатоцитов на 43,2%. Затянут на 43,7% пассаж из паренхимы печени в протоки ($p=0,001$). Концентрационно-депонирующая функция желчного пузыря достоверно увеличена на 21,1% ($p=0,001$). Замедлена моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря ($T_{1/2}$ желчного пузыря и ЛВЖЗ удлинены на 18% ($p=0,3$) и 65% ($p=0,001$) соответственно). Полученные результаты согласуются с данными Подымовой С.Д.[130].

Корреляционный анализ выявил многочисленные достоверные связи показателей ДГБСГ с показателями ДУХГ и метаболическими показателями. В частности, показатель моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря: $T_{1/2}$ желчного пузыря и ЛВЖЗ по данным ДГБСГ коррелировали с длительностью

($r=0,43$; $p=0,01$ и $r=0,56$; $p=0,01$ соответственно) и скоростью ($r=-0,51$; $p=0,01$ и $r=-0,32$; $p=0,04$ соответственно) опорожнения желчного пузыря. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования ДУХГ в качестве скринингового исследования для выявления моторных нарушений билиарного тракта.

Поглотительная и экскреторная функции печени по данным ДГБСГ демонстрировали прямую взаимосвязь с ИМТ, возрастом, содержанием ХС, ЛПНП, ТГ, КА. Прямая зависимость наблюдалась между моторно-эвакуаторной функцией желчного пузыря и показателями ХС, ЛПНП и КА, обратная – с возрастом. Выявленные корреляционные взаимосвязи свидетельствуют о том, что функциональные нарушения печени и желчевыводящих путей сопровождаются метаболическими изменениями.

У пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза по данным ДУХГ, МФДЗ и ДГБСГ выявлены нарушения функциональной активности желчного пузыря, с преобладанием гипомоторики. Важно, что показатели моторной активности желчного пузыря по результатам ДУХГ согласуются с результатами МФДЗ и ДГБСГ. Отмечено ослабление сократительной способности желчного пузыря при увеличении степени ожирения и возраста пациента ($p=0,04$).

Необходимость исследования показателей гормонов в сыворотке крови, роль которых в развитии НАЖБП очевидна, обусловлена малоизученностью проблемы, а данных литературы немного и они противоречивы. Поэтому мы оценивали базальный уровень гормонов гипофиза (СТГ, ТТГ), гормонов желез внутренней секреции (кортизола, инсулина, T_3 , T_4), гастроинтестинальных гормонов – гастрин, ХК-ПЗ.

В группе наблюдения базальный уровень кортизола, имеющего катаболические свойства, был достоверно повышен ($p=0,001$) в сравнении с контрольной группой. По данным литературных источников, при введении гидрокортизона происходит снижение уровня фосфолипидов, повышение СЖК мембраны печеночных клеток [156]. Возможно, кортизолемиа приводит к поражению гепатоцитов, в итоге приводя к уменьшению образования

желчных кислот в печени, снижению коллоидной устойчивости желчи. В свою очередь, кортизол, метаболизируясь в печени, не может не зависеть от ее функционального состояния [130, 228, 233]. Возможность развития гипокинезии ЖВП при гиперкортизолемии подтверждается рядом авторов [103, 33].

По данным литературы, гиперсекреция кортизола повышает активность аденоцикласной системы и липолиз в жировой ткани, увеличивает синтез триглицеридов – основного компонента ЛПОНП [32]. Доказательством связи гиперкортизолемии и атерогенной дислипидемии у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза являются результаты проведенного нами корреляционного анализа, свидетельствующие в пользу повышения уровня общего холестерина ($r=0,45$; $p=0,04$) и ЛПНП ($r=0,31$; $p=0,04$), снижения ЛПВП ($r=-0,37$; $p=0,04$).

В нашем исследовании отсутствие зависимости уровня кортизола и содержания белка в сыворотке крови объясняется неоднозначным влиянием гормона на белковый обмен, что обсуждается в литературных источниках [20, 152]. Глюкокортикоиды, участвуя в глюконеогенезе, способствуют накоплению гликогена в печени [20, 181]. В нашем исследовании связи между гиперкортизолемией и показателями углеводного обмена не было выявлено. Возможной причиной отсутствия взаимосвязи может быть состояние инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, выявленное нами у больных НАЖБП, которое в большей степени влияет на показатели углеводного обмена, что согласуется с данными литературы [93].

По данным ряда авторов, одновременно с прогрессированием жирового перерождения печени наблюдаются расстройства обмена веществ, которые формируются при доминировании кортизолового профиля гормональной регуляции [74]. В разгаре развития метаболических расстройств постепенно нарастает компенсаторная гиперинсулинемия и отмечается увеличение в циркулирующей крови концентраций контринсулярных гормонов –

глюкагона, тиреотропного гормона, тиреоидных гормонов, пролактина [2, 8, 73, 87].

По нашим данным, базальный уровень инсулина у лиц с НАЖБП на стадии стеатоза был достоверно повышен ($p=0,001$). Повышение уровня инсулина ряд авторов также отмечают при поражении печени [99].

По данным литературы отмечается, что гиперинсулинемия сочетается с инсулинорезистентностью [93]. С целью определения компенсации гиперинсулинемии у пациентов НАЖБП на стадии жирового гепатоза определялся показатель НОМА-IR. В нашем исследовании у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза показатель инсулинорезистентности НОМА-IR был достоверно повышен в сравнении с контролем ($p=0,01$). Взаимосвязь ИР и НАЖБП отражена в ряде работ, в частности, определена зависимость гликемии с синдромом цитолиза и степенью морфологической активности печени [7, 290].

Нельзя оставить без внимания при гиперинсулинемии достоверное повышение ($p=0,001$) уровня С-пептида у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза. Уровень С-пептида в плазме крови позволяет оценить «истинную» секрецию инсулина поджелудочной железой, так как не экстрагируется из плазмы печенью [93].

В наших исследованиях связь инсулина и углеводного обмена определялась наличием отрицательной средней связи между уровнем инсулина и глюкозы в сыворотке крови ($r=-0,33$; $p=0,04$), между уровнем С-пептида и глюкозой ($r=-0,35$; $p=0,02$). Полученные результаты согласуются с данными других исследователей [8, 20, 152].

Нами не выявлено зависимости между показателями инсулина и белкового обмена. Повышение базального уровня инсулина не сопровождается повышением уровня общего белка в сыворотке крови, что возможно связано с поражением печени по типу жировой дистрофии. По данным литературы, инсулин способствует улучшению трофики печени,

синтезу белка и РНК в печени, в культуре увеличивает количество гепатоцитов [20].

По результатам корреляционного анализа у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза определялась положительная связь между уровнем инсулина и ИМТ ($r=0,31$; $p=0,04$), уровнем инсулина и содержанием триглицеридов ($r=0,34$; $p=0,04$) и ЛПНП ($r=0,67$; $p=0,01$) в сыворотке крови. Отмечена взаимосвязь С-пептида и атерогенной фракцией липидов ЛПНП ($r=0,53$; $p=0,01$) и ТГ ($r=0,52$; $p=0,01$). По данным других авторов, инсулин регулирует жировой обмен, усиливая утилизацию глюкозы жировой тканью и переводя ее в жир, уменьшает использование жира из депо, способствует синтезу триглицеридов в жировых депо и печени, ускоряет синтез жиров и замедляет липолиз [76, 172, 231, 276, 299, 305].

При заболеваниях гепатобилиарной системы необходимо изучать функциональный статус щитовидной железы, так как она взаимосвязана с изменениями гормонов гипофизарно-тиреоидной системы. В печени происходит инактивация гормонов щитовидной железы.

Как показали результаты наших исследований, у больных жировым гепатозом наблюдалась тенденция к повышению базального уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и трийодтиронина (T_3). Содержание тироксина (T_4) было достоверно снижено ($p=0,04$). Необходимо учитывать, что все показатели гормонов находились в пределах референсных значений. Другие исследователи также наблюдали разнонаправленные изменения тиреоидных гормонов при патологии гепатобилиарной системы [20, 157, 158].

Возможно такие показатели тиреоидных гормонов обусловлены улучшением конверсии T_4 в T_3 , стимулируемой увеличенной секрецией ТТГ. Также снижение уровня T_4 на фоне повышенного содержания T_3 можно связать с нарушением гепатоэнтеральной циркуляции, так как печень и билиарный тракт принимают участие в этом кругообороте тироксина. Также в печени образуются белки для транспорта тиреоидных гормонов:

тироксинсвязывающий преальбумин, альбумин, глобулин [222]. Возможно, при НАЖБП происходит снижение их синтеза.

В наших исследованиях взаимосвязи тиреоидных гормонов и показателей белкового, углеводного и липидного обменов не было выявлено, хотя по данным других исследователей влияние гормонов щитовидной железы на белковый и липидный обмен многообразно [20, 211, 234, 316]. Можно предположить, что полученные результаты связаны с несущественными изменениями уровней гормонов в группе наблюдения.

Базальный уровень СТГ у больных стеатозом печени имел тенденцию к повышению относительно показателей контрольной группы. В литературе имеются данные об изменении уровня СТГ при хронических заболеваниях печени, ожирении [20, 115, 149, 237, 323].

В группе наблюдения не выявлено связи между содержанием СТГ и биохимическими показателями сыворотки крови. Возможно, это связано с особенностями регуляции СТГ, который не имеет мишени-железы на периферии и не регулируется принципом обратной связи.

Гастрин является гастроинтестинальным гормоном, метаболизируется в почках, и не его количество не связано с функциональным статусом печени. В группе наблюдения выявлено достоверное снижение ($p=0,001$) базального уровня гастрин у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза, в сравнении с лицами контрольной группы.

Анализируя данные литературы [21,40, 55, 65, 70, 100 137, 138,176, 250, 303], можно отметить, что роль ХК-ПЗ в развитии НАЖБП, ЖКБ на предкаменной стадии недостаточно изучена в гастроэнтерологии. В наших исследованиях уровень ХК-ПЗ был достоверно снижен ($p=0,02$) по отношению к показателям контрольной группы.

Для изучения процессов желчного камнеобразования у больных НАЖБП мы провели корреляционный анализ между показателями гормонов сыворотки крови и показателями биохимических свойств желчи. Проведенные нами корреляционные исследования выявили среднюю отрицательную связь

между концентрацией кортизола сыворотки крови и содержанием холестерина желчи в порции «В» ($r=-0,34$; $p=0,04$) и в порции «С» ($r=-0,47$; $p=0,01$). По данным литературы, при гиперкортизолемии повышается объем печеночной желчи, уровень холестерина и холевой кислоты [103].

По нашим данным, между уровнем инсулина и холестерином желчи порции «С» определяется отрицательная связь ($r=-0,35$; $p=0,01$). По данным других исследователей, холерез, стимулируемый инсулином, проходит при участии вагуса и сопровождается увеличением секреции эпителия желчных протоков [20, 56].

Оценка взаимосвязи биохимических показателей желчи и показателей тиреоидных гормонов выявила положительную связь T_3 с холестерином в порции «С» ($r=0,58$; $p=0,01$) и отрицательную с ХХК порции «С» ($r=-0,32$; $p=0,01$). Определена положительная взаимосвязь T_4 и холестерина порции «В» ($r=0,54$; $p=0,01$), отрицательная взаимосвязь T_4 и ХХК порции «В» ($r=-0,31$; $p=0,04$). Выявлена отрицательная связь между секрецией ТТГ и холестерином порции «В» ($r=-0,40$; $p=0,04$).

В группе наблюдения не выявлено связи между уровнем СТГ и биохимическими показателями желчи. СТГ, по мнению многих исследователей, тормозит секрецию и увеличивает реабсорбцию желчи в желчных канальцах и протоках за счет уменьшения выделения бикарбонатов [103, 107, 242, 289]. СТГ работает через секретин, высвобождая ХК-ПЗ, расслабляет желчный пузырь [103].

Между содержанием гастрина и биохимическими показателями желчи нами выявлены существенные связи. Прямая связь определена между уровнями гастрина и холестерином порции «С» ($r=0,37$; $p=0,04$), между гастрином и желчными кислотами порции «С» ($r=0,64$; $p=0,01$) и ХХК порции «С» ($r=0,48$; $p=0,01$). Умеренная отрицательная связь определяется между уровнями гастрина и билирубином в порции «С» желчи ($r=-0,36$; $p=0,04$). Влияние гастрина на процессы желчеобразования и желчевыделения

подтверждается результатами других исследователей [3, 20, 28, 56, 100, 107, 161, 166].

Нами проведен корреляционный анализ между «общими» гормонами и гормонами, вырабатываемыми слизистой желудочно-кишечного тракта. Кортизол демонстрировал обратную взаимосвязь с показателями инсулина ($r=-0,3$; $p=0,04$), ТТГ ($r=-0,3$; $p=0,04$) и гастрином ($r=-0,5$; $p=0,01$). Между инсулином выявлена обратная корреляция с T_4 ($r=-0,3$; $p=0,04$), гастрином ($r=-0,6$; $p=0,01$) и прямая с СТГ ($r=0,3$; $p=0,04$). Гастрин демонстрировал обратные корреляционные связи с T_4 ($r=-0,3$; $p=0,04$) и прямые с ТТГ ($r=0,5$; $p=0,01$) и T_3 ($r=0,4$; $p=0,04$).

Проведенный нами корреляционный анализ между уровнем гормонов и показателями ДГБСГ, проведенный для выявления взаимосвязей гормональных факторов и функционального состояния гепатобилиарной системы, выявил многочисленные достоверные связи.

Таким образом, проведенный корреляционный анализ показал значение гормональных факторов в формировании не только НАЖБП, но и литогенной желчи. При этом определяется взаимосвязь уровня гормонов и показателей метаболических процессов в печени (кортизол, инсулин, ТТГ, T_3, T_4), гормонов и результатов функциональных исследований желчевыводящих путей (кортизол, инсулин, ТТГ, гастрин). Показано наличие связи гиперкортизолемии и гиперинсулинемии с атерогенной дислипидемией, а гиперинсулинемии с показателями глюкозы. Продемонстрирована взаимосвязь гормональных факторов, принимающих участие в функционировании гепатобилиарной системы, между собой.

Анализ вышеизложенных результатов исследования позволяет нам говорить о нарушении функционального состояния печени при НАЖБП на стадии жирового гепатоза, которое сопровождалось выраженными изменениями биохимических свойств крови и желчи. Среди них наиболее значимыми являются дислипидемия, инсулинорезистентность, гипергликемия и дисхолия, являющихся патогенетическими звеньями формирования НАЖБП и

одновременно ее проявлениями. С учетом выявленных изменений при НАЖБП нас заинтересовал вопрос о возможности комбинированной терапии препаратом, показанного при НАЖБП – УДХК, с аторвастатином для снижения уровня атерогенной фракции липидов и метформинном для снижения уровня ИР.

В ходе лечения большая часть пациентов отметили нормализацию аппетита, уменьшение тошноты, метеоризма, запоров. В среднем пациенты отмечали улучшение на 7-10 день лечения. В ходе терапии регистрировалась положительная динамика объективных данных: пальпаторной болезненности и желчно-пузырных симптомов. Во второй группе в большей степени отмечено уменьшение пальпаторной болезненности в эпигастральной области и левом подреберье. Мы связываем это с применением метформина у данной группы пациентов, так как он снижает уровень гликемии за счет уменьшения скорости опорожнения желудка и моторики тонкой кишки [153]. Во всех группах отмечена положительная динамика по желчно-пузырным симптомам. Мы связываем эти изменения с холеретическим, литолитическим действием УДХК [64]. Изменение данных объективного исследования мы наблюдали в среднем на 10-14 день от начала лечения.

При изучении функционального состояния печени нас интересовало состояние липидного спектра крови после курса терапии. У пациентов первой группы нами отмечен значительный положительный сдвиг в показателях липидного обмена. Наблюдалось достоверное снижение уровня холестерина в сыворотке крови на 21,0% ($p=0,02$), ЛПОНП – на 25,8% ($p=0,02$), ЛПНП – на 43,6% ($p=0,02$), триглицеридов – на 24,0% ($p=0,04$), достоверное повышение ЛПВП на 25,3% ($p=0,02$). На фоне этих изменений достоверное снижение коэффициента атерогенности на 27,5% ($p=0,01$).

Во второй группе наблюдалось достоверное снижение уровня холестерина в сыворотке крови на 19,6% ($p=0,04$), триглицеридов – на 45,4% ($p=0,001$). И только тенденция к повышению ЛПВП на 7,4% и тенденция к

снижению ЛПОНП – на 21%, ЛПНП – на 5,7%, коэффициента атерогенности – на 21,4%.

Применение в третьей группе УДХК привело к достоверному снижению уровня холестерина в сыворотке крови на 18,7% ($p=0,001$), ЛПОНП – на 30,9% ($p=0,001$), триглицеридов – на 25,4% ($p=0,001$), ЛПНП – на 9,55% ($p=0,01$), достоверному повышению ЛПВП на 8,1% ($p=0,02$). Отмечено снижение коэффициента атерогенности – на 22,7% ($p=0,001$).

Таким образом, в первой группе воздействие УДХК, одновременно с аторвастатином проявилось выраженным гиполипидемическим действием, что согласуется с данными других исследователей [46]. Наблюдаемый гиполипидемический эффект комбинации УДХК и метформина во второй подгруппе и УДХК в третьей подгруппе был менее значимым.

В ходе лечения проведена оценка печеночных проб, уровня гликемии натощак. Во всех группах больных наблюдалась тенденция к снижению уровня билирубина в сыворотке крови (в первой группе – на 2,8%, во второй группе – на 4,7%, в третьей – на 5,24%), трансаминаз: АЛТ и АСТ (в первой группе – на 7,56% и 15,2%, во второй группе – на 10,3% и 9,7%, в третьей – на 3,92% и 9,86% соответственно), ЩФ (в первой группе – на 2,6%, во второй группе – на 9,75%, в третьей – на 6,2%). Показатели ГГТП достоверно снизились во второй группе на 34% ($p=0,02$).

Уровень гликемии (рис.7.4) достоверно снизился на 17,3% ($p=0,04$) только во второй группе больных, получавших комбинацию УДХК и метформина. В первой и третьей группах наблюдалась тенденция к снижению уровня глюкозы сыворотки крови. Изучение в ходе лечения в динамике показателей белкового обмена в сыворотке крови не показало выраженных изменений.

Полученные результаты указывают не только на выраженный гепатопротективный эффект УДХК у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза, который прослеживается во всех группах больных и согласуется с литературными источниками [16, 331]. Можно думать и о более значимых

механизмах поражения печени при дислипидемии, нарушении толерантности к углеводам. Что подтверждается данными литературы, где причинами первичного жирового гепатоза рассматриваются ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гиперлипидемия [93, 132].

На фоне комбинированной терапии прослеживалась положительная динамика биохимических свойств желчи порций «В» и «С» за счет уменьшения концентрации ХС, увеличения уровня ЖК, и, соответственно, увеличения ХХК. Достоверные изменения, свидетельствующие об уменьшении литогенности желчи, наблюдались во всех группах, но наибольший эффект отмечен в первой группе пациентов с НАЖБП. Улучшение биохимических показателей желчи мы связываем с замедлением всасывания холестерина в кишечнике урсодезоксихолевой кислотой, ее ингибирующим влиянием на активность ГМГ-КоА-редуктазы и снижением синтеза холестерина. Обладая холеретическим действием, УДХК улучшает отток желчи от гепатоцитов, тем самым ускоряет синтез желчных кислот из холестерина [64]. Снижение синтеза холестерина в печени происходит также под воздействием аторвастатина в первой подгруппе за счет ингибирования 3-гидроксил-3-метилглутарил-КоА-редуктазы [15, 294]. Во второй группе, возможно, за счет аноректического эффекта метформина происходит снижение содержания холестерина в организме [69].

Важным, на наш взгляд, патогенетическим фактором действия УДХК и аторвастатина, УДХК и метформина, а также монотерапии УДХК явилось достоверное повышение поглотительной способности гепатоцитов и ускорение пассажа из паренхимы печени в протоки по данным ДГБСГ. В первую очередь мы связываем это с воздействием УДХК. Наблюдалась тенденция к снижению максимального времени накопления РФП в желчном пузыре (T_{\max} желчного пузыря), свидетельствующая об улучшении депонирующей функции желчного пузыря. Тенденция к снижению времени поступления РФП из желчного пузыря в кишечник после введения

желчегонного завтрака (ЛВЖЗ), свидетельствует о повышении моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря.

По результатам УЗИ печени на фоне лечения сохранялись признаки жировой дистрофии: повышение ее эхогенности (эхогенность печени превышает эхогенность почек), относительно сниженная плотность печени по сравнению с селезенкой (печеночно-селезеночный индекс менее 1), снижение звукопроводимости, ухудшение визуализации ветвей портальной и печеночной вен. Что касается билиарного «сладжа», то его исчезновение мы наблюдали только у 8 (12,9%) из 62 (21,53%) человек. Таким образом, проведенный курс лечения не оказал значительного эффекта на ультразвуковую картину гепатобилиарной системы.

Деятельность желез внутренней секреции связана с функциональной активностью печени [20, 117,172, 174, 251, 304, 317]. В печени гормоны инактивируются, разрушаются или выводятся с желчью в кишечник. Также деятельность печени связана с синтезом веществ, участвующих в образовании гормонов. Нас заинтересовали показатели гормонов в сыворотке крови после проведенной комплексной терапии.

Кортизол достоверно снизился во всех группах больных на фоне комплексной терапии, что можно объяснить замедлением воспалительного процесса в гепатобилиарной системе, активацией иммунитета, уменьшением проявлений общего адаптационного синдрома на фоне снижения болевых ощущений [20, 156].

Нами отмечено достоверное снижение уровня инсулина у больных первой на 25,5% ($p=0,04$) и второй на 33,8% ($p=0,01$) группы. Мы связываем достоверное снижение уровня инсулина во второй группе, у больных, получающих комбинацию препаратов УДХК и метформина, с достоверным снижением ($p=0,02$) уровня гликемии в процессе терапии.

Подтверждением наших результатов явилось снижение состояния инсулинорезистентности, оцениваемое по достоверному снижению ($p=0,01$) уровня индекса НОМА-IR во второй группе больных. Достоверное снижение

показателей уровня инсулина ($p=0,04$) и НОМА-IR ($p=0,01$) в первой группе больных, получающих комбинацию УДХК и аторвастатина, мы связываем с положительной динамикой уровня липидов в процессе лечения.

В ходе лечения нами отмечена следующая динамика тиреоидных гормонов: тенденция к снижению уровня T_4 , ТТГ и повышению уровня T_3 . Возможно это связано с улучшением конверсии T_4 в T_3 и снижением на этом фоне уровня ТТГ. То есть, можно думать о том, что риск камнеобразования уменьшается при повышении содержания уровня гормонов гипофизарно-тиреоидной системы.

Независимо от получаемой терапии наблюдалась тенденция к снижению содержания гастрина, ХК-ПЗ, уровень которых до лечения был достоверно снижен. Возможно, полученные результаты говорят о выраженном нарушении моторно-эвакуаторной функции желчевыводящих путей.

Таким образом, комбинированная терапия у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза приводит к снижению гиперкортизолемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, не влияя на тиреоидный статус, поэтому возможно назначение ее больным с тиреоидной патологией.

Результаты отдаленных наблюдений мы оценивали у пациентов первой группы (14 человек) и второй группы (16 человек), которые соблюдали индивидуальные рекомендации по приему препаратов, диете и физической нагрузке в течение года. Пациенты оценивались вместе, потому что показатели первой и второй групп не различались.

Обратное развитие признаков жировой дистрофии печени через год по данным УЗИ печени выявлено у 5 пациентов, которые значительно снизили массу тела. По данным УЗИ желчного пузыря камнеобразования в желчном пузыре не выявлено. Положительная динамика биохимического состава желчи, зарегистрированная в ближайшие сроки после курса терапии, прослеживалась в течение года.

Показатели эластичности паренхимы печени в динамике при проведенной ультразвуковой эластографии через год наблюдения у пациентов

третьей группы на 12% превысили исходные показатели. При этом показатели эластографии соответствовали стадии фиброзных изменений F0 по шкале Metavir. Тест FibroMax показал у 11 больных группы наблюдения степень ожирения печени от S1 до S3, степень фиброза F0.

Таким образом, комбинированная терапия оказывает положительное влияние на динамику болевого и диспепсического симптомов, показателей липидного и углеводного обмена, состояние инсулинорезистентности. По данным УЗИ и ДГБСГ в ходе проводимого лечения отмечено улучшение функционального состояния печени и желчевыводящих путей. Биохимический анализ желчи показал снижение её литогенных свойств после терапии. Применяемые препараты снижают уровень гиперкортизолемии, гиперинсулинемии, не оказывая влияния на тиреоидный статус. У пациентов со стеатозом, получающих терапию в течение года морфологическая картина печени остается без динамики.

Рост числа больных одновременно с неспецифичностью клинической картины НАЖБП на стадии стеатоза послужил поводом для разработки прогностических критериев развития НАЖБП с целью оптимизации диагностического поиска.

Модель логистической регрессии получена с помощью пакета SPSS 15.0.0. для определения вероятности формирования заболевания неалкогольной жировой дистрофией печени:

$$p = \frac{1}{1 - e^{-z}},$$

где $z = -37,814 + 7,922КА + 0,481ИМТ$,

где ИМТ – индекс массы тела;

КА – коэффициент атерогенности (ед);

p – вероятность заболевания неалкогольной жировой дистрофией печени;

e – константа, $e = 2,718$.

Точка разделения вероятности была получена в результате тестирования модели и равна 0,36 ($\geq 0,36$ – есть вероятность формирования НАЖБП, менее 0,36 – вероятность формирования НАЖБП низкая). Показана оптимальная специфичность (97,8%), чувствительность (96,2%) и процент правильной классификации (98,6%) метода на достаточно большой выборке.

По нашему мнению, выгоднее с экономической стороны проводить дополнительные диагностические мероприятия тем пациентам, у которых рассчитана высокая вероятность развития НАЖБП (точка разделения вероятности более 0,36).

Нам было важно оценить не только вероятность формирования НАЖБП, но и риск прогрессирования заболевания, вероятность развития фиброза печени. Модель логистической регрессии получена с помощью пакета SPSS 15.0.0. для прогнозирования вероятности (p) формирования фиброза печени при НАЖБП:

$$p = \frac{1}{1 - e^{-z}},$$

где $z = 9,697\text{Trig} + 2,531\text{Insul}$

где Trig – уровень триглицеридов (г/л);

Insul – уровень инсулина (мкЕД/мл);

p – вероятность развития фиброза;

e – константа, $e = 2,718$.

Точка разделения вероятности была получена в результате тестирования модели и равна 0,65 ($\geq 0,65$ – есть вероятность формирования фиброза, менее 0,65 – вероятность формирования фиброза низкая). Показана оптимальная специфичность (93,8%), чувствительность (85,7%) и процент правильной классификации (93,3%) метода на достаточно большой выборке.

При наличии у пациента ожирения, нарушений липидного и углеводного обмена рекомендуется врачам амбулаторно-поликлинического звена, врачам общей практики, врачам стационара использовать разработанные логистические модели для расчета вероятности формирования НАЖБП. При выявлении вероятности формирования НАЖБП необходимо провести скрининговое исследование – УЗИ и эластографию печени. При наличии у больных НАЖБП на стадии жировой дистрофии рекомендуется рассчитать вероятность формирования фиброза печени. Выявленная вероятность развития фиброза свидетельствует о целесообразности проведения теста FibroMax для уточнения стадии НАЖБП, определения тактики ведения пациентов.

Медико-социальный эффект внедрения разработанных прогностических критериев, характеризующихся высоким уровнем точности, выражается в совершенствовании профилактического направления медицины.

Нами подсчитана экономическая эффективность на фоне комбинированной терапии за счет снижения средней длительности пребывания больного на койке в первой и второй группе, в сравнении с третьей группой. Полученные результаты свидетельствуют не только о положительном влиянии комбинированной терапии на клиническую картину, функциональное состояние гепатобилиарной системы у больных НАЖБП на стадии стеатоза, но и об экономической эффективности применяемого лечения.

Концепция. По результатам эпидемиологического исследования в последние годы отмечается рост заболеваемости болезнями печени. При этом диагноз НАЖБП не выносят в основной диагноз, а с ее учетом можно ожидать увеличения заболеваемости болезнями печени на 37%.

В отсутствии четкой клинической картины и данных рутинных анализов у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза, присутствуют определенные патологические изменения функции печени, желчевыводящих путей и состава желчи.

Отклонения в гормональных исследованиях подтверждают связь функциональных нарушений гепатобилиарной системы с метаболическими показателями у больных стеатозом печени. Наибольшие связи с липидами, инсулином, позволили сформировать группы лечения с дислипидемией и нарушением толерантности к углеводам.

УДХК – препарат, рекомендованный для лечения НАЖБП, но поскольку при дислипидемии назначают статины, а при нарушении толерантности к углеводам – метформин, было решено оценить эффективность и безопасность комбинированной терапии на функцию печени.

Расчет индекса вероятности с коэффициентом атерогенности и ИМТ, а также с уровнем инсулина и триглицеридов важен для оптимизации диагностического поиска, учитывая отсутствие клинической картины и рутинных биохимических исследований при НАЖБП на стадии стеатоза.

ВЫВОДЫ

1. Общая и первичная заболеваемость болезнями печени в Удмуртской республике (по форме 30) превышает федеральные показатели на 50,3% и 53,1% соответственно с тенденцией к росту с 2005 г. В ближайшие 5 лет по данным трендового моделирования ожидается увеличение общей и первичной заболеваемости болезнями печени.

2. Течение неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатоза носит субклинический характер, а клиническая картина неалкогольной жировой болезни печени обусловлена сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и компонентами синдрома инсулинорезистентности с соответствующими метаболическими изменениями: у больных констатированы ожирение в 100% случаев, заболевания сердечно-сосудистой системы – в 43,2%, нарушение толерантности к углеводам – в 22 %, дислипидемия – в 20%.

3. У пациентов неалкогольной жировой болезнью печени по результатам инструментальных исследований – динамической гепатобилисцинтиграфии снижается поглотительная способность гепатоцитов с нарушением пассажа из паренхимы печени в протоки при увеличении концентрационно-депонирующей функции желчного пузыря и замедлении его моторно-эвакуаторной функции.

4. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза установлены значимые ассоциации поглотительной и экскреторной функции печени по данным динамической гепатобилисцинтиграфии и значениями метаболических (уровня холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, коэффициента атерогенности, общего белка, индекса массы тела, возраста пациентов) и гормональных (кортизола, инсулина, тиреотропного гормона и тироксина) показателей. Определена взаимосвязь моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря по данным динамической

гепатобилисцинтиграфии и метаболических (уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности, коэффициента атерогенности, возраста) и гормональных (кортизола, инсулина, тиреотропного гормона, гастрина) показателей.

5. Эффективность комбинированной терапии урсодезоксихолевой кислоты со статинами и урсодезоксихолевой кислоты с метформином показала безопасность для функционального состояния печени и улучшение биохимических показателей желчи. Сочетание урсодезоксихолевой кислоты и аторвастатина приводит к достоверному снижению атерогенной дислипидемии, что сопровождается уменьшением литогенных свойств желчи. Использование комбинации урсодезоксихолевой кислоты и метформина позволяет достоверно снизить уровень гликемии.

6. Применение построенной прогностической модели вероятности формирования неалкогольного стеатоза по индексу массы тела и коэффициенту атерогенности позволяет диагностировать раннюю стадию неалкогольной жировой болезни печени. Использование рассчитанной прогностической модели вероятности развития фиброза печени при неалкогольной жировой болезни печени по уровню инсулина и триглицеридов позволяет определить риск прогрессирования стеатоза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При обследовании пациентов с синдромом инсулинорезистентности и сопутствующими метаболическими изменениями: ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к углеводам применение предлагаемых прогностических критериев позволяет оценить риск формирования стеатоза и фиброза печени. В модели формирования стеатоза точка разделения вероятности $\geq 0,36$ (специфичность (97,8%) и чувствительность (96,2%) метода). В прогностической модели развития фиброза точка разделения вероятности $\geq 0,65$ (специфичность (93, 8%) и чувствительность (85,7%) метода).

2. Использование ультразвукового исследования в качестве скринингового метода дает возможность выявить неалкогольную жировую болезнь печени на ранней стадии стеатоза печени.

3. Для дифференциации наличия или отсутствия фиброза при невозможности проведения биопсии оптимально использовать эластографию печени (специфичность 87% и чувствительность 89,7% по отношению к биопсии печени) и тест FibroMax (специфичность 80% и чувствительность 100% по отношению к биопсии печени).

4. Для оценки поглотительной и экскреторной функции печени при стеатозе, следует использовать результаты динамической гепатобилисцинтиграфии.

5. Результаты динамической ультразвуковой холецистографии, многофракционного дуоденального зондирования и динамической гепатобилисцинтиграфии позволяют оценить моторно-эвакуаторную функцию желчного пузыря при неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатоза.

6. Риск развития желчнокаменной болезни у больных неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза увеличивается при снижении холато-холестеринового коэффициента в желчи порции «В» $< 9,53 \pm 1,3$ ед. и порции «С» $< 6,37 \pm 1,8$ ед.

7. Всем пациентам с неалкогольной жировой болезнью печени рекомендуется применение урсодезоксихолевой кислоты в суточной дозе 10 мг на кг массы тела на ночь. При наличии сопутствующей дислипидемии – сочетанное применение урсодезоксихолевой кислоты и аторвастатина в дозе 10 мг вечером. При наличии нарушения толерантности к углеводам показано применение урсодезоксихолевой кислоты в сочетании с метформином в дозе 500 мг утром. Контроль терапии проводить через 1 и 12 месяцев.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акмаев, И. Г. Взаимодействие основных регулирующих систем (нервной, эндокринной и иммунной) и клиническая манифестация нарушений / И. Г. Акмаев // Клиническая медицина. – 1997. – № 11. – С. 8-14.
2. Акмаев, И.Г. Нейроиммуноэндокринология жировой ткани / И.Г. Акмаев, В.С. Сергеев //Успехи физиол. наук. – 2002. – Т.33, №2. – С. 3 – 16.
3. Аксенова, Э. М. Особенности изменений поглотительно-экскреторной функции печени у больных, перенесших холецистэктомию и значение их в оценке постхолецистэктомического синдрома и эффективности его лечения : автореф. дис. ...канд. мед. наук : 14.00.05 / Аксенова Эльвира Михайловна. – Ижевск, 1997. – 20 с.
4. Андреев, В.Г. Стоячие сдвиговые волны в слоистых резиноподобных средах / В.Г. Андреев, Т.Б. Крит, О.А. Сапожников // Акустический журнал. – 2010. – Т.56. – №5. – С. 779 – 586.
5. Бакулин, И.Г. Новый неинвазивный метод оценки стеатоза при хронических заболеваниях печени / И.Г. Бакулин, Ю.Г. Сандлер, В.А. Кейян, Д.Л. Ротин // Терапевтический архив. – 2016. – № 88 (2). – С. 49 – 57.
6. Бакулин, И.Г. Оценка стеатоза печени с помощью неинвазивного метода: миф или реальность? / И.Г. Бакулин, Ю.Г. Сандлер, Е.В. Винницкая, В.А. Кейян, С.В. Драпун // Доктор Ру. Гастроэнтерология. – 2015. – №12(113). – С. 57 – 64.
7. Бакулин, И.Г. Сахарный диабет и неалкогольная жировая болезнь печени: грани сопряженности / И.Г. Бакулин, Ю.Г. Сандлер, Е.В. Винницкая, В.А. Кейян, С.В. Родионова, Д.Л. Ротин // Терапевтический архив. – 2017. – №2(89). – С. 59 – 65.

8. Балаболкин, М.И. Эндокринология // М.И. Балаболкин / М.: Универсум паблишинг, 1998. – 582с.
9. Бацков, С.С. Болезни печени в практике врача-терапевта амбулаторно-поликлинического звена / С.С. Бацков. – СПб., 1999. – 120с.
10. Беглярова, С.В. Нарушение функций печени при липидном дистресс-синдроме: дис...канд.мед.наук / С.В. Беглярова // М., 2000. – 125с.
11. Беспалова, И.Д. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин, Д.С. Афанасьева, Б.Ю. Мурашев, И.А. Осихов // Сибирский медицинский журнал. – 2013. №2. – С. 5 – 9.
12. Билиарный сладж: нерешенные вопросы / С. Н. Мехтиев [и др.] // Лечащий врач. – 2010. – № 8. – С. 3 – 7.
13. Блюгер, А.Ф. Биомембраны гепатоцитов и патология заболеваний печени /А.Ф. Блюгер, А.Я. Майоре. – Рига, 1986. - № 7. – С. 11 – 16.
14. Болдырев А.А. Биологические мембраны / А.А. Болдырев. – М., 1992. – 140 с.
15. Бритов, А.Н. Биохимический, структурный и клинический анализ плейотропных эффектов статинов // А.Н. Бритов / Кардиоваск. тер. и проф. – 2009. – №5. – С. 92 – 102.
16. Буеверов, А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // А.О. Буеверов / Consilium Medicum. – 2005. – Т.7 (6). – С. 18 – 22.
17. Буеверов, А.О. Эластография новый метод неинвазивной диагностики фиброза печени / А.О. Буеверов, Л.Я. Воликовский, Е.В. Тесаева // Гепатологический форум. – 2007. – № 2. – С.14 –18.
18. Бурков, С. Г. Факторы риска развития желчнокаменной болезни. Статистические данные / С. Г. Бурков, А. Л. Гребенев // Клиническая медицина. – 1994. – Т. 72, № 3. – С. 59-62.
19. Бычкова, Н. К. Эхоскопическая верификация патологии желчевыводящей системы / Н. К. Бычкова, Л. К. Семенюк, В. Ю. Усов //

- Сибирский вестник гастроэнтерологии и гепатологии. – 2006. – № 20. – С. 41– 43.
20. Вахрушев, Я. М. Печень и гормоны / Я. М. Вахрушев, В. В. Трусов, Н. А. Виноградов. – Ижевск, 1992. – 112 с.
21. Вахрушев, Я. М. Постгастрорезекционные синдромы / Я. М. Вахрушев, Л. А. Иванов. – Ижевск : Издательство «Экспертиза», 1998. – 140 с.
22. Вахрушев, Я.М. Желчнокаменная болезнь (эпидемиология, ранняя диагностика, диспансеризация) / Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева, А.Ю. Горбунов. – Ижевск, 2014. – 132с.
23. Вахрушев, Я.М. Жировой гепатоз / Я.М. Вахрушев, Е.В. Сучкова // Тер. архив. – 2006. – Т.78, №11. – С. 83 – 86.
24. Вахрушев, Я.М. Заболеваемость холелитиазом в Удмуртской Республике / Я.М. Вахрушев, А.Ю. Горбунов. – Ижевск, 2013. – 132с.
25. Вахрушев, Я.М. Опыт консервативного лечения пациентов с желчнокаменной болезнью / Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева. – Ижевск, 2011. – 144с.
26. Вахрушев, Я.М. Применение эссенциале и холагогума в профилактике холелитиаза при жировом гепатозе с сопутствующим холециститом // Я.М. Вахрушев, Е.В. Сучкова / Терапевтический архив. – Т.77. – 2005. – № 2. – С. 18 – 21.
27. Волкова, Н.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: что мы знаем и что предстоит узнать / Н.И. Волкова, М.И. Поркшеян // Терапевтический архив. – 2017. – №2(89). – С. 91 – 98.
28. Выгоднер, Е. Б. Физические факторы в гастроэнтерологии / Е. Б. Выгоднер. – Москва : Медицина, 1987. – 303 с.
29. Высоцкая, Р. А. Роль простагландинов в механизме действия холецистокинина на желчный пузырь / Р. А. Высоцкая, А. С. Логинов, Е. В. Ткаченко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1990. – № 8. – С. 117-119.

30. Габуня, Р. И. Клиническая рентгенорадиология / Р. И. Габуня, Г.А. Зубовский. – М.: Медицина, 1995. – Т. 4. – 368 с.
31. Ганиткевич, Я. В. Лабораторная диагностика желчнокаменной болезни / Я. В. Ганиткевич // Лабораторное дело. – 1999. – № 2. – С. 3–8.
32. Герасимова, Е. Н. Стероидные гормоны и метаболизм липопротеидов / Е. Н. Герасимова // Липиды: структура, биосинтез, превращения и функции: сб. науч. тр. – М.: Наука, 1977. – С. 28-41.
33. Герман С.В. Биохимический состав желчи у больных с дефицитом надпочечниковых стероидов / С.В. Герман, Л.Л. Гильвер // Материалы Седьмой Российской конференции «Гепатология сегодня» 18 – 20 марта 2002 г., Москва - Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Приложение № 16. – Т.ХII. – № 1. – С. 35.
34. Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С. Гланц. – Москва : Практика, 1998. – 459 с.
35. Голофеевский, В. Ю. Дистрофия гепатоцитов и фиброз портальных трактов как важнейший фактор морфогенеза желчнокаменной болезни / В. Ю. Голофеевский, В. Т. Парфенов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2001. – Т. XI, № 5 : прил. № 15 : Материалы Седьмой Российской гастроэнтерологической недели 23 октября – 2 ноября 2001 года, г. Москва. – С. 91.
36. Гормональная регуляция основных физиологических функций организма и механизмы ее нарушения / под ред. проф. Г. В. Порядина. – Москва: ГОУ ВУНМЦ, 2004. – 64 с.
37. Григорьева, В.П. Метаболические заболевания печени: неалкогольный стеатоз и стеатогепатит. Диагностика и лечение / В.П. Григорьева, Н.А. Агафонова, Т.В. Волошейникова и др. // Болезни органов пищеварения. – 2004. – №2.
38. Григорьева, И.Н. Роль гиперлипидемии при желчнокаменной болезни / И.Н. Григорьева, С.К. Малютина, М.И. Воевода // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2010. – С. 64 – 68.

39. Громов, А.И. Значение ультразвукового исследования в диагностике жирового гепатоза / А.И. Громов, С.С. Рыбчинский // Клиническая медицина. – 2009. – №8. – С. 64 – 66.
40. Данилаш, М. М. Влияние минеральной воды «Поляна купель» на экзокринную функцию поджелудочной железы у больных с постхолецистэктомическим синдромом / М. М. Данилаш // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1990. – № 5. – С. 26.
41. Дедерер Ю.М. Желчнокаменная болезнь / Ю.М.Дедерер, Н.П. Крылова, Г.Г.Устинов. – Москва : Медицина, 1983. – 176с.
42. Демченкова, Г.З. Теоретические и организационные основы диспансеризации населения / Г. З. Демченкова, М. Л. Полонский. – М. : Медицина, 1987. – 286 с.
43. Дорофеенков, М.Е. Выявляемость желчно-каменной болезни в зависимости от наследственной отягощенности в сопоставлении с индексом массы тела у женщин / М.Е. Дорофеенков, Г.В Сухарева // Материалы 8-го Междунар. Славяно-Балтийского науч. форума «Санкт-Петербург – Гастро 2006». – Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2006. – № 1 – 2. – С. 46.
44. Драпкина, О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // О.М.Драпкина / Справочник поликлинического врача. – 2008. – №3. – С. 71 – 74.
45. Драпкина, О.М. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени / О.М. Драпкина, Т.А. Деева, Н.П. Волкова, В.Т. Ивашкин // Терапевтический архив. – 2014. – №86(10). – С. 116 –123.
46. Драпкина, О.М. Статины в лечении заболеваний печени: возможно ли такое в XXI веке? / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева // Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов. – 2011. – Т.3. – С. 20 – 23.

47. Драпкина, О.М. Статины и риск развития сахарного диабета /Драпкина О.М., Костюкевич М.В. // Сахарный диабет. – 2012. – №2. – С. 77 – 82.
48. Драпкина, О.М. Урсодезоксихолевая кислота: терапевтическая ниша в практике интерниста // О.М. Драпкина, Е.Л.Буеверова / Терапевтический архив. – №4.– 2015. – С.84 – 89.
49. Драпкина, О.М. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREG 01903) / О.М. Драпкина, В.Т. Ивашкин // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24. – №4. – С. 32 – 38.
50. Зайцев, В. М. Прикладная медицинская статистика / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. – Санкт-Петербург : ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. – 432 с.
51. Запруднов, А. М. Желчнокаменная болезнь у детей – новая проблема современной гастроэнтерологии. / А. М. Запруднов, Л. А. Харитонова, Л. В. Богомаз // Российский гастроэнтерологический журнал. – 1998. – № 4: материалы XXXVI научной сессии ЦНИИ гастроэнтерологии, посвященной 75-летию академика РАМН, профессора А.С. Логинова, 8-9 февраля 1999 г., Москва. – С. 87.
52. Запруднов, А. М. Морфофункциональные особенности печени у детей с аномалиями желчного пузыря по данным динамической гепатобилисцинтиграфии / А. М. Запруднов, Л. В. Богомаз, Л. А. Харитонова // Гастробюллетень. – 2001. – № 2-3: материалы (тезисы докладов) 3-го Российского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро-2001». – С. 38.
53. Запруднов, А.М. Особенности клинических проявлений холелитиаза у детей / А.М. Запруднов, Л.А. Харитонова // Российский гастроэнтерологический журнал. – 1995. - № 2. – С. 29 – 32.

54. Звягинцева, Т.Д. Липотоксический стресс и провоспалительные цитокины как факторы развития неалкогольного стеатогепатита / Т.Д. Звягинцева, С.В. Глущенко // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2014. – №18(189). – С. 46 – 49.
55. Зорина, В. А. Лечебный эффект и влияние на функциональное состояние гепатобилиарной системы минеральной воды курорта «Варзи-Ятчи» у больных хроническим холециститом : автореф. ... дис. канд. мед. наук : 14.00.05, 14.00.51 / Зорина Вера Александровна. – Ижевск, 2000. – 19 с.
56. Иванченкова Р.А. Нейрогуморальная регуляция процессов желчеобразования и желчевыделения / Р.А.Иванченкова // Клини. Медицина. – 1986. - №4. – С. 24 – 31.
57. Иванченкова, Р.А. Липопропротеиды низкой плотности у больных желчнокаменной болезнью и холестерозом желчного пузыря/ Р.А. Иванченкова, Н.В. Перова, Н.Д. Кислый // Тер. архив. – 2005. – Т. 77, №2. – С. 10 – 14.
58. Ивашкин, В.Т. Липотоксичность и другие метаболические нарушения при ожирении/ В.Т.Ивашкин, М.В.Маевская // Рос журн гастроэнтерол, гепатол, колопроктол. – 2010. – Т. 20, № 1. – С. 4 – 13.
59. **Ивашкин, В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, Ю.О. Шульпекова // Метод. рекомендации. – М.: М-Вести, 2009. – 20с.**
60. Ивашкин, В.Т. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования Direg 2 // В.Т.Ивашкин, О.М.Драпкина, И.В.Маев и др. / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2015. – Т. XXV. – №6. – С. 31 – 41.

61. Ивашкин, В.Т. Ядерные рецепторы и патология печени // В.Т. Ивашкин / Рос. Журн. Гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2010. – Т. 4. – С. 7–15.
62. Ильченко Л.Ю. Повреждение клеточных мембран при алкогольном и неалкогольном стеатогепатите / Л.Ю. Ильченко, Е.В. Винницкая // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. – № 1. – С. 64 – 65.
63. Ильченко, А. А. Билиарный сладж как начальная стадия желчно-каменной болезни / А. А. Ильченко // Ремедиум приволжья: Всероссийская научно-практическая конференция «Особенности гастроэнтерологических заболеваний у детей и взрослых» 25-26 апреля 2006 г. – Нижний Новгород, 2006. – С. 114-116.
64. Ильченко, А. А. Заболевания желчного пузыря и желчных путей : рук. для врачей / А. А. Ильченко. – Москва : Анахарсис, 2006. – 448 с.
65. Ильченко, А. А. Состояние проблемы желчнокаменной болезни в Москве: распространенность, диагностика, лечение и профилактика / А. А. Ильченко // Тезисы докладов Первой Московской ассамблеи «Здоровье столицы» 15 – 16 декабря 2002 г. – Москва, 2002. – С. 23-24.
66. Ильченко, А.А. Ожирение как фактор неалкогольной жировой болезни желчного пузыря (холецистостеатоза, стеатохолецистита) / А.А. Ильченко, Г.М. Долгашева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – №8. – С. 80 – 93.
67. Индексы регуляторных систем вегетативной нервной системы у пациентов с желчнокаменной болезнью до и после холецистэктомии / Е. Ю. Плотникова [и др.] // Материалы VII съезда НОГР, посвященного 40-летию Всесоюзного НИИ гастроэнтерологии. – М.: Анахарсис, 2007. – С. 239-240.
68. Кабанова, И. Н. Клиническое значение радионуклидных исследований в диагностике хронических запоров : дис. ... д-ра мед. наук/ И. Н. Кабанова. – М., 1998. – 234 с.

69. Клебанова, Е.М. Роль метформина (глиформина) в лечении больных сахарным диабетом 2 типа // Е.М. Клебанова, Ж.И. Варийчук / РМЖ. – 2010. – Т.18. – №14. – С. 919 – 923.
70. Климов, А. Н. Липиды, липопротеины и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. – СПб. : Питер Пресс, 1995. – 304 с.
71. Климов, П. К. Пептиды и пищеварительная система: гормональная регуляция функции органов пищеварительной системы / П. К. Климов. – Ленинград : Наука, 1983. – 272 с.
72. Климов, П. К. Пептиды и пищеварительная система: гормональная регуляция функции органов пищеварительной системы / П. К. Климов. – Ленинград : Наука, 1983. – 272 с.
73. Козлов, А.В. Метаболизм энергетических субстратов // В.А. Козлов / В кн.: Ожирение/ под ред. Н.А. Беякова, В.И. Мазурова. – Спб.: Издательский дом СпбМапо, 2003. – С. 38 – 95.
74. Козлов, В.К. Введение в системную медицину: общие вопросы и методология, аспекты диагностики, профилактика и лечение. Руководство для врачей // В.К. Козлов, С.В. Ярилов / Под общей ред. В.К. Козлова, В.Г. Радченко // Спб.: Санкт-Петербургская государственная академия им. И.И. Мечникова, 2010. – 550с.
75. Колб, В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Москва : Медицина, 1982. – 365 с.
76. Колпаков, Н. А. Этиопатогенез, диагностика и хирургическое лечение желчнокаменной болезни у больных молодого возраста : дис. ...канд. мед. наук / Н. А. Колпаков. – М., 1993. – 22 с.
77. Комаров, Ф. И. Биохимические исследования в клинике / Ф. И. Комаров, Б. Ф. Коровкин, В. В. Меньшиков. – Элиста: АПП «Джангар», 1988. – 249 с.
78. Комова, А.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе / А.Т.Комова,

- М.В.Маевская, В.Т.Ивашкин // Рос журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2014. –Т. 24, №5. – С. 36 – 41.
79. Коркач, В. И. Влияние кортикотропина и глюкокортикоидов на обмен липидов (обзор литературы) / В. И. Коркач // Врачебное дело. – 1989. – № 4. – С. 33-37.
80. Корнеева, О.Н. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты и статинов для уменьшения сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени // О.Н.Корнеева, О.М. Драпкина / Российские медицинские вести. – 2011. – Т. 3. – С. 57 – 63.
81. Корнеева, О.Н. Комбинация урсодезоксихолевой кислоты и аторвастатина: вопросы межлекарственного взаимодействия в лечении пациентов с ожирением и сопутствующей патологией печени // О.Н.Корнеева, О.М. Драпкина / Российские медицинские вести. – 2012. – № 1 – С. 29 – 33.
82. Корочина, И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома / И.Э. Корочина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. XVIII, №1. – С. 26 – 37.
83. Кост, Е. А. Справочник по клиническим и лабораторным методам исследования / Е. А. Кост. – Москва : Медицина, 1975. – 385 с.
84. Котельникова, Л.П. О патогенезе желчнокаменной болезни / Л.П. Котельникова // Новые направления в гепатологии: Тез. станд. докл. Фальк симпозиум № 92, 21 – 22 июня 1996 г. – С. Петербург, 1996 – С. 196.
- 85.Кривошеев, А.Б. Клинические и метаболические особенности неалкогольной жировой болезни печени у мужчин и женщин / А.Б. Кривошеев, А.Д. Куимов, П.А. Богорянова, М.А. Кондратова, Л.Я. Куприянова, К.В. Попов, Т.А. Тугулева // Терапевтический архив. – 2017. – №2(89). – С. 45 –51.

86. Курбатова, И.В. Особенности некротически-воспалительного процесса при разных формах неалкогольной жировой болезни печени / И.В. Курбатова, О.П. Дуданова // Терапевтический архив. – 2017. – №2(89). – С. 52 – 58.
87. Лабори, А. Регуляция обменных процессов // А. Лабори / Москва : Мир, 1970. – С. 123 – 267.
88. Лазебник, Л. Б. Насколько реальна и эффективна первичная профилактика холецистолитиаза? / Л. Б. Лазебник, А. А. Ильченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 4. – С. 3-6.
89. Лазебник, Л.Б. Биопсия печени: показания, противопоказания, методика проведения/ Л.Б. Лазебник. – Метод. рекомендации департамента здравоохранения г. Москвы. – М.: Анахарсис. – 2004.
90. Лазебник, Л.Б. Возрастные изменения печени. Клинические и морфологические аспекты / Л.Б. Лазебник, Л.Ю. Ильченко // Клиническая геронтология. – 2007. – №1. – С. 3 – 8.
91. Лазебник, Л.Б. Желчнокаменная болезнь. Пути решения проблемы / Л.Б. Лазебник, А.А. Ильченко // Тер. архив. – 2005. – Т. 77, №2. – С. 5 – 10.
92. Лазебник, Л.Б. Клиническое значение пункционной биопсии печени / Л.Б. Лазебник, Л.Ю. Ильченко, С.Г. Хомерики // Гепатология. – 2003. – №6. – С.42 – 48.
93. Лазебник, Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская // М.: Анахарсис, 2009. – 184 с.
94. Лемешко, З. А. Частота желчнокаменной болезни у лиц, занятых умственным и творческим трудом / З. А. Лемешко, Т. П. Турок, Н. В. Аванесова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 5 . – С. 378.

95. Лещинский, Л. А. Оценка функционального состояния печени с помощью бенгал-роз J₁₃₁ / Л. А. Лещинский, В. В. Трусов // Казанский медицинский журнал. – 1975. – № 3. – С. 13-16.
96. Лишманов, Ю.Б. Радионуклидная диагностика для врачей // Под ред. Ю. Б. Лишманова, В. И. Чернова / Томск, 2004. – 394с.
97. Логинов А.С. Клеточные мембраны и их повреждение при заболеваниях печени/ А.С. Логинов, В.И. Решетняк // Российский гастроэнтерологический журнал. – 1999. - № 2. – С. 5 – 12.
98. Логинов, А.С. Новое в диагностике и лечении желчнокаменной болезни / А.С. Логинов // Тер. архив. – 2001. – № 2. – С. 5 – 6.
99. Логинов, А.С. Современный подход в проблеме терапии желчнокаменной болезни / А.С. Логинов, А.А. Ильченко, Л.О. Шibaева // Российский гастроэнтерологический журнал. – 1997. - № 4. – С. 29 – 34.
100. Маев, И. В. Дисфункция билиарного тракта: от патогенеза к выбору оптимальной терапии / И. В. Маев, Е. С. Вьюнова, О. Б. Левченко // Русский медицинский журнал. Болезни органов пищеварения. – 2011. – № 28. – С.1736-1740.
101. Маевская, М.В. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени / М.В. Маевская, М.А. Морозова, В.Т. Ивашкин // Рос. Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т.21, №1. – С. 4 – 10.
102. Макаров, И.О. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у беременных с ожирением / И.О. Макаров, Е.И. Боровкова, Р.Д. Казаков //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – №4. – С.18 – 21.
103. Максимов, В. А. Дуоденальное исследование / В. А. Максимов, А. Л. Чернышев, К. М. Тарасов. – Москва : ЗАО «Медицинская газета», 1998. – 192 с.

104. Маммаев, С.Н. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите / С.Н. Маммаев, Н.В. Багомедова, П.О. Богомолов и др. // Рос журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – Т.17. – №4. – С. 30 – 35.
105. Мансуров, Х.Х. Инсулинорезистентность у больных метаболическим синдромом и желчнокаменной болезнью / Х.Х. Мансуров, Г.К. Мироджов, Ф.Х. Мансурова // Клин. мед. – 2005. – Т.83, №7. – С.48 – 51.
106. Мараховский, Ю.Х. Гастроэнтерологические аспекты обмена холестерина: гепатоцитарные и каналикулярные компартменты обмена холестерина и их клиникопатофизиологическое значение / Ю.Х. Мараховский, К.Ю. Мараховский // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т.16, №6. – С. 41 – 45.
107. Масюк, А.И. Гормональная регуляция желчеотделения: феноменология, возможные молекулярные механизмы / А.И. Масюк // «Успехи современной биологии». – 1991. – т. 111. – Вып. 1. – С. 48 – 57.
108. Мельниченко, Г.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа / Г.А. Мельниченко, А.Ю. Елисеева, М.В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – №2. – С. 45 – 52.
109. Миннуллина, З.Ш. Содержание желчных кислот в крови при неалкогольной жировой болезни печени // З.Ш.Миннуллина, С.В.Кияшко, Р.Г.Сайфутдинов, Сайфутдинова Т.В. / Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – №9. – С. 24 – 28.

110. Минушкин, О.Н. Урсодезоксихолевая кислота (урсосан) в практике терапевта и гастроэнтеролога // О.Н. Минушкин. – Методическое пособие. – Москва, 2012. – 21с.
111. Миронов, С. П. Радионуклидная холецистография / С. П. Миронов, Ю. Н. Касаткин. – Москва : Медицина, 1984. – 12 с.
112. Митьков, В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностики / В.В. Митьков. – Москва : Видар, 1996. — Т. 1 – 2. – 335с.
113. Митьков, В.В. Ультразвуковая эластография сдвиговой волны / В.В. Митьков, М.Д. Митькова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – №2. – С. 94 –108.
114. Морозов, И.А. Метаболические аспекты морфогенеза липидных включений в печени (приглашение к дискуссии) / И.А. Морозов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – №1. – С. 60 – 64.
115. Мосин, В.И. Эндокринный профиль заболеваний органов пищеварения / В.И. Мосин, О.С. Радбиль. – М., 1976.
116. Мосин, В. И. Резистентность гастродуоденальной слизистой: роль ульцерогенеза / В. И. Мосин. – Ставрополь, 1989. – 127 с.
117. Насонова, С. В. Опыт применения Одестона в лечении хронических заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей / С. В. Насонова, Л. И. Цветкова // Российский Журнал гастроэнтерологии, гепатологии колопроктологии. – 2000. – № 3. – С. 64.
118. Недосугова, В.Л. Метаболический синдром в практике врача-эндокринолога / В.Л. Недосугова // Врач. – 1999. – №1. – С. 31 – 32.
119. Новикова, В.П. Жировой гепатоз в структуре метаболического синдрома у детей / В.П. Новикова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2010. – №3 – 4. – С. 33 – 41.

120. Новикова, В.П. Состояние гепатобилиарной системы у детей с ожирением и хроническим гастродуоденитом / В.П. Новикова, Е.А. Усыченко, В.А. Гурьева // Материалы IV региональной научно-практической конференции «Воронцовские чтения», 24 – 25 марта 2011г. – СПб. – 2011. – С. 59 – 60.
121. Новоселя, Н.В. Уровни лептина и пищевого статуса при гастропанкреатодуоденальной патологии / Н.В. Новоселя, О.В. Кокуева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – №7. –
122. Огнева, Т. В. Методика ЭВМ-гастросцинтиграфии в оценке моторно-эвакуаторной функции желудка : дис. ... канд. мед. наук / Т. В. Огнева. – М., 1978. – 159 с.
123. Определение содержания желчных кислот и холестерина в желчи/ В. П. Мирошниченко [и др.] // Лабораторное дело. – 1978. – № 3. – С. 149 – 153.
124. Особенности использования минеральных вод с повышенным содержанием бора при реабилитации больных с гепатобилиарной патологией / В. И. Шманько [и др.] // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. –1991. – № 3. – С. 38-40.
125. Павлов, С.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней / С.Г. Павлов, Д.В. Глушенков, М.А. Буличенко // РМЖ. – 2010. – №28. – С. 1742 – 1749.
126. Павлов, Ч.С. Биопсия и морфологическое исследование в диагностике хронических заболеваний печени различной этиологии / Ч.С.Павлов, В.Б.Золотаревский, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 19. – №1. – С. 90 – 94.
127. Павлов, Ч.С. Биопсия печени: методология и практика сегодня / Ч.С.Павлов, Д.В.Глушенков, В.Т. Ивашкин // Российский журнал

- гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – №4. – С. 65 – 78.
128. Павлов, Ч.С. Современные возможности эластометрии, Фибро и АктиТеста в диагностике фиброза печени / Ч.С.Павлов, Д.В.Глушенков, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18. – №4. – С. 43 – 52.
129. Пальцев, А.И. Метаболический синдром / А.И. Пальцев, А.А.Ерёмина // Вестник информации заслуженных врачей РФ. – 2007. – №2. – С. 8 – 11.
130. Подымова, С.Д. Болезни печени / С.Д. Подымова. – Москва : Медицина, 2005. – 767с.
131. Подымова, С.Д. Современный взгляд на патогенез и проблему лечения неалкогольной жировой болезни печени/ Подымова С.Д.// Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – №5. – С. 74 – 82.
132. Подымова, С.Д. Эволюция представлений о неалкогольной жировой болезни печени / С.Д.Подымова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – №9. – С. 4 – 12.
133. Показатели секреции холецистокинина и вегетативной регуляции сердечного ритма у больных с различной моторно-эвакуаторной функцией желчного пузыря / Л. М. Немцов [и др.] // Вестник ВГМУ. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 17 – 25.
134. Показатели секреции холецистокинина, вегетативной регуляции сердечного ритма и уровень тревожности у больных с моторной дисфункцией желчного пузыря / Н. Е. Федоров [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 1. – С. 53-56.

135. Полунина, Т.Е. Жировая инфильтрация печени / Т.Е. Полунина // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2014. – №3. – С. 32 – 40.
136. Полушина, Н. Д. Адаптационные реакции в гормональных системах при внутреннем применении минеральных вод / Н. Д. Полушина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1991. – № 6. – С. 26.
137. Полушина, Н. Д. Экспериментально-клинические параллели гормономодулирующего действия питьевых минеральных вод / Н. Д. Полушина, В. К. Фролков // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1996. – № 6. – С. 28-31.
138. Полушина, Н.Д. Влияние питьевых минеральных вод на гормональный и психологический статусы (экспериментально-клиническое исследование) / Н. Д. Полушина, Л. М. Бабина, Л. Н. Шведунова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1994. – № 2. – С. 4-6.
139. Поляруш, Н.А. Постпрандиальная липемия и инсулинемия у женщин с ожирением и желчнокаменной болезнью // Пробл. эндокринол. – 2006. – Т.52, №6. – С. 26 – 30.
140. Приваротский, В. Ф. Некоторые вопросы желчнокаменной болезни у детей / В. Ф. Приваротский, И. В. Румянцева, М. А. Красновская // Материалы 1-й Российской гастроэнтерологической недели 27 ноября-2 декабря. – СПб., 1995. – С. 59-62.
141. Рафес, Ю. И. Холецистокинин-панкреозиминная недостаточность/ Ю. И. Рафес // Врачебное дело. – 1973. – № 8. – С. 26-31.
142. Ремезова, О.В. Современные данные о патогенезе атеросклероза, его профилактике и лечении. Сообщение 1. Роль липопротеидов и их модификаций в атерогенезе / О.В. Ремезова // Эфферентная терапия. – 1998. – Т.4, №3. – С. 3 – 8.

143. Решетников, О.В. Значение различных методов оценки распространенности желчно-каменной болезни в популяции: патологоанатомическая и прижизненная ультразвуковая диагностика / О.В. Решетников, А.Н. Рябиков, С.Г. Шахматов // Тер. архив. – 2004. – Т. 76, №1. – С. 45 – 48.
144. Ройтберг, Г.Е. Неинвазивные методы в диагностике стеатоза и фиброза при неалкогольной жировой болезни печени / Г.Е. Ройтберг, Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская и др. // Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология. – 2013. – №7. – С. 3 – 9.
145. Савельев, В.С. Липидный дистресс-синдром в хирургии / В.С. Савельев, В.А. Петухов, Е.Г. Яблоков // Бюлл. эксперим. биологии. – 1999. – Т. 127, №6. – С. 604 – 611.
146. Савельев, В.С. Материалы 8-й открытой сессии РАМН / В.С. Савельев. – М., 1999. – С. 55 – 56.
147. Сайфудинов, А. К. Исследование содержания желчных кислот в желчи и сыворотке крови методом газожидкостной хроматографии : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.00.04 / Сайфудинов Ахлиддин Киёмович. – Душанбе, 2004. – 22 с.
148. Сас, Е.И. Характеристика пациентов, получающих лечение эссенциальными фосфолипидами в условиях реальной клинической практики/ Е.И. Сас, Д.В. Блинов, У.В. Зимовина// Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2015. – №1. – С. 9 –17.
149. Связь между базальным уровнем кортизола и СТГ и типом течения хронического вирусного гепатита. Стресс и иммунитет / В.В. Карташов, В.В. Волошин, М.В. Терновой, Э.Н. Нестеренко, Ф.Я. Гройсберг // Тезисы доклада Всесоюзной конференции «Стресс и иммунитет (психонейроиммунология)». – Ростов-на-Дону. – 1989. – С. 71 – 72.
150. Селезнева, Э.Я. Клинические особенности течения желчнокаменной болезни, сочетающейся с язвенной болезнью

- двенадцатиперстной кишки и патогенетические особенности их развития / Э.Я. Селезнева, А.А. Ильченко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 4. – С. 31-36.
151. Сивкова, А.А. Патогенетическое значение цитокинов в формировании и прогрессировании неалкогольной жировой болезни печени / А.А. Сивкова, Н.В. Ларева, Е.В. Лузина, // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – №(4). – С. 56 – 58.
152. Старкова Н.Т. Руководство по клинической эндокринологии / Н.Т. Старкова. – М., 1996.
153. Старостина, Е.Г. К вопросу о сердечно-сосудистой эффективности и безопасности метформина / Е.Г. Старостина // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2015. – №3. – С. 38 – 46.
154. Статистическая оценка достоверности результатов научных исследований: учебное пособие / Л.Ф. Молчанова, Е.А. Кудрина, М.М. Муравьева, М.В. Жарина // Ижевск, 2004. – 96 с.
155. Стилиди, Е.И. Роль фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6 в патогенезе неалкогольного стеатогепатита / Е.И. Стилиди // Крымский терапевтический журнал. – 2012. – №1. – С. 91 – 98.
156. Сухова Т.А. Влияние гидрокортизона на метаболизм липидов в плазматических мембранах гепатоцитов / Т.А. Сухова, Т.В. Ухина // Биол. exper. Биол. и мед. – 1986. – 102, №10. - С. 436 – 437.
157. Тиреоидные гормоны при хронических заболеваниях печени / Е.В. Ткаченко [и др.] // Материалы 4-го Российского научного форума с международным участием «Санкт–Петербург – Гастро – 2002». – Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2002. – №2-3. – С.130.
158. Тиреоидный статус при хронических заболеваниях печени/ С.Д. Подымова [и др.] // Материалы Третьей Российской гастроэнтерологической Недели 15 – 21 ноября 1997 г., М. – Российский

- журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Приложение № 4. – 1997. – С. 156.
159. Трухан, Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача «первого контакта» / Д.И.Трухан // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2012. – №1. – С. 3 – 9.
160. Тучина, Л.М. Эпидемиология заболеваний печени и желчных путей населения г. Москвы / Л.М. Тучина, Л.Г. Жук, Г.Г. Порошенко // Рос. гастроэнтерологический журнал. – 2001. – № 1. – С. 5 – 9.
161. Уголев, А. М. Гормоны пищеварительной системы: Физиология, патология, теория функциональных блоков / А. М. Уголев, О. С. Радбиль. – Москва : Наука, 1995. – 283 с.
162. Филиппович, Ю.Б. Основы биохимии: учебник для хим. и биол. спец. пед. ун-тов и ин-тов / Ю.Б. Филиппович. – 4-е изд., перераб. и дополн. – Москва : Агар, 1999. – 512с.
163. Холелитиаз при неалкогольной жировой болезни печени / М.Н. Хужамурадов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – №5. – 2015. – Материалы Двадцать первой Объединенной Российской гастроэнтерологической недели. – С. 90.
164. Хомерики, С.Г. Клиническое значение прижизненного морфологического исследования печени / С.Г. Хомерики, Г.Н. Якимчук, Е.В. Голованова // Тер. архив. – 2011. – №4. – С. 30 – 36.
165. Хорошина, Л.П. Жировое перерождение печени и ишемическая болезнь сердца. Гериатрические аспекты: монография / под ред. Л.П. Хорошиной. – М.: ООО «Концепт Дизайн», 2014. – 346с.
166. Хохлачева, Н. А. Клинико-патогенетическое обоснование консервативной терапии больных ранней стадией желчнокаменной болезни : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.04 / Хохлачева Наталья Александровна. – Москва, 2012. – 44 с.

167. Царегородцев, Г. И. Социально-медицинская профилактика/ Г. И. Царегородцев, И. А. Гундарев // Вестник АМН СССР. – 1990. – № 4. – С. 31-34.
168. Циммерман, Я. С. Хронический холецистит и хронический панкреатит (Очерки клинической гастроэнтерологии). Выпуск второй / Я.С. Циммерман. – Пермь : ПГМА, 2001. – 252 с.
169. Цуканов, В.В. Клинико-биохимическая характеристика заболеваний желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом / В.В. Цуканов, Е.В. Селиверстова, С.А. Догадин // Клин. мед. – 2005. – Т. 83, №4. – С. 40 – 42.
170. Шварц, В. Я. Некоторые аспекты изучения лечебного действия минеральных вод при заболеваниях органов пищеварения / В. Я. Шварц, В. К. Фролков // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1990. – № 1. – С. 20-24.
171. Шульпекова, Ю.О. Патогенетическое значение липидов при неалкогольной жировой болезни печени / О.Ю. Шульпекова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012. – №1. – С. 45 – 56.
172. Эндокринология и метаболизм: пер. с англ. / под ред. Ф. Фелинга [и др.]. – М.: Медицина, 1985. – 520 с.
173. Эффективность эластографии печени в определении стадии фиброза печени у больных с неалкогольной жировой болезнью печени / Н.В. Топильская [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – №6. – С. 26 – 31.
174. Юдаев, Н.А. Биохимия гормонов и гормональной регуляции / Н. А. Юдаев, С. А. Афиногенова. – Москва : Наука, 1976. – 123 с.
175. Яковлева, А.В. Эконометрика. Конспект лекций/ А.В. Яковлева/ Эксмо, 2008. – 224с.
176. Яременко, Д. М. Влияние битумов и органических кислот воды «Нафтуса» на секрецию гастрина у крыс (экспериментальное

- исследование) / Д. М. Яременко, И. А. Бутусова, А. П. Ясевич // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 1990. – № 6. – С. 57-58.
177. A proposal for current and future therapeutic strategies for NASH/ V. Ratziu et al. // EASL Special Conference «NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease», Bologna, Italy. – 2009. – Program and Abstracts. – P. 29.
178. Aijaz Ahmed, M.D. High prevalence of hepatic fibrosis in the setting of coexisting diabetes and hepatic steatosis: A case for selective screening in the general population? / M.D. Aijaz Ahmed, B. Ryan, M.D. Perumpail, A. Stephen, M.D. Harrison // *Hepatology*. – 2016. – № 63 (1). – P. 20 – 22. doi:10.1002/hep.28277.
179. Allard, J.P. Nutritional assessment and hepatic fatty acid composition in nonalcoholic fatty liver (NAFLD): a cross-sectional study / J.P.Allard, E.Aghdassi, S. Mohhamed et al. // *J. Hepatol.* – 2008. – 48 (2). – P. 300 – 307.
180. Argo, C.K. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis / C.K. Argo, P.G. Northup, A.M. Al-Osaimi, S.H.Caldwell // *J Hepatol.* – 2009. – №51. – P. 371.
181. Asryants R.A. An examination of the role arginine residues in the functioning of D-glycerol-dehydro-3 phosphate dehydrogenase / R.A. Asryants, E.V. Kuzminskaya, V.I. Tishkov et al. // *Biochim. et biophys. Acta. Biomembranes.* – 1989. – V. 997. – №3. – P. 159 – 166.
182. Athyros, V.G. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study // V.G.Athyros, D.P.Mikhailidis, T.P. Didangelos et al. / *Curr Med Res Opin.* – 2006. – V. 22. – P. 873 – 883.
183. Athyros, V.G. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation

- (GREACE) Study: a post-hoc analysis / V.G. Athyros, K. Tziomalos, T.D. Gossios et al. // *Lancet*. – 2010. – №376. – P. 1916.
184. Baron, A. Dissociation between metformin plasma exposure and its glucose-lowering effect: a novel gut-mediated mechanism of action / A. Baron, R. DeFronzo, J. Buse et al. // Abstracts of the EASD meeting, Stockholm, 2015. Abstract 145.
185. Barr, R.G. Shear Wave ultrasound elastography of the prostate: initial results / R.G. Barr, R. Memo, C.R. Schaub // *Ultrasound Q*. – 2012. – V.28. – №1. – P. 13 – 20.
186. Bertuccio, P. Coronary heart disease and cerebrovascular disease mortality in young adults: recent trends in Europe / P. Bertuccio, F. Levi, Luccini F. et al. // *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil*. – 2011. – V. 18(4). – P. 627 – 634.
187. Bjornsson, E. Non alcoholic fatty liver disease / Einar Bjornsson, Paul Angulo // *Scand journal of Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 42. – P. 1023 – 1030.
188. Blachier, M. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data / M. Blachier, H. Leleu, M. Peck-Radozavljevic, D.C. Valva, F. Roudot Thoraval / *J. Hepatol*. – 2013. – № 58. – P. 593 – 608.
189. Brauersreuther, V. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease / V. Brauersreuther, G.L. Viviani Mach F, F. Montecucco // *World Journal of Gastroenterology*. – 2012. – №18(8). – C. 727 – 735.
190. Brunt, E.M. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meaning / E.M. Brunt, D.E. Kleiner, L. Wilson, P. Belt, Neuschwander-Tetri // *Hepatology*. – 2011. – №53(3). – P. 810 – 820.
191. Bugianesi, E. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease / E.

- Bugianesi, E.Gentilcore, R.Manini / *Am.J.Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100, №5. – P. 1082 – 1090.
192. Burt, A.D. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis / A.D. Burt, A. Mutton, C.P. Day // *Semin. Diagh. Pathol.* – 1998. – №4. – P. 246 – 258.
193. Byrne, C.D. NAFLD: A multisystem disease / C.D. Byrne, G. Targher // *J. of Hepatology.* – 2015. – №62. – P. 47 – 64.
194. Cabezas Gelabert, R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial / R.Cabezas Gelabert // *Rev Clin Esp.* – 2004. – V.204 (12). – P. 632 – 635.
195. Calvo, J. J. Neurohormonal control of the exocrine pancreatic secretion: Role of intraduodenal stimulants / J. J. Calvo // *J. Phisiol. Proc.* – 1996. – № 493. – P. 96 – 97.
196. Carcinomas of the pancreas, gallbladder, extrahepatic bile ducts, and ampulla of vater share a field for carcinogenesis: a population-based study / D. E. Henson [et al.] // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2009. – Vol. 133 (1). – P. 67 – 71.
197. Castera L. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C / L.Castera, J.Vergnoil, J.Foucher et al. // *Gastroenterology.* – 2005. – No.28. – P. 343 – 350.
198. Chang, Y. Insulin resistance is associated with gallstones even in non-obese, non-diabetic Korean man / Y. Chang, E. Sung, S. Ryu et al. // *J. Korean Med. Sci.* – 2008. – Vol. 23, №4. – P. 644 – 650.
199. Chenodeoxycholate in females with irritable bowel syndrome-constipation: a pharmacodynamic and pharmacogenetic analysis. / A. S. Rao [et al.] // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 139. – P. 1549-1558.
200. Cholecystokinin prevents parenteral nutrition induced biliary sludge humans // J. V. Sitzmann [et al.] // *Surg. Gynec. Obstet.* – 1990. – Vol. 170 –

P. 25-31.

201. Claudel, T. The Farnesoid X receptor: a molecular link between bile acid and lipid and glucose metabolism // T.Claudel, B.Staels, F.Kuipers / *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2005. – V. 25 (10). – P. 2020 – 2030.
202. Coco B. Monitoring liver elasticity: a new tool to measure liver fibrosis during therapy / B.Coco, F.Oliveri, P.Colombatto et al. // *Hepatology.* – 2005. – T.42, suppl.1. – A. 606.
203. Comparison of artificial networks with logistic regression in prediction of gallbladder among obese patient / P. L. Liew [et al.] // *Digestive and Liver Disease.* – 2007. – Vol. 23. – P. 356-362.
204. Copaci, I. The role of cytokines in non-alcoholic steatohepatitis. A review / I. Copaci, L.Micu, M. Voiculescu // *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases.* – 2006. – №15(4). – P. 363 – 373.
205. Copaci, I. Can disease progression in non-alcoholic steatohepatitis be stopped? / I. Copaci, E. Mindrut, Micu L. et al. // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol.50. – Suppl.1. – P. S538.
206. Cusi, K. The role of adipose tissue and lipotoxicity in the pathogenesis of Type 2 diabetes / K. Cusi // *Curr. Diab. Rep.* – 2010. – №10 (4). – P. 306 – 315.
207. De Alwis, N.M. Nonalcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears / N.M. De Alwis, C.P. Day // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48 (suppl. 1). – P. 104 – 112.
208. Deaver, J.B. Sequelae of biliary tract infection / J.B. Deaver // *JAMA.* – 1930. – Vol. 95. – P. 1644 – 1647.
209. Decreased postprandial gallbladder emptying in patients with black pigment stones / T. Sugo [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – (18). – P. 2825-2831.
210. Delith, E. A. Gallbladder wall thickness ultrasonic accuracy and relationship to disease / E. A. Delith, J. M. Engel // *A. J. R.* – 1980. – Vol. 134. – P. 907 – 909.

211. Demers, L. M. Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease / L. M. Demers, C. A. Spencer // *Thyroid*. – 2003. – Vol. 13. – P. 57 – 67.
212. Ding, X. Correlation between gene expression of CCK-A receptor and emptying dysfunction of the gallbladder in patients with gallstones and diabetes mellitus/ X. Ding, C.Y. Lu, Y. Mei et al. // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* – 2005. – Vol. 4, №2. – P. 295 – 298.
213. Dixon, J. Surgical Treatment for Obesity and Its impact on NASH/ John Dixon// *Clinics in Liver Disease*. – Feb. 2007. – P. 11.
214. Doycheva, I. Non-invasive screening of diabetics in primary care for NAFLD and advanced fibrosis by MRI and MRE / I. Doicheva, J. Cui, P. Nguyen, E.A. Costa, J. Hoocer, H. Hoffich, R. Bettencourt, S. Brouha, C.B. Sirlin, R. Loomba / *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2016. – № 43(1). – P. 83 – 95.
215. Drapkina, O.M. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the Russian Federation: the open, multicenter, prospective study, DIREG I // *Am. J. Clin. Med. Res.* – 2015. – №3(2). – P. 31 – 36.
216. Drapkina, O.M. Liver disease structure explored in Russian Federation: national-wide DIREG-L-01903 study for non-alcoholic fatty liver disease screening / O.M. Drapkina, V.T. Ivashkin // *J. Hepatol.* – 2011. – №54. – P. 332.
217. Duvnjak, M. Patogenesis and management issues for non-alcoholik fatty liver disease/ M. Duvnjak, I. Lerotic, N. Barsic // *World J.Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13. – №34. – P. 4539 – 4550.
218. EASL-EASD-EASO. Clinical Practice Guidelinesfor management of non-alcoholic fatty liver disease / *J. of Hepatology*. – 2016. – №64. – P. 1388 – 1402.
219. Effects of chenodeoxycholate and a bile acid sequestrant, colesevelam, on intestinal transit and bowel function / S. T. Odunsi-Shiyanbade [et al.] //

- Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 8. – P. 159-165.
220. Ekstedt, M. Fibrosis Stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD After Up to 33 Years of Follow-Up / M. Ekstedt, H. Hagstrom, P. Nasr, M. Fredrikson, S. Kechagias, R. Hultcrantz // *Hepatology*. – 2015. – №61 (5). – P. 1547 – 1554.
221. Ekstedt, M. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study // M. Ekstedt, L.E. Franzen, U.L. Mathiesen, M. Holmqvist, G. Bodemar, S. Kechagias / *J. Hepatol.* – 2007. – V.47 (1). – P.135 – 141.
222. Elkins, R.P. Simple gene method for the assay of free hormones and drugs: its applications to the measurement of serum free thyroxine levels and the bearing of assay results on the "free thyroxine" concepts / R.P. Elkins, S. Filetti, A.W. Kurtz, K.A. Dwyer // *J. Endocrinol.* – 1980. – V. 85. – P. 29—30.
223. Elliot, R. B. Malabsorption: treatment with modern pancreatic enzyme supplements / R. B. Elliot // *The adult cystic fibrosis patient: problems and therapeutic progress.* – Copenhagen, 1991. – P. 61 – 67.
224. Ertle, J. Nonalcoholic fatty liver disease progress to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis / J. Ertle, A. Dechene, J.P. Sova, V. Penndorf, K. Herzer, G. Kaiser et al. // *Int. J. Cancer.* – 2011. – №128. – P. 2436 – 2443.
225. Fan, J.G. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver diseases in China / J.G. Fan, G.C. Farrell // *J. Hepatol.* – 2009. – №50. – P. 204 – 210.
226. Fan, J.G. Guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: update 2010 / J.G. Fan, J.D. Jia, Y.M. Li, B. Y. Wang, L.G. Lu, J.P. Shi et al. // *J. Dig. Dis.* – 2011. – №12. – P. 38 – 44.
227. Feldt-Rasmussen, U. Serum thyroglobulin (Tg) in presence of thyroglobulin autoantibodies (TgAb). Clinical and methodological relevance of the interaction between Tg and TgAb in vitro and in vivo / U. Feldt-

- Rasmussen, A. Rasmussen // *J. Endocrinol. Invest.* – 1985. – Vol. 8. – P. 571-576.
228. Fernandes, C.L. Níveis hormonales sericos (cortisol of hormonas tiroideas) desfues de la hepatochomia parcial on la rata/ C.L. Fernandes, R.M. Munos, G.M. Abad // *An. Fav. vet. leon.* – 1981. – V. 27. – P. 143 – 152.
229. Fracanzani, A.L. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferaselevels: a role for isulin resistance and diabetes / A.L. Fracanzani, L. Valenti, E. Bugianesi et al. // *Hepatology.* – 2008. – № 48. – P. 792 – 798.
230. Fraquelli, M. Reproducibility of transient elastography (TE) in assessing hepatic fibrosis / M.Fraquelli, C.Rigamonti, D.Conte // *Hepatology.* – 2006. – No.44, suppl.1. – A. 687.
231. Frequent occurrence of abnormal E-cadherin/beta-catenin protein expression in advanced gallbladder cancers and its association with decreased apoptosis / K. Hirata [et al.] // *Oncology.* – 2006. – Vol. 71 (1-2). – P. 102-110.
232. Fukuzama, Y. Efficacy of non-invasive hepatic fibrosis quantificated evaluation by liver elasticity measurement in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) – comparison of ultrasonic transient elastography and histopathological diagnois / Y.Fukuzama, S.Kizawa, T.Ohashi // *Hepatology.* – 2006. – No.44, suppl.1. – A. 1235.
233. Gaedy-Godillot, M. / M.Gaedy-Godillot, M. Dalle, D. Bauchent, D.Purand, P. Delostv // *Steroids* – 1989. – V. 53. – № 1 – 2. – P. 49 – 57.
234. Gardner, D. F. Serum thyroglobulin in normal subjects and patients with hyperthyroidism due to Graves' disease: effects of T3, iodide, 131I and antithyroid drugs / D. F. Gardner, J. Rothman, R. Utiger // *Clin. Endocrinol.* – 1979. – Vol. 11. – P. 585 – 594.
235. Genetic changes of p53, K-ras, and microsatellite instability in gallbladder carcinoma in high-incidence areas of Japan and Hungary // M. Nagahashi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14 (1). – P. 70-75.

236. Giacosa, A. Secretion gastrigue acide, gastrinemie et masse parietale dans les gastrites chroniques/ A. Giacosa, V. Turello, A. Icardi // Gastroenterol. Clin. Biol. – 1978. – V. 2. – № 2. – P. 133 – 138.
237. Granberry, M.C. / M.C. Granberry, V.A. Fonseca // South. Med. J. – 1999. – Vol. 92. – N 1. – P. 2–15.
238. Grigorieva, I.N. Disorders of carbohydrate metabolism as risk factor for gallstone disease in women / I.N. Grigorieva, G.R. Kazeka, S.G. Shakhmatov // Gut. – 2000. – Vol. 47, Suppl. V. – P. 430.
239. Guicciardi, M.E. Apoptosis as a mechanism for liver disease progression / M.E. Guicciardi, G.J.Gores // Seminars in Liver Disease. – 2010. – №30(4). – P. 402 – 410.
240. Gundermann, K.J. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases / K.J.Gundermann, A. Kuenker, E. Kunts, M. Drozdik // Pharmacol. Rep. – 2011. – №63. – P. 643 – 659.
241. Hahm, J.S. Gallbladder motility in diabetes mellitus using real time ultrasonography / J.S. Hahm, J.Y. Park, K.G. Park et al. // Am. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol.91, №11. – P. 2391 – 2394.
242. Hanks, J.W. Somatostatin Suppression of Canine Fating Bile Secretion / J.W. Hanks, W.J. Kortz, D.K. Andersen, R.S. Jones // Gastroenterology. – 1983. – V. 84. – № 1. – P. 130 – 137.
243. Hashimoto, E. Prevalence, gender, etnic, prognosis of NASH / E. Hashimoto, K. Tokushigie // J. Gastroenterol. – 2011. – №46 (1). – P. 63 – 69.
244. Haukeland, J.W. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease – a randomized controlled trial // J.W.Haukeland, Z.Konopski, H.B.Eggesbo et al. / Scand. J. Gastoenterol. – 2009. – Vol. 44. – №7. – P. 853 – 860.
245. Hernaez, R. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis / R. Hernaez, M. Lazo, S. Bonekamp et al.// Hepatology. – 2011. – №54. – P. 1082.

246. Hocevar, M. Role of serum thyroglobulin in the pre-operative evaluation of follicular thyroid tumors / M. Hocevar, M. Auersperg // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 1998. – Vol. 24. – P. 553-557.
247. Human thyroglobulin reference material (CRM 457) 2nd part: Physicochemical characterization and certification / U. Feldt-Rasmussen [et al.] // *Ann. Biol. Clin.* – 1996. – Vol. 54. – P. 343-348.
248. Icura, Y. Transitions of histopathologic criteria for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease during the last three decades // *Wld. J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 12. – №6. – P. 894 – 900.
249. Ikard, R.W. Gallstones, cholecystitis and diabetes / R.W. Ikard // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1990. – Vol. 171, №6. – P. 528 – 532.
250. In vitro studied of the mechanism of gastrin release: comparison of the results between isolated G-cell and organ culture preparations // *Cellular Basis of Chemical Mesengers in Digestive System* / Lichtenberger I. M. [et al.] – New York : Acad, 1991. – P. 329-337.
251. Inhibitory effects of genistein and resveratrol on guinea pig gallbladder contractility in vitro / L. D. Wang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14 (31). – P. 4955-4960.
252. Jonkers, I.J. Gall bladder dysmotility: a risk factor for gall stone formation in hypertriglyceridemia and reversal on triglyceride lowering therapy by bezafibrate and fish oil / I.J. Jonkers, A.H. Smelt, M. Ledeboer et al. // *Gut.* – 2003. – Vol. 52, №1. – P. 109 – 115.
253. Joseph, A.E. Ultrasound in the detection of chronic liver disease (The “bright” liver)/ A.E. Joseph, K.C. Dewbury, P.G. Mc.Guire // *Brit. J. Radiol.* – 1979; 52 (N 615): 184 – 188.
254. Karpen, S.J. Nuclear receptors, inflammation and liver disease: insights for cholestatic and fatty liver diseases / S.J.Karpen, M.Arrese // *Clin Pharmacol Ther.* – 2010. – Vol. 87, №4. – P. 473 – 478.
255. Kleiner, D.E. Desing and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease / D.E. Kleiner, E.M. Brunt, M. Van Natta,

- C. Behling, M.J. Contons, O.W. Cummings // *Hepatology*. – 2005. – №41. – P. 1313 – 1321.
256. Koplay, M. Importance of imaging and recent developments in diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease / M. Koplay, M. Sivri, H. Erdogan, A. Nayman // *World J Hepatol*. – 2015. №7(5). – P. 769 – 776.
257. Korrenaga, M. Insulin sensitizer anti-diabetic drugs, metformin and pioglitazone that can improve insulin resistance / M.Korrenaga, K.Kawaguchi, K.Korrenaga et al. // *Nippon Rinsho*. – 2006. – vol.64. – № 6. – P. 1157 – 1164.
258. Kunts, E. «Essential» Phospholipids in hepatology / E. Kunts et al. // *Терапевтический архив*. – 1994. – 66(2): 66 – 72.
259. La Bresque, D.K. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis / D.K. La Bresque, Z. Abbaz, F. Anania, P. Faenchi et al. // *J. Clin. Gastroenterol*. – 2014. – №48(6). – P. 467 – 473.
260. Lavine, J.E. Effect of vitamin E or metformin for treatment of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescents – the TONIC randomized controlled trial / J.E. Lavine // *JAMA*. – 2011. – Vol.305. – №16. – P.1659 – 1668.
261. Lazo, M. Non-alcoholic fatty liver disease and mortality among US adults: prospective cohort study / Lazo, M, Hernaez R, Bonekamp S et al. // *BMJ*. – 2011 – №343. – P. 6891.
262. Lazo, M. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 – 1984/ M. Lazo, R. Hernaez, M.S. Eberhardt, S. Bonecamp, A. Kamel, E. Guallar, A. Koteish, F.L. Brancati, J.M. Clarc// *Am. J. Epidemiol*. – 2013. – T.178, № 1. – P. 38 – 45.
263. Lazo, M. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-

- 1994 / M. Lazo, R. Hernaez, M.S. Eberhardt et al. // *Am. J Epidemiol.* – 2013. – №178. – P. 38.
264. Lonardo, A. Cardiovascular and systemic risk in nonalcoholic fatty liver disease – atherosclerosis as a major player in the natural course of NAFLD/ A.Lonardo, S.Sookoian, M.Chonchol, P.Loria, G.Targher// *Curr Pharm. – Des.*, 2013. – V.19 (29). – P. 5177–5192.
265. Loomba, R. The global NAFLD epidemic / R. Loomba, A.J. Sanyal / *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – №10. – P. 686 – 690.
266. Loria, P. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A Decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee / P. Loria, L.E. Adinolfi, S. Belentani et al. // *Dig. Liv. Dis.* – 2010. – № 42 (4). – P. 272 – 282.
267. Martinez, S.M. Noninvasive assessment of liver fibrosis / S.M. Martinez, G. Crespo, M. Navasa, X. Forns // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 53. – №1. – P. 325 – 335.
268. Mc Cullough, A.J. The epidemiology and risk factors of NASH // A.J. Mc Cullough // *Hepatology.* – 2013. – Vol. 58, N 5. – P. 1644 – 1654.
269. Michelotti, G.A. NAFID, NASH and liver cancer / G.A. Michelotti, M.V. Machado // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – №10. – P. 656 – 660.
270. Micolasevic, I. Transient elastography (FibroScan) with controlled attenuation parameter in the assessment of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease – Were du we stand? / I. Micolasevic, L. Orlic, N. Franjic, G. Hauser, D. Stimac, S. Milic // *World J. Gastroenterol.* – 2016. – №22(32). – P. 7236 – 7251.
271. Mishra, A. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease / A.Mishra, Z.M.Younossi // *J. Clin. Exp. Hepatol.* – 2012. – №2. – P. 135 – 144.
272. Musso, G. Meta-analysis: natural history of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity

// G. Musso, R. Gambino, M. Cassader, G. Pagano // *Ann. Med.* – 2011. – №43. – P. 617 – 649.

273. Nestler, J.E. Metformin for the Treatment of the Polycystic Ovary Syndrome / J.E. Nestler // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 358, №3. – P. 47.

274. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review / M.E.Rinella / *JAMA.* – 2015. – №313. – P. 2263 – 2273.

275. Okan, A. Effect of ursodeoxycholic acid on hepatic steatosis in rats / A. Okan, H. Astarioglu, E. Tancurt et al. // *Dig. Dis. Sci.* – 2002. – Vol. 47, №11. – P. 2389 – 2397.

276. Olefsky, J. M. Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia / J. M. Olefsky, J. W. Farquhar, G. M. Reaven // *Amer. J. Med.* – 1974. – Vol. 57. – P. 551-560.

277. One adult in ten will have diabetes by 2030. International Diabetes Federation. – November 14, 2011. – Available at [Http: // www. idf. org. / media-events / press-releases/ 2011/ diabetes-atlas-5th-edition.](http://www.idf.org/media-events/press-releases/2011/diabetes-atlas-5th-edition)

278. Pacana, T. The cardiovascular link to nonalcoholic disease / T. Pacana // *Clin. Liver Dis.* – 2012. – №16. – P. 599 – 613.

279. Petta, S. Visceral adiposity index is associated with significant fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / S. Petta, M.C. Amato, V. Di Marco et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2012. – №35. – P. 238.

280. Pitt, H.A. Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly / H.A. Pitt // *HPB (Oxford).* – 2007. – №9(2). – P. 92 – 97.

281. Post, J.A. Hepatic, Vascular and Biliary Responses to Infusion of Gastrointestinal Hormones and Bile Salts / J.A. Post, K.M. Hanson // *Digestion (Basel).* – 1975. – V. 12. – № 2. – P. 65 – 77.

282. Preoperative diagnosis of gallbladder torsion by magnetic resonance cholangiopancreatography / M. Usui [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 35 (2). – P. 218 – 222.

283. Par, A. Liver fibrosis: patho-physiology, diagnosis and treatment / A. Par, G. Par // *Orvosi Hetilap*. – 2005. – P. 146(1). – P. 3 – 13.
284. Rakoski, M.O. Meta-analysis. Insulin sensitizers for treatment of non-alcoholic steatohepatitis / M.O.Rakoski, A.G.Singal, M.A.Rogers, H.Conjeevaram // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol.32. – №10. – P. 1211 – 1221.
285. Rakoski, M.O. Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis / M.O. Rakoski, A.G. Singal, M.A. Rogers, H. Conjeevaram // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2010. – №32. – P. 1211.
286. Ratziu, V. A proposal for current and future therapeutic strategies for NASH / V. Ratziu et al. // *EASL Special Conference «NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease»*, Bologna, Italy. – 2009. – Program and Abstracts. – P. 29.
287. Ratziu, V. Position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 Special Conference / V.Ratziu et al. // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 53. – P.372 – 384.
288. Reappraisal of percutaneous transhepatic cholangioscopic lithotomy for primary hepatolithiasis / C. Chen [et al.] // *Surg. Endosc.* – 2005. – Vol. 19 (4). – P. 505-509.
289. Rene, E. Pharmacologic Effect of Somatostatin on Bile Formation in the Dog. Enhanced Ductular Reabsorption as the Major Mechanism of Anticholesresis / E. Rene, R.G. Danzinger, A.F. Hofmann, M. Nakagaki // *Gastroenterology*. – 1983. – V. 84. – № 1. – P. 120 – 129.
290. Richard, J. and Lingvay I. Hepatic steatosis and Type 2 diabetes: current and future treatment consideration/ J. Richard, I. Lingvay // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2011. – №9 (3). – P. 321 – 328.
291. Rigamonti C. Transient elastography (TE, FibroScan) in the evaluation of recurrent disease after liver transplantation / C.Rigamonti, M.Fraquelli, F.Donato et al. // *Hepatology*. – 2006. – No.44, suppl.1. – A. 20.

292. Roslyn, J.J. et al. Gallbladder disease in patients on long-term parenteral nutrition / J.J. Roslyn, R.A. Pitt, L.L. Mann et al. // *Gastroenterology*. – 1983. – Vol. 84. – P.843 – 849.
293. Roulot D. Influence of metabolic syndrome on liver stiffness in subjects without overt liver disease / D.Roulot, S.Czernichow, H. Le Clesiau et al. // *Hepatology*. – 2006. – No.44, suppl.1. – A. 812.
294. Rutishauser, J. The role of statins in clinical medicine – LDL-cholesterol lowering end beyond / J. Rutishauser // *Swiss Med Wkly*. – 2006. – V.131. – P. 41–19.
295. Sacata, R. Green tea with high-density catechins improves liver function and fat infiltration in non-alcoholic fatty liver disease patients: a double-blind placebo-control study / R. Sacata, T. Ueno, T. Nacamuro et al. // *J. Hepatol*. – 2006. – Vol. 44 (Suppl.2). – A. 713.
296. Salpeter, S.R. Meta-analysis: metformin treatment in persons at risk for diabetes mellitus / S.R. Salpeter, N.S. Buckley, J.A. Kahn et al. // *Am. J. Med*. – 2008. – V. 121. – P. 149–157.
297. Sanyal, A.J. End points and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis / A.J.Sanyal, E.M. Brunt, D.E. Cleiner, D.E. Cowdley, N. Chalasani, J.E. Lavine, V.Ratziu, A. McCollough // *Hepatol*. – 2011. – №54. – P. 344 – 353.
298. Serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma / U. B. Ericson [et al.] // *Acta. Chir. Scand*. – 1984. – Vol. 150. – P. 367-375.
299. Serum thyrotropin, thyroxine, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): NHANES III / J. G. Hollowell [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2002. – Vol. 87. – P. 489-499.
300. Shaffer, E. A. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st Century? / E. A. Shaffer // *Curr. Gastroenterol. Rep*. – 2005. – № 7. – P. 132-140.
301. Shields, W.W. The Effect of Metformin and Standard Therapy versus Standard Therapy alone in Nondiabetic Patients with Insulin Resistance and

- Nonalcoholic Steatohepatitis – NASH – A Pilot Trial // W.W.Shields, K.E.Thompson, G.A.Grice et al. / *Therap. Adv. Gastroenterol.* – 2009. – Vol.2. – №3. – P. 157 – 163.
302. Simida, Y. Limitations of liver biopsy and non-invasive diagnostic tests for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease/ nonalcoholic steatohepatitis / 2014. – P.475 – 485.
303. Slingsh, P. Receptores for gastrin and cholecystokinin / P. Slingsh, J. C. Thompson // *Gastrointestinal endocrinology.* – New York etc., 1987. – P. 69 – 82.
304. Spencer, C. A. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays / C. A. Spencer, M. Takeuchi, M. Kazarosyan // *Clinical Chemistry.* – 1996. – Vol. 42. – P. 141-145.
305. Spontaneous necrosis of solid gallbladder adenocarcinoma accompanied with pancreaticobiliary maljunction / T. Hori [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14 (38). – P. 5933 – 5937.
306. Sporea, I. Comparative study between two point Shear Wave Elastographic techniques: Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography and ElastPQ/ I.Sporea, S. Bota, O. Gradinaru-Tascau // *Med. Ultrason.* – 2014. – V.16. – №4. – P. 309 – 314.
307. Stefan, N. Causes and metabolic consequences of Fatty liver / N. Stefan, K. Kantartzis, H.U. // *Häring Endocrine Reviews.* – 2008. – №29(7). – P. 939-960.
308. Stepanova, M. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population / M. Stepanova, Z.M. Younossi // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2012. – №10. – P. 646.
309. Stickel, F. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for hepatocellular carcinoma: mechanisms and implications / F. Stickel, C. Hellerbrand // *Gut.* – 2010. – №59. – P. 1303 – 1307.

310. Tacuma, Y. Nonalcoholic steatohepatitis associated hepatocellular carcinoma: our case series and literature review / Y. Tacuma, K. Nouso / *Wld. J. Gastroenterol.* – 2010. – №16(12). – P. 1436 – 1441.
311. Targher, G. Nonalcoholic fatty liver disease in independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in Type 2 diabetic patients / G.Targher, L. Bertolini, S. Rodella et al. // *Diabetes Care.* – 2007. – №30 (8). – P. 2119 – 2121.
312. Thierry, P. Prevalence of liver fibrosis and risk factors in a general population using non-invasive biomarkers (FibroTest) / P. Thierry, P. Lebray, P. Ingiliz, A. Varaut, B. Varsat, Y. Ngo, P. Norha, M. Munteanu, F. Drane, D. Messous, F. I. Bismut, J.P. Carrau, J. Massardi, V. Raziuev // *BMC Gastroenterology.* – 2010. – №10. – P.40.
313. Thyroperoxidase: a tumor marker for post-therapeutic follow-up of differentiated thyroid carcinomas? Results of a time course study / W. G. Franke [et al.] // *Cancer. Detect. Prev.* – 2000. – Vol. 24. – P. 524-530.
314. Tolman, K.G. Treatment of non-alcoholik fatty liver disease / K.G. Tolman, A.S.Dalpiaz // *Ther. Clin. Risk Manag.* – 2007. – Vol. 3. – P. 1153 – 1163.
315. Tsochatzis, E.A. Is there any progress in treatment of non-alcoholik fatty liver disease? / E.A. Tsochatzis, G.V. Papatheodoridis // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 2. – №1. – P. 1 – 5.
316. Unexpected relationship between plasma protein binding and the pharmacodynamics of 2-NAP, a CCK1-receptor antagonist / V. P. Gerskowitch [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 63 (5). – P. 618 – 22.
317. Usefulness of single and repetitive percutaneous transhepatic gallbladder aspiration for the treatment of acute cholecystitis/ K. Tsutsui [et al.] // *J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42 (7). – P. 583-588.
318. Van Steenberg, W. Thyroid hormones and hepatic handing of bilirubin ii Effect of hypothyroidism and hyperthyroidism on the apperent

- maximal biliary secretion of bilirubin in the Wistar rat / W. Van Steenberg, J. Fevery, J. De Groote // *J. Hepatol.* – 1988. – Vol. 7, № 2. – P. 229-238.
319. Vernon, G. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults G. Vernon, A. Baranova, Z.M. Younossi // *Aliment. Pharmacol Ther.* – 2011 – №4. – P. 274.
320. Viollet, B. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview / B.Viollet, B.Guigas, N.Sanz Garcia et al. // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2012. –V. 122. – P. 253–270.
321. Vuppalanchi, R. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management / R. Vuppalanchi, N. Chalasani // *Hepatology*. – 2009. – Vol.49. P. 306 – 317.
322. Waly Raphael, S. Hepatocellular carcinoma: focus of different aspects of management / S.Waly Raphael, Z. Yangde, C. Yuxiang // *ISRN Oncol.* 2012. – 2012. – P. 1 – 12.
323. Weber P. Somatotropin hormon a efaorody jater / P. Weber, K. Martinek, L. Cechacek // *Unite. Lek.* – 1989. – V. 35. – № 1. – P. 36 – 42.
324. Weikert, C. Presence of gallstones or kidney stones and risk of type 2 diabetes / C. Weikert, S.Weikert, M.B. Schulze // *Am. J. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 171, №4. – P. 447 – 454.
325. Weill, F.S. Ultrasonography of digestive diseases / F.S. Weill // Second edition. St. Lous. – Toronto- London. The C.V. Mosby Co. – 1982.
326. Welsh, J.A. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988-1994 to 2007-2010 // J.A. Welsh, S.Karpen, M.B.Vos / *J. Pediatrics*. – 2013. – V.162. – №3. – P. 496 – 500.
327. White, D.L. Association between nonalcoholic fatty liver disease and risk for hepatocellular cancer, based on systematic review / D.L. White, F.

- Kanwal, H.B. El-Serag // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2012. – №10. – P. 1342.
328. Williams, C.D. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study / C.D. Williams, J. Stengel, M.I. Asike et al. // *Gastroenterology.* – 2011. – P. 140 – 124.
329. Williamson, R.M. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study / R.M. Williamson, J.F. Price, S. Glance, E. Perry, L.D. Nee, P.C. Hayes et al. // *Diabetes Care* 2011. – №34. – P. 1139 – 1144. Cross Ref, Pub Med, Web of Science. Times Cited: 68.
330. Wong, V.W. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton-magnetic resonance spectroscopy and transient elastography / V.W. Wong, W.C. Chu, G.L.-H. Wong, R.S.-M. Chan, A.M.-L. Chm, A. Ong et al. // *Radiology.* – 2012. – №61(3). – P. 409 – 415.
331. Xiang, Z. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review BMC // Z. Xiang, Y.P.Chen, K.F.Ma / *Gastroenterol.* – 2013. –V.13. – P. 140.
332. Yang, J.D. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma / J.D.Yang, L.R. Roberts // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2010. – №24(4). – P. 899 – 919.
333. Younossi, Z.M. Association of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) with Hepatocellular Carcinoma (HCC) in the United States from 2004-2009 / Z.M.Younossi, M. Otgonsuren, L. Henry, C. Venkatesan, A. Mishra, M. Erario, S. Hunt // *Hepatology.* – 2015. – Aug.14. – doi: 10.1002/hep.28123 [Epub ahead of print]
334. Younossi, Z.M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease / Z.M.Younossi, A.B. Koenig, D.A. Abdelatif, Y.Fazel, L. Henry, M.

Wymer // Meta-analytic assement of prevalence, incidence and outcomes. –
2016. – №64 (1). – P. 73 – 84.