

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Мавлитова Лариса Ахнафиевна

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ
СТЕАТОГЕПАТИТАХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА
И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ ГЕПАТОТРОПНЫМИ
ПРЕПАРАТАМИ

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Хлынова Ольга Витальевна

Пермь
2015

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Жировая болезнь печени как многофакторное заболевание.....	13
1.2 Факторы прогрессирования жировой болезни печени	23
1.3 Гепатотропная терапия при стеатозах и стеатогепатитах с позиции доказательной медицины.....	28
2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, ПРОГРАММЫ ТЕРАПИИ	
2.1 Дизайн исследования.....	38
2.2 Характеристика пациентов, включенных в клиническое исследование.....	41
2.3 Методы исследования.....	45
2.3.1 Методы верификации жировой болезни печени и её этиологии...45	
2.3.2 Методы дополнительного обследования.....49	
2.3.2.1 Оценка сывороточных маркеров фиброза.....49	
2.3.2.2 Оценка фиброза по данным УЗ-эластографии.....50	
2.3.2.3 Оценка порто - печеночного кровотока.....52	
2.4 Программы терапии.....	55
2.5 Методы статистического анализа.....	56
3. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ СТЕАТОГЕПАТИТАХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА.....	58
3.1 Особенности стеатогепатита при алкогольном поражении печени....58	
3.2 Неалкогольный стеатогепатит.....	69
4. ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ СОВРЕМЕННОЙ ГЕПАТОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У ЛИЦ СО СТЕАТОГЕПАТИТАМИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА.79	
4.1 Особенности терапии препаратом Эслидин	79
4.2 Особенности терапии препаратом Фосфонциале	89

5.ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	99
5.1 Обсуждение результатов.....	99
5.2 Выводы.....	119
5.3 Практические рекомендации.....	121
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	122

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБП	– алкогольная болезнь печени
АлАТ	– аланиновая аминотрансфераза
АсАТ	– аспарагиновая аминотрансфераза
ВВ	– воротная вена
Г-ГТП	– гамма-глутамилтранспептидаза
ГЦК	– гепатоцеллюлярная карцинома
ЖБП	– жировая болезнь печени
ИМТ	– индекс массы тела
ИППА	– индекс пульсации печеночной артерии
ИПСА	– индекс пульсации селезеночной артерии
ИРПА	– индекс резистентности печеночной артерии
ИРСА	– индекс резистентности селезеночной артерии
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеиды очень низкой плотности
МС	– метаболический синдром
НАЖБП	– неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ	– неалкогольный стеатогепатит
ОХ	– общий холестерин
ПА	– печеночная артерия
СА	– селезеночная артерия
СВ	– селезеночная вена
СД	– сахарный диабет
ССК	– средняя скорость кровотока
ХАИ	– хроническая алкогольная интоксикация
ХДЗП	– хронические диффузные заболевания печени
ЦП	– цирроз печени

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования.

Проблема хронических поражений печени является одной из основных и сложных в современной гастроэнтерологии. По данным Всемирной организации здравоохранения за последние 20 лет наблюдается неуклонный рост заболеваний печени как вирусной, так и невирусной этиологии [22, 118, 177]. Только в странах СНГ ежегодно регистрируется от 500 тыс. до 1 млн. человек, страдающих той или иной печёночной патологией [38, 51]. В среднем в мире насчитывается более 2 млрд. человек, страдающих хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП), что в 100 раз превышает распространённость ВИЧ-инфекции [22, 212]. При этом основным контингентом больных становится, как правило, трудоспособная, социально активная часть населения [8, 98, 111].

ХДЗП включают широкий спектр нозологически самостоятельных воспалительных заболеваний различной этиологии. Основными причинными факторами поражения признаны: инфицирование гепатотропными вирусами, действие ксенобиотиков, и в первую очередь алкоголя и лекарств [5, 18, 72, 190, 202]. Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) представляют в настоящее время проблему, имеющую общемировую, социально-экономическую и медицинскую значимость [19, 111]. Возрастание употребления алкоголя и других токсических веществ, распространённость ожирения, ухудшающаяся экологическая обстановка позволили вывести эти этиологические факторы на второе место по значимости в развитии ХДЗП [45, 63, 199].

Термин «стеатогепатит» в настоящее время употребляется для описания гетерогенной группы патологических изменений печени, характеризующихся воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов [46, 139]. Данный патологический процесс лежит в основе ряда заболеваний печени, напрямую связанных с нарушением метаболических процессов как в данном органе, так и в организме в целом [16, 33]. При этом традиционно

речь идет о манифестации нарушений жирового и углеводного обменов у лиц с алкогольной или лекарственной интоксикацией [190, 215]. Однако в последние десятилетия во всем мире предметом пристального изучения становится и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), в патогенезе которой основную роль играют такие звенья как инсулинорезистентность (ИР), гипергликемия с глюкозотоксичностью, ожирение и метаболический синдром (МС) [40, 71, 133, 202]. Распространенность данного заболевания уже составляет 20-35% в популяции, достигая 90% у лиц с морбидным ожирением [20, 48, 168]. В Российской Федерации до недавнего времени отсутствовали данные о распространенности НАЖБП [29]. И только проведенное в 2007 году открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование DIREG_L_01903 показало, что НАЖБП была выявлена у 26,1% россиян, среди которых цирроз печени (ЦП) был обнаружен у 3% больных, стеатоз – у 79,9%, а НАСГ – у 17,1% [53, 161].

В последние годы накапливаются данные о том, что вирус гепатита С сам по себе может вмешиваться в обмен триглицеридов и секрецию липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), приводя к развитию или усугублению жировых изменений гепатоцитов и даже развитию атеросклероза [97, 101]. В литературе имеются указания и на то, что успешная противовирусная терапия уменьшает степень ИР и повышает толерантность к глюкозе [26, 103]. Таким образом, жировая болезнь (ЖБП) является актуальной проблемой и в контексте вирусных поражений печени.

Типовой реакцией на хроническое поражение печени, вызванное множеством причин, включая алкоголь, наркотики, висцеральное ожирение и персистирование вирусных инфекций, является фиброз [25, 92]. Данный морфологический процесс является отражением предшествующего этапа дистрофии и воспаления гепатоцитов, что в итоге приводит к прогрессирующему фиброзообразованию вплоть до развития ЦП с последующей быстрой инвалидизацией пациентов [8, 158]. Поэтому прогноз течения ХДЗП основывается именно на представлении о структурно-

функциональной перестройке и скорости прогрессирования коллагенообразования в органе [41, 105]. Более того, в связи с длительным бессимптомным течением и разной скоростью прогрессирования фиброза возникают и трудности в его ранней диагностике и своевременном лечении [90, 129].

В связи с этими обстоятельствами представляет интерес изучение особенностей изменений функциональной активности гепатоцитов, состояния печеночной гемодинамики и процессов фиброобразования в случаях достаточно распространенных форм поражений печени – стеатогепатитах. Более того, мнения специалистов по данной проблеме остаются неоднозначными и дискуссионными.

Параллельно с работами клиницистов, изучающих механизмы и особенности течения различных поражений печени, идет поиск терапевтических средств, способных предотвращать или устранять повреждения различных структур гепатоцитов [3, 197]. Возможности этиологической терапии разной патологии печени весьма ограничены [47, 89, 131]. Поэтому чаще всего используются препараты различных фармакологических групп, так называемые гепатопротекторы, действие которых направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию физиологических репаративно-регенерационных процессов в печени [55, 95]. Так, способность препаратов обеспечивать регресс фиброза становится наиболее важной характеристикой терапии, нежели динамика клинических и лабораторных показателей [68, 128, 186]. И в этой связи, поиск оптимальных диагностических тестов, подтверждающих эффективность терапии современными гепатотропными препаратами с учетом динамики структурно-функциональных показателей гепатоцитов как и сосудов печеночного региона, является весьма актуальным.

Гипотеза о персонифицированном подходе в выборе лекарственной терапии при наиболее распространенных ХДЗП, включая стеатогепатиты, не новая, но она активно обсуждается и разрабатывается в настоящее время не только в современной гепатологии, но и в медицине в целом [26, 49, 73]. Поэтому более глубокое и всестороннее изучение действий новых препаратов, в том числе отечественного производства, с использованием современных диагностических доказательных методов, несомненно, представляет собой перспективное направление.

Изложенные выше позиции послужили предпосылкой для выбора темы, формулирования и определения цели и задач настоящего исследования.

Цель работы.

Изучить особенности структурного и функционального состояния печени при стеатогепатитах различного генеза и оценить возможности коррекции выявленных изменений с помощью современной гепатотропной терапии.

Задачи исследования:

1. Оценить функциональную активность печени при стеатогепатитах различного происхождения.
2. Представить характеристику степени стеатоза и стадий фиброза у больных со стеатогепатитами в зависимости от этиологии заболевания.
3. Выделить дополнительные факторы, влияющие на прогрессирование структурных изменений в печени при стеатогепатитах алкогольного и неалкогольного генеза.
4. Оценить динамику структурно-функционального состояния печени у больных со стеатогепатитами различной этиологии на фоне современной гепатотропной терапии.

Научная новизна исследования.

На основании комплексного обследования больных дополнено представление об особенностях течения стеатогепатита алкогольного генеза. Так, несмотря на минимально выраженные симптомы заболевания, функциональная активность гепатоцитов у пациентов данной группы находится на грани декомпенсации: выявлена тенденция к снижению синтетической функции печени и высокая частота встречаемости внутрипеченочного холестаза. Также наблюдаются выраженная степень жировой дегенерации, стадии фиброза печени и значимые гемодинамические изменения в сосудах порто-печеночного региона. Дополнен спектр общепризнанных предикторов неблагоприятного прогноза заболевания такими показателями как увеличение линейного размера правой доли печени, выраженная степень стеатоза, высокие значения величины индекса пульсации селезеночной и индекса резистентности печеночной артерий.

Для стеатогепатитов неалкогольного генеза было подтверждено бессимптомное течение заболевания с минимально выраженными лабораторными проявлениями печеночной дисфункции. Расширено представление о типах жировой дегенерации печени у данной категории лиц. И это не только типичный диффузный вариант поражения, но и его сочетание с очаговым стеатозом. Доказано, что степень жировой дистрофии, как и степень фиброза, как правило, не высока, а функциональное состояние сосудов брюшной полости не отличается от здоровых лиц. Представлены дополнительные факторы прогрессирования заболевания: увеличение линейного размера правой доли печени, выраженная степень стеатоза и высокая концентрация альфа-2-макроглобулина в сыворотке крови.

Получены результаты, подтверждающие способность препаратов, содержащих комбинацию эссенциальных фосфолипидов и метионина или силимарина при проведении 3 месяцев терапии обеспечить улучшение клинической картины, биохимических показателей, степени жировой дегенерации и фиброза печени при стеатогепатитах различного генеза. При

этом впервые определены предикторы максимальной эффективности терапии для комбинации эссенциальные фосфолипиды и метионин: алкогольный генез заболевания, индекс массы тела менее 25 кг/м^2 , минимальная степень стеатоза печени, степень фиброза F0-F2, высокая приверженность к терапии; для комбинации эссенциальные фосфолипиды и силимарин, не зависимо от генеза заболевания: стаж стеатогепатита менее 5 лет, индекс массы тела менее 25 кг/м^2 , минимальная степень стеатоза печени, степень фиброза F0-F1.

Практическая значимость исследования.

Результаты проведенного исследования непосредственно относятся к практической медицине. Установлено, что более выраженные структурно-функциональные нарушения печени, включая степень жировой дегенерации, стадия фиброза, гемодинамические нарушения в сосудах порто-печеночного региона наблюдаются при алкогольном стеатогепатите. При этом для каждого варианта стеатогепатита (алкогольного и неалкогольного) существуют свои критерии неблагоприятного прогноза, которые могут быть определены с помощью доступных в практическом здравоохранении методов диагностики.

Доказана эффективность 3-месячной терапии отечественными препаратами, содержащими эссенциальные фосфолипиды и метионин или силимарин у лиц с алкогольными и неалкогольными стеатогепатитами.

Обоснован персонифицированный подход в выборе гепатотропной терапии у данной категории больных с учетом фонового структурно-функционального состояния печени перед началом курсового лечения.

Положения, выносимые на защиту.

1. Структурно-функциональное состояние печени при стеатогепатитах различного генеза имеет свои особенности, включая клинические, лабораторные и инструментальные характеристики.

2. С учетом этиологического фактора и ряда диагностических параметров можно формировать модели прогрессирования стеатогепатитов для выделения больных в группы неблагоприятного прогноза.

3. Эффективность современных гепатотропных препаратов у больных с алкогольными и неалкогольными стеатогепатитами может быть высокой при условии учета предикторов их максимальной терапевтической эффективности до начала курсовой терапии.

Связь работы с научными программами.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом НИР ГБОУ ВПО «ПГМУ им. ак. Е.А.Вагнера» Минздрава России, номер государственной регистрации 01200305520.

Личный вклад автора.

Автором самостоятельно произведен литературный поиск и анализ публикаций по теме диссертации, разработан дизайн исследования, определены критерии включения и исключения. Был выбран объем диагностических критериев (клинических, лабораторных и инструментальных) для оценки структурно-функционального состояния печени у лиц со стеатогепатитами различного генеза. Сбор анамнеза, объективный осмотр и принятие решения о включении пациента в исследование, проведение рандомизации перед назначением гепатотропных препаратов, контроль за проводимой лекарственной терапией и своевременностью проведения промежуточных диагностических тестов, а также последующая статистическая обработка данных проводились автором лично.

Апробация работы и публикации.

Выводы и результаты исследования были представлены на X-ой Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии (Санкт-Петербург, 2012),

XVIII-ом Российском конгрессе «Гепатология-сегодня» (Москва, 2013), XVIIth International Scientific Conference «Family Health in the XXI Century» (Lisbon, Portugal, 2013), XI-ой Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии (Санкт-Петербург, 2014), Международной научно-практической конференции «Современная медицина: актуальные вопросы и перспективы развития» (Уфа, 2014), XX-ом Российском конгрессе «Гепатология-сегодня» (Москва, 2015).

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 – в рекомендуемых ВАК изданиях.

Апробация работы проведена на расширенном заседании кафедр госпитальной терапии, факультетской терапии №2, эндокринологии и клинической фармакологии, внутренних болезней и поликлинической терапии, скорой медицинской помощи факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол заседания № 2 от 13 октября 2015 года).

Структура и объем диссертации.

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 147 страниц машинописного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, включающего: обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации; списка литературы, содержащего 219 источников, из которых 92 отечественных и 217 зарубежных. Работа иллюстрирована 32 таблицами и 16 рисунками.

Получено разрешение этического комитета академии на проведение научного исследования с участием человека.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Жировая болезнь печени как многофакторное заболевание

В основе развития жировой болезни печени (ЖБП) с её последующими клинико-морфологическими проявлениями лежит формирование жировой дистрофии гепатоцитов, как отражение нарушений в них липидного обмена в ответ на экзогенное и/или эндогенное воздействие токсических продуктов [9, 74, 88].

Иницирующие факторы, благодаря особым механизмам действия, зависящих непосредственно от токсического агента, способствуют увеличению содержания свободных жирных кислот в гепатоцитах, снижению скорости β -окисления последних в митохондриях, повышению продукции триглицеридов и холестерина [54, 106, 185]. По мере накопления жира печёночная клетка становится все более уязвимой и чувствительной к токсическим влияниям, теряя защитные свойства [113, 116, 217].

В процессе активации окислительных реакций отмечается и чрезмерная мобилизация свободных ионов железа из ферритина, что увеличивает содержание гидроксильных радикалов [85, 211, 216]. Свободные радикалы запускают реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ), а также продукцию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкины 6 и 8 [10, 93, 163, 193]. Эти патологические реакции приводят к некрозу гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации в портальных трактах и печеночных дольках [157, 169, 210].

Оксидативный стресс, в свою очередь, активирует и транскрипционный фактор, или ядерный фактор «каппа-би» (NF- κ B), который индуцирует воспаление через синтез молекул клеточной адгезии, цитокинов и хемокинов

[201]. Происходит выделение реактивной формы кислорода, NO, цитокинов и эйкозаноидов [119, 181, 219]. Гепатоциты уже с признаками стеатоза могут также и самостоятельно продуцировать прооксиданты, что обусловлено активацией CYP2E1- и CYP4A-зависимого окисления избытка жирных кислот, сопровождающегося повышенным образованием реактивных форм кислорода и формированием пула дикарбоксильных кислот, служащих субстратом для β -окисления [10, 160, 167]. Таким образом, воспаление становится дополнительным источником прооксидантов в печени, что активирует каскад реакций, приводящих к формированию стеатогепатита [46, 94, 172].

Термин «стеатогепатит» в настоящее время употребляется для описания гетерогенной группы патологических изменений печени, характеризующихся воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов [7, 14, 171].

Все описанные патологические биохимические процессы, а именно окислительный стресс, цитокиновый каскад, влекут за собой нарушение функционирования звездчатых клеток и изменение клеточного матрикса, что ведет к нарушению равновесия фиброгенез-фибролиз в печеночной паренхиме с активацией процесса фиброгенеза [31, 46, 136]. Из этого следует, что продукты ПОЛ, некроз гепатоцитов, провоспалительные цитокины TNF- α , интерлейкин-6 служат активаторами stellatных (звездчатых) клеток [148]. Их стимуляция сопровождается избыточной продукцией компонентов соединительной ткани с развитием перисинусоидального или перипортального фиброза, а при длительно текущем процессе – цирроза печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [8, 96, 129, 144].

ЖБП сегодня рассматривается как многофакторное заболевание с единым сценарием биохимических и морфологических изменений в органе [1, 162]. Данные нарушения описаны как для лекарственных и аутоиммунных гепатитов, так и септических и энтерогенных поражений печени [218].

Однако, указанные заболевания встречаются намного реже, чем алкогольная и неалкогольная болезнь печени, а также вирусные гепатиты, относящиеся в настоящее время к весьма распространенным с тенденцией к росту числа заболевших лиц по всему миру [118, 124, 177, 182].

При этом нужно отметить и наличие особенностей в течении ЖБП при данных нозологических формах [7].

Алкогольная болезнь печени (АБП) – одно из наиболее широко распространенных заболеваний, выявляемое у 10-25% мужчин, несколько реже у женщин большинства развитых стран. Медицинская и социальная значимость АБП связана со значительным ростом хронических заболеваний печени в общей структуре заболеваемости и смертности. Как известно, термин АБП включает в себя последовательность поражения печеночной ткани, вызванную систематическим употреблением алкоголя: стеатоз, алкогольный гепатит, фиброз и ЦП [45, 80, 122].

Количество случаев данного заболевания, несмотря на всевозможные политические меры, призванные сократить потребление алкоголя в стране, продолжает возрастать. Так распространенность алкогольной зависимости, по данным разных авторов, составляет порядка 7-9% населения, причем чаще встречается у мужчин. Алкогольный гепатит выявляется более чем у 35% лиц, злоупотребляющих алкоголем, а ЦП развивается у 1/3 лиц через 10-20 лет после начала злоупотребления алкоголем [38, 63, 151].

Исследования национального бремени болезней Всемирной организации здравоохранения показали, что ЦП как причина смерти занимает 10-е место в мире и 6-е место в России [51]. В РФ в период с 2002 по 2013 г. Ежегодная смертность от алкогольной болезни, включая алкогольный ЦП, составила 16,3%. 33-42% от этого числа умерших – лица трудоспособного возраста, что в 3,5 раза выше, чем в США и в других экономически развитых странах [18, 80, 120]. Частота ЦП алкогольной этиологии в России по результатам аутопсий за 2010-2013 гг. в 2 раза выше, чем ЦП другой этиологии. Более того, как показал анализ работы гепатологического отдела МКНЦ ЦНИИ

гастроэнтерологии за 2011-2013 гг., среди больных с АБП 66% составляют больные с ЦП, 18% - пациенты с ЦП смешанной (алкогольной и HCV (HepatitisCVirus)) этиологии и только 10% с алкогольным гепатитом [191]. Преобладание больных алкогольным ЦП обусловлено наличием длительного периода бессимптомного течения поражения печени, поздней обращаемостью к специалистам, затруднениями в расшифровке алкогольного генеза заболевания печени [80].

Известно, что дорога к ЦП начинается с потенциально обратимого стеатоза (80-90% пациентов с хронической алкогольной интоксикацией (ХАИ)) и хронического стеатогепатита (30-40% пациентов с ХАИ). Процесс прогрессирования АБП от стеатоза до ЦП – процесс, коррелирующий с количеством, стажем и характером употребления алкоголя [190]. Однако согласованных научных данных относительно дозы алкоголя прямо сопряженной с риском развития ЦП или летальным исходом, до сих пор не получено: опасная доза варьирует 25 до 100 г чистого этанола в сутки. В среднем 60-80 г этанола в сутки для мужчин и более 20 г в день для женщин в течение более 10 лет сопряжен с высоким риском формирования АБП [63, 72].

Особенностью дебюта ЖБП при АБП является факт, что основным патогенетическим механизмом развития поражений печени является прямое токсическое действие алкоголя на гепатоциты. Попадающий в организм этанол под действием цитозольного фермента алкогольдегидрогеназы (ADH) и митохондриального фермента цитохрома P-450 окисляется до ацетальдегида. Он же в последующем превращается в ацетат посредством фермента ацетальдегиддегидрогеназы. Обе эти реакции производят восстановленный NADH и уменьшают окислительный потенциал гепатоцита – при ежедневном поступлении больших доз алкоголя развиваются окислительный стресс и гипоксия гепатоцитов, которые нарушают весь биохимизм клеток [210]. Далее ацетат метаболизируется в цикле карбоновых кислот, в результате чего образуются углекислый газ и энергия [122, 139].

При ХАИ нарушения биохимизма тканей становятся перманентными – в центре метаболических нарушения оказываются последствия окисления большого количества этанола, ацидоз и накопление ацетальдегида [115]. Накопление в клетках продуктов распада алкоголя способствует ПОЛ, нарушениям транспорта веществ в митохондриях, декомпенсации восстанавливающих систем и стимулирует синтез коллагена звездчатыми клетками, приводя к развитию фиброза, ЦП и ГЦК [13, 54, 151, 210].

Также при АБП наблюдаются и расстройства метаболизма витаминов (снижение содержания витаминов группы В, жирорастворимых витаминов), микроэлементов и увеличение пероксидации липидов, сопровождающееся накоплением продуктов ПОЛ и снижением синтеза глутатиона, что приводит к усугублению преобладания процессов свободно-радикального окисления над активностью антиоксидантных систем [87, 115].

У пациентов с длительным и высоким по силе воздействия этаноловым процессом повышается проницаемость кишечной стенки и выработка провоспалительных цитокинов, что усиливает проявления эндотоксемии и АБП. Это объясняется феноменом транслокации бактериальных липосахаридов в печень у лиц с алкоголь-ассоциированным поражением кишечника и сниженной толерантностью его слизистой оболочки [137]. Исследования последних лет показали, что через стимуляцию паттерн-распознающих рецепторов (PRRs) и толл-подобные рецепторы (TLR) на поверхности клеток Купфера липополисахариды активируют секрецию провоспалительных медиаторов: цитокинов (наиболее активны TNF- α и IL-1) и хемокинов (IL-8, MCP-1, CXCL1) [211]. Активация клеток Купфера происходит и под прямым воздействием системы комплемента (преимущественно его C3 и C5 компонентов). Сенсibilизированные звездчатые клетки контролируют ещё одно звено иммунитета, участвующее в поддержании как воспаления, так и регенерации клеток печени. Секретируемые ими IL-1 и IL-6, которые регулируют дифференцировку CD4⁺/CD8⁺ Т-лимфоцитов-хелперов (клеточный иммунитет слизистой

оболочки кишечника). Эти лимфоциты также секретируют и IL-17 и IL-22. IL-17 активирует стрелчатые клетки, вырабатывающие хемоаттрактанты для нейтрофилов, активно мигрирующие в паренхиму печени при стеатогепатите. При этом количество нейтрофилов в портальных трактах служит гистологическим маркером активности алкогольного гепатита [13, 80, 182]. Бактериальные липосахариды также могут стимулировать фиброгенез посредством стимуляции тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) стрелчатыми клетками [39, 107, 137]. Наиболее характерной зоной, где происходят основные морфологические процессы при АБП (баллонная дистрофия гепатоцитов, стеатоз, некрозы гепатоцитов, отложение телец Мэллори, инфильтрация макрофагами и сегментоядерными лейкоцитами), является центр печеночной дольки (III зона ацинуса) [115]. При этом наблюдается отложение коллагена преимущественно с перисинусоидальным расположением волокон [109, 151, 194].

В реальной клинической практике достаточно часто трудно отдифференцировать развитие ЖБП, обусловленной приемом алкоголя, или неалкогольный стеатоз печени. В большом числе случаев пациенты, особенно женщины, тщательно скрывают факт употребления алкоголя [51].

Несмотря на то, что Международная классификация болезней не содержит соответствующего раздела, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) выделена как самостоятельная нозологическая единица, подразделяющаяся на типичные для ЖБП стадии: стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз, ЦП и возможное развитие ГЦК на его фоне [69, 112].

В научной литературе последних лет неуклонно растет количество публикаций, посвященных рассмотрению патогенетических аспектов, факторов риска, клинического течения и лечения НАЖБП [34, 36]. И это не случайно в связи с высокой распространенностью в европейской популяции данной нозологической формы [77, 98]. На фоне повсеместного увеличения

числа лиц, страдающих сахарным диабетом (СД), ожирением, метаболическим синдромом (МС), все большее значение приобретает проблема изучения НАЖБП, которая в ближайшие десятилетия будет встречаться все чаще [14, 164]. Так, по мнению британских гепатологов-трансплантологов из Лондонского King's College Hospital, если ситуация не изменится, то в ближайшие 20-30 лет ожирение станет наиболее частой причиной ЦП, требующего проведения трансплантации печени [129, 144].

В настоящее же время распространенность НАЖБП составляет 20-35%, однако среди лиц с ожирением, особенно морбидным, она встречается ещё чаще, достигая 90% [207]. Многие годы стеатоз печени считался относительно доброкачественным заболеванием, поскольку функция печени при нем страдает незначительно, однако накопленный опыт показал, что при данном состоянии увеличивается риск сердечно-сосудистых заболеваний и СД типа 2 [48, 102]. Доля стеатоза в структуре НАЖБП в среднем представлена 2/3 по встречаемости [53, 112].

В 1980 г. Ludwig впервые ввел новое понятие «неалкогольный стеатогепатит», являющееся нозологической единицей, для которой характерны повышение активности ферментов печени в крови [123, 169] и морфологические изменения в биоптатах печени, подобные изменениям при алкогольной гепатите [100, 145, 196]. Однако пациенты с НАСГ не употребляют алкоголь в количествах (в среднесуточной дозе 40 г и более чистого этанола для мужчин и 20 г и более для женщин), способных вызвать повреждение печени. Распространенность НАСГ в общей популяции не известна. Среди больных, которым проводилась биопсия печени, НАСГ составляет приблизительно 7-9%, при этом алкогольный гепатит встречается в 10-15 раз чаще [161]. Заболевание (НАСГ), как правило, развивается в возрасте 40-60 лет; женщины болеют чаще (соотношение мужчин и женщин 1:3). Частота НАСГ при гистологическом исследовании составляет 7-9% в странах Западной Европы и лишь 1,2% в Японии, что подчеркивает важность фактора питания в генезе заболевания [156, 159].

НАСГ подразделяется на первичный и вторичный. В эту классификацию по сути заложены факторы риска развития заболевания, которые важно знать практикующему врачу, для того чтобы выявлять пациентов, нуждающихся в скрининговом обследовании [32, 53, 126].

Первичный стеатогепатит выявляется у лиц с нарушениями, получившими название метаболического синдрома, включающего следующие компоненты: абдоминальное ожирение, дислипидемию, артериальную гипертонию, ИР, СД 2 типа или нарушение толерантности к глюкозе, гиперурикемию и/или подагру [126, 138, 141]. Экзогенно-конституциональное ожирение (ИМТ более 30 кг/м²) сопровождается развитием стеатоза печени в 95-100% и стеатогепатитом в 20-47% случаев [99, 118]. Тяжесть нарушения обмена глюкозы коррелирует с тяжестью поражения печени: стеатоз печени развивается у 60% пациентов, страдающих СД 2 типа, стеатогепатит развивается у ¼ из них. Гиперлипидемия отмечается у 35-80% страдающих НАСГ [48, 103]. Приведенные факты иллюстрируют высокую распространенность и важность выявления стеатогепатита у лиц, страдающих МС. Для обоих состояний характерна патогенетическая близость [100, 135].

К этиологическим факторам, приводящим к развитию вторичного стеатогепатита, относятся: быстрое похудание, синдром избыточного бактериального роста, синдром мальабсорбции как следствие заболеваний тонкого кишечника, длительное парентеральное питание, употребление лекарственных препаратов (тетрациклина, амиодарона, эстрогенов, НПВП и пр.), хирургические вмешательства: наложение еюноилеального анастомоза, гастропластика по поводу морбидного ожирения, обширная резекции тощей кишки, наложение билиарно-панкреатической стомы [69, 116, 118, 142, 158].

Представленные факторы обеспечивают иной триггерный механизм развития ЖБП. В основе НАЖБП (первичной) лежит ИР и нарушение энергетического обмена между жировой тканью, скелетной мускулатурой и печенью [98, 198].

Итак, патогенез НАЖБП тесно связан с синдромом ИР [153], в развитии которого имеют значение не только особенности образа жизни (гиподинамия, избыточное питание), но и генетические факторы, обусловленные полиморфизмом генов ENPP1/PC-1 Lys121GLN и IRS-1 Gly972Arg, который выявляется у 28,7% и 18,1% пациентов соответственно [2, 59, 134, 152, 200]. У пациентов с полиморфизмом указанных генов имеет место нарушение рецепторных и пострецепторных механизмов передачи сигнала инсулина и отмечается повышенный риск ожирения, СД 2 типа, МС, фиброза и более тяжелого течения НАЖБП [84, 102, 146].

НАЖБП возникает в основном из-за повышенного поступления в печень жирных кислот, что связано либо с избыточным поступлением жира с пищей, либо с повышенным липолизом в инсулинорезистентной жировой ткани [62, 143]. Дополнительный вклад вносят повышенный синтез жиров, уменьшение окисления свободных жирных кислот и нарушение вывода триациглицерола. ИР посредством мембранотропного действия ведет к компенсаторной гиперинсулинемии, к нарушению метаболизма глюкозы и липидов жировой ткани, что запускает усиление липолиза и повышенное высвобождение свободных (неэстерифицированных) жирных кислот [114, 166]. Последние, поступая в избыточном количестве в печень и являясь субстратом для синтеза триглицеридов, способствуют увеличению продукции атерогенных липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Кроме того, в результате ИР гепатоцитов снижается синтез гликогена и активизируется гликогенолиз и глюконеогенез. Таким образом, формируется жировой гепатоз (стеатоз) - первый этап, или «толчок» к НАЖБП [111].

В последующем происходит высвобождение из жировой ткани и синтез *de novo* в гепатоцитах свободных жирных кислот, способствующих возникновению окислительного стресса, усиливается избыточное образование продуктов ПОЛ, повышается синтез цитокинов жировой клетчаткой внутренних органов, купферовскими клетками и гепатоцитами, снижается синтез адипонектина – цитокина, подавляющего воспаление,

фиброз и пролиферацию адипоцитов [37, 130, 149, 211]. Все эти факторы приводят к развитию воспалительно-деструктивных изменений печени в виде НАСГ, что и является вторым «толчком» вНАЖБП [9, 84]. Это ведет к повреждению гепатоцитов, воспалению, апоптозу и фиброзу – типичным проявлениям ЖБП на стадии стеатогепатита с прогрессированием до ЦП и печеночной недостаточности [50, 207].

Вместе с тем нельзя недооценивать и роль кишечного дисбиоза в развитии НАЖБП. Важным патогенетическим звеном является нарушение синтеза апо-липопротеидов, транспортной формы для триглицеридов в процессе образования ЛПОНП, а также кишечный эндотоксикоз (наблюдаемый и при АБП), что позволяет рассматривать это состояние в качестве дополнительного источника оксидативного стресса. Полагают, что развитие эндотоксемии у пациентов с НАСГ, с одной стороны, характеризуется повышенной выработкой провоспалительных цитокинов, а с другой стороны – повышенной экспрессией рецепторов к провоспалительным цитокинам. Кроме того, выраженные дисбиотические изменения кишечника, следствием которых и является эндотоксемия, способствуют депрессии ретикулоэндотелиальной системы печени, угнетению антиоксидантной защиты организма, повышению уровня модифицированных форм липопротеидов в крови [39, 205].

В последние годы накапливаются данные о том, что вирус гепатита С сам по себе может вмешиваться в обмен триглицеридов и секрецию ЛПОНП, приводя к развитию или усугублению жировых изменений гепатоцитов и даже развитию атеросклероза [1, 108, 189]. Более того, исследования, посвященные изучению критериев эффективности противовирусной терапии у больных с вирусными гепатитами, показали, что наличие стеатоза печени у данной категории лиц является прогностически неблагоприятным фактором для достижения быстрого и стойкого ответа на проводимую противовирусную терапию [83, 111]. И в тоже время в литературе имеются указания на то, что успешная противовирусная терапия уменьшает степень

ИР и повышает толерантность к глюкозе [127, 191]. Таким образом, ЖБП является актуальной проблемой и при вирусных поражениях печени.

При отсутствии так называемого самоизлечения от ЖБП, возможного только на фоне изменения образа жизни и питания, отмены или уменьшения силы воздействия повреждающего ткань печени внешнего и внутреннего фактора, неизбежно происходят декомпенсация воспаления, нарушения функции гепатоцитов, прогрессирование процесса фиброобразования, диагностика которых возможна при полноценном первичном лабораторном и инструментальном (ультразвуковом) обследовании [12, 58, 76, 82, 105].

Только при создании полной программы с использованием комплекса лечебных мероприятий, непосредственно направленных на патологический агент, усиление защитных свойств элементов клеток печени и предотвращение прогрессирования механизмов повреждения, можно восстановить морфофункциональные показатели, характеризующие нормальную деятельность клеток печени.

1.2 Факторы прогрессирования жировой болезни печени

В связи с тем, что ЖБП является прогрессирующим заболеванием, имеющим в своем развитии различные стадии, а в ряде случаев может наблюдаться и регресс заболевания, особый интерес представляют факторы, влияющие на прогноз болезни, а значит и на показатели выживаемости, инвалидизации и качества жизни больных [9, 20, 71, 177].

Для ЖБП различного генеза данные факторы также различны [149, 188, 195].

В отличие от многих других гепатотоксикантов вероятность развития и прогрессирования алкоголь-индуцированного повреждения печени не носит абсолютно дозозависимый характер, так как болезнь возникает только у части больных [80, 156]. И при одинаковом сценарии ХАИ развиваются различные по тяжести и потенциалу прогрессии формы АБП [5, 87, 153, 187].

В этом аспекте были выделены определенные факторы риска прогрессирования заболевания [5]. На первый план, конечно, выходит количество употребляемого алкоголя, но и здесь зависимость между дозой алкоголя и развитием повреждения печени не совсем закономерна. Исследователи называют приблизительные дозы этанола, приводящие к развитию ЦП: для мужчин более 60-80 г алкоголя в день в течение 10 лет и более, для женщин – более 20 г в сутки. Тем не менее, употребление алкоголя даже в этих количествах вызывает ЦП только у 6-41% людей [18, 56, 72].

На развитие АБП влияет также и вид употребляемого алкогольного напитка. Проведенное в Дании исследование с участием 30 тыс. человек показало, что употребление пива и других спиртосодержащих напитков по сравнению с вином повышало риск возникновения АБП в 2,5 раза [51, 80, 199].

Широко известно и то, что употребление алкоголя вне приемов пищи увеличивает шансы развития АБП в 3,4 раза. Кроме того, доказано, что лица, ежедневно принимающие алкоголь, подвержены развитию АБП в 2,5 раза чаще, нежели выпивающие только эпизодически [5, 156, 182, 213].

Исследователи акцентируют внимание и на том факте, что женщины в 2 раза более предрасположены к АБП: склонны к развитию более тяжелых поражений под воздействием низких доз алкоголя и меньшей продолжительности ХАИ [13, 45]. Это объясняется рядом гендерных особенностей: меньшим содержанием у женщин алкогольной дегидрогеназы желудка, зависимостью скорости всасывания алкоголя от фазы менструального цикла, более медленным эстрогензависимым печеночным и внепеченочным метаболизмом алкоголя, более высоким содержанием жировой ткани, меньшей устойчивостью к оксидативному стрессу и определенным активирующим влиянием эстрогенов на различные звенья иннантного иммунитета и воспалительного каскада в паренхиме печени [56, 86].

Кроме этих факторов, на течение АБП у женщин влияет также и индекс массы тела (ИМТ). В 2010 году были получены результаты проспективного когортного исследования длительностью 6 лет с включением 1 млн. 230 тыс. женщин (средний возраст 56 лет). При обработке результатов учитывались количество употребляемого алкоголя, количество выкуриваемых сигарет, социально-экономический статус и уровень физической активности. Среди женщин с ИМТ от 22,5 до 25 кг/м², принимавших алкоголь в количестве менее 70 г этанола в неделю, абсолютный риск развития ЦП на 1000 женщин в течение 5 лет составил 0,8. Данный показатель увеличивался до 1,0 в случае ИМТ выше 30. При употреблении более 150 г в неделю такой риск составил 2,7 и 5,0 соответственно. Основываясь на полученных данных, авторы пришли к заключению, что избыточная масса тела влияет на развитие ЦП у женщин, употребляющих алкоголь [63, 153].

Ожирение (особенно висцеральное), которое также является причиной и НАЖБП, существенно отягощает течение АБП не только у женщин [80]. Общие при АБП и НАЖБП патогенетические механизмы повышают активность гепатита, способствуют раннему формированию ЦП и увеличивают смертность от всех форм АБП. По данным С.Hartetal (2010), сочетание ожирения и злоупотребление алкоголем экспоненциально увеличивает риск смерти от заболевания печени по сравнению с непьющими людьми с нормальным весом [80, 190].

Немалую роль в прогрессировании АБП играет и генетический полиморфизм ферментов, особенно алкогольдегидрогеназы, ацетальдегиддегидрогеназы и цитохрома P540 [208].

Инфекция вирусами гепатитов у лиц, страдающих АБП, значительно усугубляет течение заболевания, однако не все авторы поддерживают эту точку зрения [189, 191].

Нарушение питательного статуса, как и ожирение, существенно снижает толерантность к токсическому действию алкоголя и потенцирует

патологические метаболические иммуно-воспалительные процессы, вызываемые ХАИ [5, 165].

Проведенные многочисленные исследования по прогнозированию течения АБП показали, что помимо детально изученных и описанных выше условий к факторам высокого риска и прогрессирования АБП при ХАИ также относятся: курение, прием медикаментов, наркотиков, экологические и профессиональные вредности, избыточный бактериальный рост в кишечнике, перегрузка железом (врожденный гемохроматоз), этническая принадлежность, а также генетический полиморфизм ферментов не только метаболизирующих этанол, но и контролирующей механизмы воспаления и образования коллагена [192].

Уже изучены, но возможно представлены не так многогранно как при АБП, факторы прогрессирования заболевания и при НАЖБП [168, 175].

В целом для НАЖБП характерно доброкачественное течение. Развитие ЦП у данной категории больных отмечено в 5% случаев в течение 7-летнего периода наблюдения [200]. Только у 3% больных НАСГ развивается печеночная недостаточность, требующая трансплантации печени [164]. Однако, как показывают исследования, уже при первичном обследовании пациентов с НАСГ у 30-40% обнаруживается фиброз, у 10-15% - больных ЦП. Прогрессирование НАСГ, с последующим развитием фиброза и ЦП отмечено более чем у 50% больных [179]. Несмотря на то, что для большинства пациентов с НАСГ не имеющих признаков 4 стадии фиброза или ЦП, риск летального исхода в течение 5-10 лет от момента выявления НАСГ достаточно низок, следует отметить, что для пациентов с более выраженными стадиями НАСГ подобный риск остается высоким. Данные последних исследований с 10-ти летним периодом наблюдения свидетельствуют, что выживаемость больных с НАЖБП на 10-30% меньше, чем пациентов без таковой [181].

Факторы, влияющие на прогноз у больных НАЖБП, следующие: наличие сопутствующей патологии, в первую очередь ожирения, СД 2 типа,

дислипидемия, артериальная гипертензия, проводимая неадекватная коррекция метаболических нарушений [150]. Общеизвестными предикторами прогрессирования фиброза, а значит, и самого заболевания являются: женский пол, возраст старше 45 лет, наличие абдоминального ожирения и СД тип 2 [25, 33, 135]. Более того, СД 2 типа также связан с риском летального исхода у больных с НАЖБП. Неблагоприятное течение НАЖБП, безусловно, сопряжено и со степенью морфологических изменений в печени.

Проведено несколько контролируемых исследования по доказательству определения факторов риска прогрессирования фиброзных изменений в печени у пациентов с НАСГ. Так, по данным X. Dixon с соавт. (2010) таковыми являются: артериальная гипертензия, увеличение активности АЛАТ и индекс ИР (НОМА-IR) более 5. V. Ratziuetal с соавт. (2007) представили свои факторы риска: ИМТ более 28 кг/м^2 , увеличение активности АЛАТ в 2 раза и более, уровень триглицеридов более $1,7 \text{ моль/л}$, возраст старше 50 лет [178, 198].

Мехтиев С.Н. с соавт. (2011) ещё более детализировали прогностические критерии при НАСГ. На основании полученных данных при обследовании 112 больных с НАЖБП и СД 2 типа, было показано, что развитие НАСГ у данной категории больных зависит от длительности диабета – более $3,0 \pm 0,2$ лет и наличия избыточной массы тела (ИМТ более $26,4 \pm 0,4 \text{ кг/м}^2$). А в качестве дополнительных прогностических критериев рассматриваются: снижение индекса АсАТ/АЛАТ - менее 0,96, повышение активности щелочной фосфатазы – более $78,5 \pm 5,9 \text{ ЕД/л}$, снижение уровня ЛПВП – менее $1,42 \pm 0,04 \text{ ммоль/л}$, повышение триглицеридов – более $2,1 \pm 0,08 \text{ ммоль/л}$ и повышение общего холестерина - более $6,1 \pm 0,07 \text{ ммоль/л}$. Факторы, свидетельствующие о возможности неблагоприятного течения НАЖБП с быстрым прогрессированием фиброза печени и высоким риском формирования ЦП у пациентов с СД 2 типа и НАСГ были представлены следующими показателями: возраст больных более 54 лет, длительность СД

более 5 лет, ИМТ более $26,4 \pm 0,4$ кг/м², а также наличие гиперинсулинемии и дислипидемии (уровень общего холестерина более 7 ммоль/л, триглицеридов более 2,4 ммоль/л). Выделение более 2 критериев из перечисленных свидетельствует о высоком риске ЦП [49].

Представленные в современной литературе сведения о факторах прогрессирования АБП и НАЖБП, к сожалению, не являются унифицированными [29, 214]. При этом авторы каждый раз пытаются дополнить этот перечень своими данными, которые ежегодно регистрируются на основании расширения спектра диагностических инструментальных и лабораторных методов с ключевым акцентом на определение стадии фиброза печени как универсального критерия прогрессирования любого ХДЗП [17, 64, 65, 70, 91, 105, 117, 121, 125, 134, 180, 184].

1.3 Гепатотропная терапия при стеатозах и стеатогепатитах с позиции доказательной медицины

Доказательная медицина—это современное направление в практической и научной медицине. В настоящее время по системе градаций доказательности должны быть представлены все клинические рекомендации по диагностике и медикаментозной и немедикаментозной терапии заболеваний. Так, в данной системе учитывается сила рекомендаций (сильная или слабая), а также уровень качества доказательств (высокий, средний, низкий). Однако диагностические и лечебные аспекты при ЖБП не всегда содержат информацию с позиции доказательной медицины [27, 73].

Поражение печени различной этиологии происходят примерно в одной и той же последовательности, называемой «печеночный континуум», конечным звеном которого является ГЦК [67, 185, 206]. Поэтому эффективная терапия и меры профилактики не только развития самих ХДЗП, но и возможность продуктивно вмешаться в данный континуум в настоящее

время, являются одной из наиболее актуальных проблем современной гепатологии.

Несмотря на достижения последних лет в области клинической фармакологии ХДЗП, выбор тактики лечения для таких больных является трудной задачей [11, 67, 206]. При невозможности (наличии противопоказаний, непереносимости лекарственных препаратов, отказе пациента от терапии) проведение этиотропного лечения или при недостаточной её эффективности, а также при отсутствии утвержденных стандартов/алгоритмов терапии ХДЗП сложность выбора необходимых по эффективности и доказательности лекарственных мероприятий значительно увеличивается [27, 47, 195]. Эти же обстоятельства можно отнести и к лечению ЖБП. Так, до сих пор нет оптимального препарата, доказавшего свою эффективность при ЖБП по влиянию на все проявления заболевания: клинические, лабораторные и морфологические (а именно регрессию степени фиброза печени), с позиции современной доказательной медицины [27, 47, 73].

Дискуссионной является в научной среде и сама тема гепатопротекции / препаратов-гепатопротекторов – так часть специалистов, считают, что данный термин используется необоснованно широко. И что, только вакцины против гепатитов В и А, по мнению известного гепатолога Эрвина Кунца, можно назвать истинными гепатопротекторами [47].

В литературе также используется и термин «гепатотропные препараты», который не ставит в неловкое положение авторов, публикующих информацию о лекарственных препаратах, способных благодаря своим механизмам действия, обеспечивать улучшение функционирования различных печеночных структур, а также влияние на характер течения и прогноз ХДЗП [52, 89, 95].

Нужно отметить, что как в отношении определения самой группы обсуждаемых препаратов, так и в отношении её классификации, единого мнения специалистов в настоящий момент не существует. В разные годы в

основу классификаций были положены разные характеристики: происхождение препаратов из того или иного сырья, химическая структура активного компонента, ведущий фармакологический механизм действия, АТС-критерии (анатомо-терапевтическая классификация), заработанные экспертами ВОЗ и Норвежским институтом общественного здоровья в 1969 г., а также «смешанный» подход к классифицированию [47, 55].

Однако сегодня если говорить о препаратах для лечения ЖБП, то речь может пойти только о ряде из них, которые получили подтверждение своей эффективности по данным рандомизированных клинических исследований (РКИ), рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (РПКИ) или данным мета-анализов, опубликованных в современной литературе [37, 47].

В основе большинства патогенетических механизмов поражения гепатоцитов, в том числе и при ЖБП, лежит повреждение мембранных структур, что делает обоснованным применение средств, оказывающих восстанавливающее и регенерирующее действие на структуру и функции клеточных мембран, тормозящих деструкцию гепатоцитов [155, 206].

Так в 70-80 годы XX века начался активный поиск новых терапевтических средств с мембранстабилизирующим эффектом среди представителей антиоксидантов. С этой позиции в ряде экспериментальных и клинических работ как группа «свободнорадикальных мусорщиков» были представлены: липоевая кислота, витамины А, Е, С, силимарин, дибунол, тауфон, мексидол, урсодезоксихолевая кислота (УДХК), препараты каталазы, тиотриазолин. Однако, не все из них показали убедительные результаты по лечению НАЖБП [35, 52, 170, 204].

Классическими мембранстабилизаторами давно признаны фосфолипидные препараты. Фосфолипиды – это высокоспециализированные липиды, являющиеся компонентами мембран клеток и клеточных структур организма. Гепатопротективное действие эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) основывается на ингибировании процессов перекисного окисления

липидов, в частности воздействия на супероксиддисмутазу и малоновый диальдегид, которые рассматриваются как одни из ведущих звеньев патогенеза поражений печени. Восстанавливая наружную мембрану полиненасыщенными жирными кислотами гепатоцитов, ЭФЛ уменьшают доступ кислорода к ним, тем самым снижая скорость образования свободных радикалов [43, 154]. Таким образом, действие ЭФЛ заключается: в восстановлении структуры мембран гепатоцитов; антифибротическом эффекте за счет предотвращения аккумуляции коллагена; нормализации метаболизма липидов печени, являясь структурными и функциональными элементами липопротеидов; ингибировании перекисного окисления липидов; гиполипидемическом и гипогликемическом эффектах [23, 78].

Вопросы доказанной эффективности ЭФЛ при ЖБП достаточно дискуссионны [60, 66, 67, 75, 154], несмотря на наличие обоснованных механизмов у данных препаратов по потенциальной способности влиять на основные звенья в патогенезе заболевания [13, 209]. Один из ведущих специалистов в изучении фармакологии ЭФЛ – польский профессор К.Й. Гундерман в 1998 году провел формальный мета-анализ имеющихся на тот момент исследований эффективности полиненасыщенного фосфатидилхолина у пациентов с хроническими гепатитами и ЖБП [44, 154]. Работа включала 9 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований, проведенных у 409 пациентов. Суммарный эффект позитивного воздействия ЭФЛ на 26,6% превосходил эффект плацебо. К сожалению, данный мета-анализ вряд ли может расцениваться как полноценный, так как он выполнен не в соответствии с существующими правилами, выработанными для мета-анализов Кокрейновским сообществом [47]. Позже, в 2005 году в Китае был опубликован систематический обзор с мета-анализом, выполненный группой специалистов под руководством Ни Г.Р., в котором анализировались результаты 6 рандомизированных двойных слепых исследований, проведенных у 568 пациентов с хроническими гепатитами, включая стеатогепатиты. В целом было показано, что ЭФЛ

значимо улучшают биохимические показатели (АлАТ, билирубин), гистологическую картину и выраженность клинических симптомов. Согласно информации Н.Б. Губергриц, в исследовании Ни G.P. с соавт. влияние препаратов на общую выживаемость больных оказалось недостоверным [47].

Результаты ряда зарубежных и отечественных клинических исследований показали способность ЭФЛ в высоких дозах увеличивать продолжительность жизни у больных с АБП, особенно на стадии острого гепатита и ЦП класса В по классификации Чайлд-Пью. Однако, убедительных данных о том, что этих больных регрессировала степень фиброза, представлено не было. Но при этом было отчетливо показана положительная клинико-лабораторная динамика в картине заболевания [35].

НАСГ – наиболее изученное заболевание, в лечении которого ЭФЛ показали свою эффективность [30, 42]. Но это были исследования, проводимые на немногочисленном количестве больных. Gonciarz Z. с соавт. Изучали влияние 6-ти месячной терапии ЭФЛ у 15 пациентов с ЖБП и СД 2 типа. У 4 пациентов из 15 явления жировой инфильтрации печени в биоптатах полностью исчезли, у 3-х – значительно уменьшились. Ohbayashi H. и соавт. получили сходный эффект ЭФЛ у 6 из 8 обследованных лиц с НАСГ. Arvind N. сравнил 3-х месячный курс ЭФЛ (n=20) и УДХК (n=20). Пациенты были представлены, как больными с СД 2 типа, так и с ожирением. В группах получавших ЭФЛ была получена более убедительная клиническая, лабораторная и сонографическая динамика показателей, чем в группе с УДХК [47].

Если давать характеристику УДХК, то заметим, что она обладает достаточно разноплановым механизмом действия [32]. Оковитый С.В. с соавторами в монографии «Гепатопротекторы» выделили следующие механизмы её действия [55]: выведение токсичных эндогенных гидрофобных желчных кислот (ЖК) в результате конкурентного ингибирования их всасывания в кишечнике; конкурентное ингибирование секреции токсичных

гидрофобных ЖК в кишечнике; предотвращение токсического действия гидрофобных ЖК в критических точках клеточного метаболизма; холеретический эффект; прямое стабилизирующее действие на мембраны гепатоцитов. В том числе в ряде работ доказана способность УДХК приводить к регрессу фиброза в печени. Однако доказательная база по эффективности УДХК при ЖБП не многочисленна [42, 47]. Работы, проведенные до 2007 года у больных с НАСГ и неалкогольным стеатозом (4 работы согласно данным систематического обзора Orlando R. et al.) при использовании сонографических и гистологических критериев эффективности не позволили сделать однозначного вывода о влиянии УДХК на течение стеатоза [47]. Musso G. et al. (2010) в своем мета-анализе по 6 РКИ, включавших 340 больных с НАСГ и 113 лиц со стеатозом, получавших УДХК, также не смогли представить однозначных выводов по влиянию препарата на течение стеатоза по сравнению с плацебо даже по данным инструментальных и морфологических данных [185]. 2012 год – год максимального количества работ, посвященных изучению УДХК при НАЖБП также не принес абсолютного оптимизма. При этом убедительно было показано, что только высокодозная терапия УДХК (30 мг/кг) способна уменьшить степень морфологических признаков воспаления при НАСГ. Однако, параллельно наблюдалось прогрессирование фиброз печени у больных. Биохимическая же динамика была положительной только в отношении показателя Г-ГТП, но при этом возрастал уровень билирубина. Влияние терапии на уровень трансаминаз и ЩФ не отличалось от группы плацебо (мета-анализ 3 РПКИ) [47, 174].

Согласно Американским рекомендациям по лечению НАЖБП, УДХК вообще не рекомендуется для лечения НАЖБП и НАСГ (класс рекомендаций 1 (сильная рекомендация), уровень достоверности В (средний) [63, 122].

Исследований по эффективности УДХК у пациентов с вирусными гепатитами, особенно НСВ, насчитываются единицы. В Кокрейновском обзоре и мета-анализе по результатам 29 РКИ (Chen W. et al., 2007) было

показано, что желчные кислоты, в том числе УДХК, могут уменьшать уровень АЛАТ, но не влияют на риск возникновения ЦП, степень портального и перипортального воспаления и персистенцию HCV-РНК у лиц с HVC-инфекцией. Хотя в ряде работ было показано, что при сочетанной или предшествующей противовирусной терапии препаратами УДХК возрастает возможность получения авиремического ответа у больных с HVC-инфекцией и ЖБП [47, 131].

Достаточно распространены в гепатологии препараты расторопши (силимарин) [15, 79, 147, 173, 203], однако в настоящее время они не получили убедительных доказательств своей эффективности при ЖБП, хотя работы в данном направлении активно проводятся [43, 55, 61].

Влияние силимарина на клетки печени свести к следующим типам: антиоксидантное действие; прямое и/или опосредованное (через антиоксидантные эффекты) модулирующее влияние на воспаление и фиброгенез; прямое и/или опосредованное влияние на метаболические процессы в гепатоцитах. При НАЖБП в особенности зарекомендовал себя комплекс силибинина с фосфатидилхолином. В эксперименте на животных этот комплекс способствовал уменьшению стеатоза, нормализации уровня общего холестерина, липопротеидов низкой и высокой плотности, нормализации уровня инсулина, НОМА- IR, снижению активности адипонетина [15, 173]. Часть этих эффектов объясняется антиоксидантным действием силибинина, его способностью уменьшать перекисное окисление липидов, восстанавливать запасы глутатиона и запасы АТФ в митохондриях. В данном исследовании силибинин в составе фитосом способствовал уменьшению воспалительно-некротической реакции, препятствовал формированию телец Мэллори и фиброза. Сходные результаты получены при лечении НАЖБП комплексом силибинина с фосфолипидами и витамином Е у людей, при этом отмечено снижение маркеров системного воспаления, активности трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы [79].

Большая часть работ посвящена изучению эффекта флавоноидов (в том числе силимарина) при алкогольной и вирусных болезнях печени. Cochrane Collaboration group провела анализ исследований эффективности силимарина /силибина при острых и хронических болезнях печени. Среди 1831 публикаций было отобрано 13 отвечающих критериям исследований высокого качества. В 10 из них пациенты получали силимарин per os, силибинин в составе фитосом per os – в двух, и силибинин в комбинации с фосфатидилхолином – в одном. Cochrane Collaboration group сделала заключение, что на основе этих данных нельзя утверждать о выраженном влиянии препаратов расторопши на течение печеночной патологии, однако, у пациентов с алкогольной болезнью печени без антител к HCV отмечено снижение смертности на 50% по сравнению с группой плацебо ($p < 0,05$) [47, 147, 173].

Согласно теории американского ученого Lieber C.S., известного своими работами по изучению ЭФЛ, к эссенциальным нутриентам относится и метионин, целесообразность применения которого при ЖБП обоснована достаточно давно [47, 110].

В механизме действия препарата можно выделить несколько составляющих, необходимых для коррекции метаболического гомеостаза гепатоцитов. Прежде всего, метионин является естественным донором лабильных метильных групп, необходимых для синтеза адеметионина, мощного эссенциального нутриента, а также для синтеза фосфолипидов (и в частности фосфатидилхолина) и других биогенных аминов. А это значит, что метионин и аденозилметионин (S-AdoMet) выступают как мощные индукторы естественных ЭФЛ [47, 151]. Во-вторых, за счет нормализации соотношения холестерина и фосфолипидов он восстанавливает текучесть клеточных мембран, а значит, является и мембранстабилизатором. А все эти процессы требуют нормализации при ЖБП. Более того, благодаря реакциям метилирования, в которых участвует S-AdoMet, при HCV-инфекции повышается восприимчивость к интерфернотерапии, а значит, возможно

потенцирование противовирусной терапии. Участие SАМе в реакциях транссульфурирования обеспечивает восстановление антиоксидантной системы организма за счет повышения синтеза глутатиона, а значит и уменьшается повреждение клеточных структур токсичными свободными радикалами [55, 170].

Дополнительной характеристикой SАМе является и его способность уменьшать уровень гомоцистеина, высокий уровень которого сегодня рассматривается как фактор риска развития стеатоза и фиброза печени, особенно в сочетании с HCV-инфекцией [108, 140, 152, 189].

В эксперименте показаны противовоспалительные и антифибротические свойства SАМе, что также позволяет рассматривать его как потенциальный препарат для лечения ЖБП с многогранными патогенетическими механизмами и полиэтиологичностью развития [68, 95, 190].

Однако, данные опубликованные в современной литературе по этому вопросу не всегда однозначны и не лишены критики. В настоящее время представлены данные только 1 Кокрейновский обзор и 1 мета-анализ по 9 РПКИ (n=434) у больных с АБП и терапией SАМе, где препарат не продемонстрировал значимого влияния на конечные точки заболевания (выживаемость, сокращение сроков до трансплантации печени), а влиял лишь на суррогатные: уменьшал клинико-лабораторные проявления холестаза, симптомы депрессивного состояния и нормализовывал уровень трансаминаз.

Высококачественных РКИ, в которых бы исследовалось воздействие SАМе на течение НАЖБП, в доступной литературе, к сожалению, обнаружить не удалось. Опубликованы лишь единичные работы, где на небольшом количестве пациентов с НАСГ было показано, что наряду с соблюдением диеты, направленной на снижение массы тела, SАМе обеспечивал нормализацию показателей цитолиза и улучшение сонографической картины печени, которые могли оставаться в пределах нормы в течение 2 месяцев даже после окончания курса лечения [13, 47, 55].

Таким образом, SАМе с хорошим терапевтическим потенциалом и многовекторноммеханизме действия, по-прежнему нуждается в проведении клинических исследований у лиц с ЖБП [47, 55].

На сегодняшний день в гепатологии также существуют рекомендации и по использованию комбинаций гепатотропных препаратов с различными механизмами действия, обеспечивающих аддитивный эффект в лечении ХДЗП и ЖБП в частности. Оптимальными и патогенетически обоснованными считаются следующие комбинации: УДХК и ЭФЛ, УДХК и SАМе, УДХК и силимарин, ЭФЛ и SАМе, ЭФЛ, витамины группы В, витамин Е и L-карнитин, ЭФЛ и глицирризированная кислота[25, 43, 52, 67, 89, 104, 109]. Клиническое применение и результаты действия большинства комбинированных препаратов представлены преимущественно в отечественной литературе, но уровень доказательности данных работ не оптимален [21, 43].

Резюме.

Жировая болезнь печени в настоящее время рассматривается как заболевание с многофакторным механизмом развития, как заболевание, при котором не до конца однозначно представлены факторы прогрессирования и циррозогенности. При этом остается ряд диагностических и прогностических критериев, выявление которых сможет улучшить качество ведения таких пациентов и позволит обеспечить персонафицированный подход к терапии с учетом современных методик диагностики по структурно-функциональному состоянию печени у больных с ЖБП. Особое внимание по данному направлению должно быть уделено степени жировой дегенерации печени и степени активности стеатогепатита, как потенциально обратимым звеньям в «печеночном континууме» ЖБП.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Работа была выполнена на кафедре госпитальной терапии ГБОУ ВПО ПГМУ имени академика Е.А.Вагнера Минздрава России, на базе Пермской краевой клинической больницы (отделение гастроэнтерологии, зав. отделением М.Б.Кац) и Пермской краевой инфекционной больницы (краевой гепатологический центр, руководитель центра – заслуж. врач РФ, к.м.н. Р.Б.Гальбрайт).

Это было контролируемое рандомизированное исследование. При его планировании был использован простой открытый параллельный дизайн с двумя этапами (диагностический и терапевтический).

Первый этап – подбор пациентов для включения в группы наблюдения с последующим проведением комплекса диагностических процедур. Критерии включения в исследования были следующими:

- возраст 18 лет и старше;
- соответствие диагностическим критериям хронического стеатогепатита алкогольного (АСГ) и неалкогольного генеза (НАСГ–первичный);
- степень активности гепатита: минимальная и умеренная;
- письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Также учитывались критерии невключения в группы наблюдения:

- хронические гепатиты иной этиологии: вирусные, аутоиммунные, лекарственные, гепатиты в рамках болезней накопления и наследственных заболеваний;
- высокая степень активности гепатита;
- гепатиты с внепеченочными проявлениями;
- очаговые поражения печени;
- цирроз печени;

- фиброзирующие процессы в других органах;
- ожирение выше 1 степени;
- злокачественные новообразования;
- аутоиммунные заболевания без поражения печени;
- острое воспаление или оперативное вмешательство в предшествующий месяц;
- операции на сосудах брюшной полости в анамнезе;
- сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации;
- хроническая сердечная недостаточность III-IV стадии;
- беременность, лактация;
- приём препаратов за 3 предшествующие месяца, включая гепатотропные средства, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, гиполипидемические препараты, блокаторы рецепторов к альдостерону и гиполипидемические средства.

Для выделения особенностей структурно-функционального состояния печени при стеатогепатитах различного генеза на первом этапе работы была обследована и группа контроля - здоровые лица (n=10), сопоставимые по полу и возрасту с пациентами групп наблюдения. У них также были проведены все исследования, исключая острые или хронические поражения печени.

На втором этапе, после инициальных диагностических процедур и получения добровольного согласия пациентов уже на проведение лекарственной терапии, была проведена рандомизация больных для выбора лекарственных препаратов на срок 3 месяца.

По завершению 3 мес. терапии всем пациентам вновь было проведено комплексное обследование с изучением основных показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние печени за исключением УЗ-эластографии.

Основной дизайн работы представлен на схеме (рис.1).

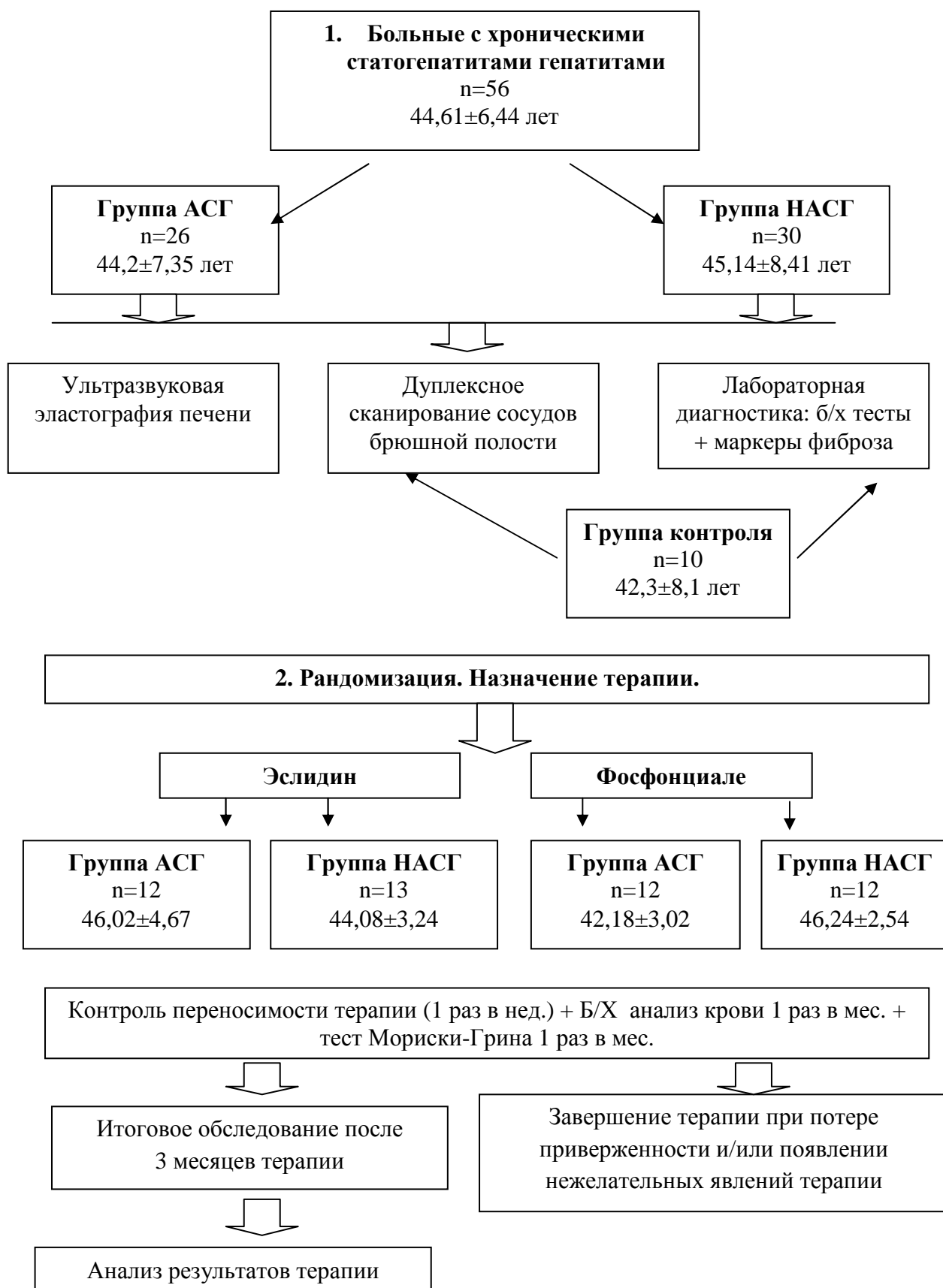


Рисунок 1 - Дизайн исследования

2.2 Характеристика пациентов, включенных в клиническое исследование

На проведения исследования, включающего комплекс диагностических процедур (инвазивных и неинвазивных), а также на использование у пациентов разрешенных в РФ лекарственных средств (фармгруппа – гепатопротекторы) было получено разрешение локального Этического комитета при ГБОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава России (с ноября 2014 года – ПГМУ). Также были соблюдены все положения Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования, 1993, пересмотр 2008 г.).

Так в исследование были включены 56 пациентов (26 – салкогольным стеатогепатитом (АСГ) и 30 – с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ)).

Характеристика группы с хроническим АСГ группы представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клиническая характеристика больных с АСГ ($M \pm \sigma$, n (%))

Характеристика	АСГ (n=26)
Возраст, лет	44,14 \pm 7,35
Мужчины, n (%)	20 (76,92%)
Женщины, n (%)	6 (23,08%)
Масса тела, кг	65,4 \pm 17,4
ИМТ, кг/м ²	22,4 \pm 5,5
Стаж заболевания, годы	3,5 \pm 2,1

Особенности группы: 20 мужчин (76,92%) и 6 женщин (23,08%) в возрасте от 31 до 56 лет, средний возраст составил 44,2 \pm 7,35 лет. При этом это были пациенты преимущественно с нормальным индексом массы тела (ИМТ) – среднее значение показателя: 22,4 \pm 5,5 кг/м². Стаж заболевания со

слов больных и/или по данным медицинской документации составил от 6 мес. до 7 лет (среднее значение показателя: $3,5 \pm 2,1$ годы). Алкогольный генез гепатита подтверждался на основании данных анамнеза (указание на регулярное употребление алкоголя в гепатотоксических дозах более 40 г чистого этанола в день в течение не менее 5 лет), результатов тестирования по опросникам AUDIT и CAGE, а также по косвенным объективным и лабораторным признакам хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) [45]. При этом у пациентов данной группы тщательно исключались другие причины поражения печени, включая вирусные гепатиты и НАЖБП.

Сопутствующая патология наблюдалась у 16 больных из 26 в группе АСГ (рис.2). Спектр сопутствующей патологии был представлен следующим образом: артериальная гипертензия (АГ) 1 степени - у 8 пациентов; язвенная болезнь (ЯБ) - у 3, бронхит курильщика – у 9, хронический панкреатит (ХП) – у 8 пациентов. Сочетание АГ+ЯБ – 3 чел., ХП+АГ – 2 чел., ЯБ+ХП – 2 чел., бронхит курильщика + ЯБ – 3 чел., бронхит + АГ – 6 чел.

Все заболевания находились в стадии ремиссии или стабилизации.

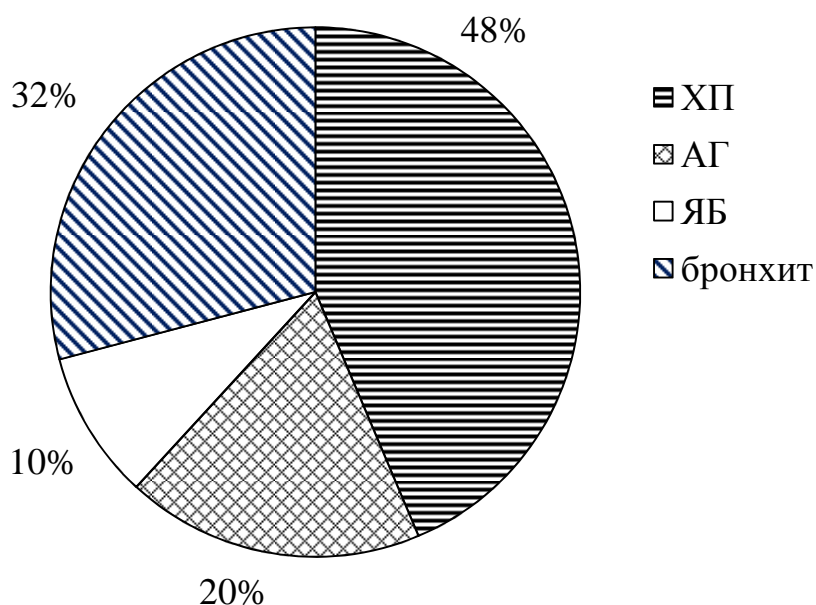


Рисунок 2 – Спектр сопутствующей патологии в группе АСГ

2-ая группа – 30 пациентов с хроническим неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Общая характеристика группы представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Клиническая характеристика больных с НАСГ ($M \pm \sigma$, n (%))

Характеристика	НАСГ (n=30)
Возраст, лет	45,14±8,41
Мужчины, n (%)	12 (40%)
Женщины, n (%)	18 (60%)
Масса тела, кг	91,8±17,6
ИМТ, кг/м ²	31,7±5,6
Стаж заболевания, годы	4,2±1,3

Особенности группы: 12 мужчин (40%) и 18 женщин (60%) в возрасте от 38 до 64 лет, средний возраст - 45,14±8,41лет. Это были пациенты преимущественно с повышенным индексом массы тела (ИМТ) – среднее значение показателя: 31,7±5,6 кг/м². Стаж заболевания со слов больных и/или по данным медицинской документации составил от 1 года до 8 лет (среднее значение показателя: 4,2±1,3 годы). Диагноз НАСГ на основании критериев, рекомендованных Российской гастроэнтерологической ассоциацией (2012) [69].

Сопутствующая патология наблюдалась у 16 больных из 30 в группе НАСГ (рис.3). Спектр сопутствующей патологии был представлен следующим образом: артериальная гипертензия (АГ) 1-2 степени - у 10 пациентов; язвенная болезнь (ЯБ) - у 1, бронхит курильщика – у 2, хронический панкреатит (ХП) – у 14 пациентов, ожирение 1 степени – у 8 чел., избыточная масса тела – у 12 чел., сахарный диабет – у 4 чел., нарушение толерантности к глюкозе – у 8 чел., патология билиарного тракта – у 12 человек. В 64% случаев пациенты имели сочетание сопутствующих заболеваний, но при этом медикаментозная коррекция их на период

обследования не требовалась. Все заболевания находились в стадии ремиссии или стабилизации.

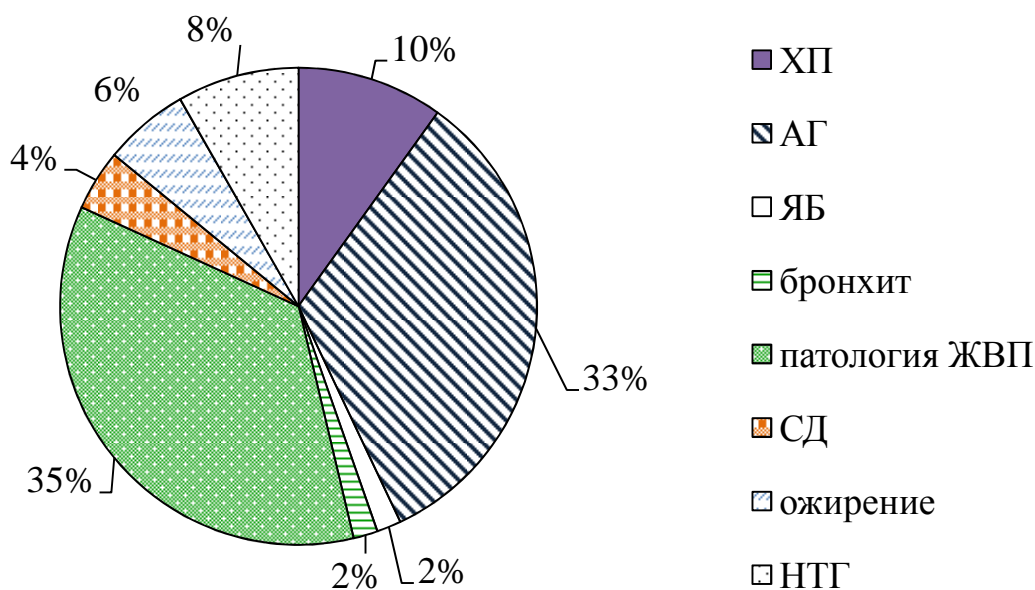


Рисунок 3 – Спектр сопутствующей патологии в группе НАСГ

В таблице 3 представлена сравнительная характеристика групп наблюдения.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика групп наблюдения (M±σ)

Характеристика	Здоровые (n=10)	АСГ (n=26)	НАСГ (n=30)
Возраст, лет	42,3±8,10	44,2±7,35	45,14±8,41
Мужчины, n (%)	5 (50%)	20 (76,92%)	12 (40%)*
Женщины, n (%)	5 (50%)	6 (23,08%)	18 (60%)*
Масса тела, кг	64,23±18,61	65,4±17,4	91,8±17,6*
ИМТ, кг/м ²	23,13±2,43	22,4±5,5	31,7±5,6*
Стаж заболевания, годы	-	3,5±2,1	4,2±1,3
Количество больных с сопутствующей патологией	-	16	16

Примечание:* - различия между группами больных достоверны при $p < 0,05$ (р - критерий Манна-Уитни)

2.3 Методы исследования

Для подтверждения хронического поражения печени и выявления критериев исключения все участники подвергались тщательному общеклиническому обследованию. При опросе особое внимание уделялось детализации жалоб, уточнению возможных факторов риска гепатита, таких как длительный прием лекарственных препаратов, употребление алкоголя, оперативные вмешательства и гемотрансфузии в прошлом, промышленные вредности, профессиональный контакт с биологическими средами. Подробно изучалась сопутствующая патология каждого пациента.

Едиными для групп, включая здоровых лиц, являлись следующие обследования: полный объективный физический осмотр, рассчитывался ИМТ, оценивали объем талии и объем бедер с расчетом их соотношения; общий анализ крови (включая тромбоциты), общий анализ мочи, биохимический анализ крови (АлАТ, АсАТ, ЩФ, Г-ГТП, общий и связанный билирубин, альбумин, глюкоза, липидный спектр, ПТИ), рентгенография органов грудной клетки (либо флюорография), ЭКГ, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (дополнительно анализировали величину косого вертикального размера правой доли печени (КВР ПД) – как косвенного признака активности воспаления в паренхиме органа.

2.3.1 Методы верификации жировой болезни и её этиологии

Патогномоничных клинических симптомов/синдромов для жировой болезни печени (ЖБП) не существует [20]. Из спектра клинических проявлений оценивали наличие следующих синдромов: болевой абдоминальный, желудочная и/ или билиарная диспепсия, астенический синдром, желтуха, гепато-спленомегалия.

По данным биохимического анализа крови при ЖБП (стадия стеатогепатита) характерным являются: повышение активности трансаминаз

(АлАТ, АсАТ) не более 4-5 норм, повышение уровня гамма-глутаминтранспептидазы (Г-ГТП) в пределах 2 норм, реже щелочной фосфатазы (ЩФ) не выше 2 норм и билирубина (до 1,5-2 норм). Коэффициент де Риттиса (АсАТ/АлАТ) при ЖБП, как правило, не превышает 1,3. При алкогольном генезе заболевания он чаще не менее 2,0 [45, 69].

У всех пациентов в группах сравнения обязательно исследовались показатели липидного спектра. Диагностическими считались отклонения концентрации триглицеридов в сыворотке более 1,7 ммоль/л, ЛПНП более – 3,5 ммоль/л, содержание ЛПВП менее 1,0 ммоль/л у мужчин и 1,2 ммоль/л у женщин.

Критериями ЖБП по данным УЗИ печени считались:

- диффузное увеличение «яркости» печеночной паренхимы, при этом эхогенность печени должна превышать эхогенность почек и селезенки;
- гепатомегалия различной степени выраженности;
- нечеткость визуализации правой доли печени и диафрагмы;
- нечеткость сосудистого рисунка;
- дистальное затухание ЭХО-сигнала.

Известно, что УЗИ имеет высокую чувствительность (89%) и специфичность (93%) при выявлении стеатоза печени [53]. Однако, эти диагностические критерии зависят от интенсивности поражения печени. При вовлечении в патологический процесс более 30% паренхимы органа чувствительность возрастает до 89,7%, а специфичность – до 100%.

Для оценки степени стеатоза учитывали критерии, предложенные Бацковым С.С. (1998) с чувствительностью метода – 87-90% и специфичностью – 89-97%. Так сонографические признаки 1 степени стеатоза (S_1) были: только умеренное диффузное повышение эхогенности печени; для 2 степени (S_2) – значительно выражено диффузное повышение эхогенности печени+незначительно ухудшена визуализация печеночных вен + невыраженная гепатомегалия; для 3 степени (S_3) характерно: увеличение правой и левой доли печени + ухудшена визуализация печеночных вен +

выражено дистальное затухание ЭХО-сигнала + значительно выражена тотальная гиперэхогенность паренхимы печени + затруднена визуализация диафрагмального контура + нарушена ангио-архитектоника печеночных вен; 4 степень (S_4) - все критерии S_3 представлены максимально [6, 81].

В ряде случаев пациентам проводили КТ органов брюшной полости, по данным которой также выявляли специфические признаки ЖБП, а именно: снижение рентгеноплотности печени на 3-5 HU (норма 50-75 HU); рентгеноплотность печени меньше таковой у селезенки; более высокая плотность внутривенных сосудов, воротной и нижней полой вен по сравнению с печеночной тканью; пересечение нормальными кровеносными сосудами печени зон пониженной рентгеноконтрастности (что характерно для очаговой жировой дистрофии) [69, 145].

У 6 пациентов (4 – с АСГ и 2 – с НАСГ) была проведена лапароскопическая биопсия печени (в отделении хирургии Пермской краевой клинической больницы (ПККБ) с письменного согласия пациента). Данное исследование проводилось исключительно для верификации генеза поражения печени. Изучение гистологического материала выполнялось в гистологической лаборатории ПККБ. В заключениях были указания на наличие в материале признаков жировой дистрофии, различной степени воспалительной реакции, выраженности баллонной дистрофии гепатоцитов, составе клеточного инфильтрата, а также наличие и выраженность фиброза по шкале Metavir.

Алкогольный генез хронического стеатогепатита подтверждали на основании признанных критериев хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) [63, 87]:

- тест «Сетка LeGo» (Р.М. LeGo, 1976). Косвенные объективные (увеличение околоушных слюнных желез, тремор языка и пальцев, расширение капилляров на щеках и области декольте, лабильность АД, ЧСС и настроения...) и лабораторные признаки ХАИ (макроцитоз эритроцитов, доминирующее повышение АсАТ над АлАТ, коэффициент

де Ритгиса – более 2,0, обязательно повышенные значения Г-ГТП, повышение уровня иммуноглобулина А);

- данные анамнеза (указание на регулярное употребление алкоголя в гепатотоксических дозах более 40 г чистого этанола в день в течение не менее 5 лет);
- результаты тестирования по вопросам CAGE и AUDIT. На каждый из вопросов по системе CAGE возможны два варианта ответа: «да» или «нет». Два и более утвердительных ответа расценивались как признак злоупотребления алкоголем. Вопросник AUDIT, разработанный в 1989 году рабочей группой ВОЗ позволяет выявить как лиц группы риска, так и лиц злоупотребляющих алкоголем, т.к. включает 10 вопросов: 3 вопроса по потреблению алкоголя, 4 - по зависимости и 3 – по проблемам, связанным с употреблением алкоголя. Пороговым считался балл – 8, люди с баллом больше 15 – расценивались как лица с алкогольной зависимостью;
- гистологическая картина: инфильтрация нейтрофилами печеночной ткани и тельца Мэллори преимущественно в центральной зоне печеночного ацинуса и печеночной дольки.

Для лиц с неалкогольным генезом хронического стеатогепатита дополнительно изучали фоновые (метаболические заболевания), способные приводить к ЖБП, в том числе: алиментарно-конституциональное ожирение, избыточная масса тела, СД 2 типа, гиперкортицизм, вторичный гипогонадизм, а также в дополнение к абдоминальному ожирению 1 из критериев МС: нарушение обмена углеводов: СД 2 типа, нарушение толерантности к глюкозе или нарушенная гликемия натощак; увеличение сывороточной концентрации триглицеридов более 1,7 ммоль/л; увеличение сывороточной концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) более 3,0 ммоль/л; снижение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин; установленный диагноз артериальной гипертензии.

При этом для включения в группу НАСГ у больных исключали возможность сочетания хронического гепатита с алкогольным или вирусным поражением печени.

Для оценки степени активности гепатита изучали выраженность цитолитического синдрома (результаты биохимического анализа крови – уровень АсАТ и АлАТ). Повышение значений АлАТ до 1,5 норм расценивалось как минимальная степень, до 3 норм – как умеренная.

2.3.2 Методы дополнительного обследования

2.3.2.1 Оценка сывороточных маркеров фиброза

В качестве биохимических маркеров фиброза печени были изучены три сывороточных белка: альфа-2-макроглобулин (синтезируется звездчатыми клетками и его концентрация увеличивается при фиброзе) [28], гаптоглобин и аполипопротеин А1 (синтезируются в печени и их концентрация снижается при прогрессировании фиброза) [86]. Выбор именно представленных белков был обоснован их разнонаправленным и неоднозначным по данным литературы отображением процесса фиброгенеза в печени [17, 65, 86, 125].

Исследование показателей проводилось в лаборатории «Философия красоты и здоровья» (г.Пермь) одним и тем же врачом-лаборантом с использованием анализатора StatFax 2100 (AwarenessTechnology, США). Забор крови производился в утренние часы натощак. В сыворотке крови концентрация описанных белков определялись методом ИФА. Использовались реактивы производителей Immundiagnostik, Германия (альфа-2-макроглобулин) и AssayPro, США (аполипопротеин А1 и гаптоглобин).

Концентрации указанных маркеров выражались в единицах «г/л». В качестве референсных значений были использованы величины группы контроля (табл.4).

Таблица 4 - Референсные значения биохимических маркеров фиброза

Биохимический показатель	Концентрация показателя в сыворотке крови, г/л
Альфа-2-макроглобулин	2,35±1,11
Аполипопротеин А1	1,67±0,99
Гаптоглобин	0,95±1,24

2.3.2.2 Оценка фиброза по данным УЗ-эластографии

Непрямая эластография печени с помощью ультразвука – новый неинвазивный метод оценки выраженности фиброза печени рассматривается в настоящее время как альтернатива пункционной биопсии. Однако применительность данного метода при ХДЗП различной этиологии остается пока дискуссионной на предмет специфичности [12]. В нашей работе ультразвуковая эластография (УЗЭ) выполнялась на базе Пермской краевой инфекционной больницы (зам. глав. врача Л.М. Наумова). Диагностическую манипуляцию проводил обученный специалист на аппарате Fibroscan 502 (Echosens, Франция). Исследование проводилось в положении пациента лежа на спине с максимально отведенной за голову правой рукой. У пациентов с окружностью грудной клетки от 75 до 110 см использовался датчик «MProbe» с рабочей частотой трансдюцера 3,5 МГц, измерение проводилось на глубине 25-65 мм от поверхности кожи. У 9 тучных людей с окружностью грудной клетки более 110 см использовался более чувствительный датчик «XLProbe» с рабочей частотой трансдюцера 2,5 МГц. В этом случае измерение плотности печени проводилось на глубине 35-75 см от поверхности кожи. Датчик аппарата устанавливался в проекции правой доли печени по средней подмышечной линии в VIII-X межреберных промежутках. Точное позиционирование датчика осуществлялось с помощью окна визуализации: для исследования выбирался участок печеночной ткани однородной структуры, не содержащий крупных сосудистых образований.

После правильной установки датчика выполнялось десять замеров, затем встроенная программа вычисляла результирующую величину плотности печени и ее достоверность. Значение плотности печени измерялось в килопаскалях (кПа).

До настоящего времени не определено общепринятых пороговых значений эластичности печени для дифференциации стадий фиброза. Однако существуют отдельные критерии оценки фиброза в зависимости от генеза поражения печени: вирусный, алкогольный, неалкогольный. Оценка фиброза печени в группе АСГ выполнялось в соответствии с пороговыми значениями, предлагаемыми Nguyen-Khas E. и Nahon P. [86] (табл.5).

Таблица 5 - Пороговые значения плотности печени в группе АСГ

Значение плотности печени, кПа	Стадия фиброза
Менее 5,9	F0 – нет фиброза
5,9-7,8	F1
7,9-11,0	F2
11,1-19,5	F3
Более 19,5	F4 – цирроз

В группе НАСГ были использованы пороговые значения, предложенные Wong V.W. и De Ledinghen V. [86] (табл.6).

Таблица 6 - Пороговые значения плотности печени в группе НАСГ

Значение плотности печени, кПа	Стадия фиброза
Менее 5,9	F0 – нет фиброза
5,9-7,0	F1
7,0-8,7	F2
8,7-10,3	F3
Более 10,3	F4 – цирроз

2.3.2.3 Оценка порто-печеночного кровотока

Дуплексное УЗИ – доступный неинвазивный метод оценки внутриорганной гемодинамики при ХДЗП. Известно, что в зависимости от величин регионального сосудистого сопротивления можно судить и о степени выраженности фиброза кровоснабжаемого органа. Однако однозначного мнения о роли дуплексного УЗИ в оценке гистологических изменений печени до сих пор не сложилось, вероятно, из-за немногочисленности наблюдений, разногласий в оценке стадий изменений печеночной паренхимы и неполноты представленных в литературе данных [82, 132].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и дуплексное исследование сосудов печеночного региона у пациентов и в группе здоровых проводили в отделении УЗ-диагностики поликлиники ПККБ (зав. отделением И.Е. Китаева). Диагностическую процедуру выполняли с помощью УЗ-сканера Philips Envisor CHD (Philips, Нидерланды), конвексного электронного датчика с частотой 3,5 МГц и с использованием цветного доплеровского картирования. УЗИ выполнялось натощак при задержке дыхания на полувдохе. Печеночная артерия (ПА) и воротная вена (ВВ) визуализировались на уровне ворот печени при установке датчика в межреберном сечении справа при положении пациента на левом боку. Селезеночная артерия (СА) и вена (СВ) визуализировались на расстоянии приблизительно 1 см от ворот селезенки, при этом датчик устанавливался в левом межрёберном сечении при положении пациента на правом боку. Аппарат автоматически определял скоростные характеристики кровотока за 3-4 сердечных цикла [82]. Так оценивались следующие параметры гемодинамики:

- максимальная систолическая скорость кровотока (МСС) в СА (см/с);
- конечно-диастолическая скорость кровотока (КДС) в СА (см/с);
- средняя скорость кровотока (ССК) в СА (см/с);

- максимальная систолическая скорость кровотока в ПА (см/с);
- конечно-диастолическая скорость кровотока в ПА (см/с);
- средняя скорость кровотока в ПА (см/с);
- диаметр ВВ (мм) и диаметр СВ (мм);
- средняя скорость кровотока в ВВ (см/с).

На основании скоростных характеристик кровотока рассчитывались следующие показатели [132]:

- индекс пульсации СА (ИПСА);
- индекс резистентности СА (ИРСА);
- индекс пульсации ПА (ИППА);
- индекс резистентности ПА (ИРПА);
- разность МСС и КДС в СА;
- отношение МСС и КДС в СА;
- разность МСС и КДС в ПА;
- отношение МСС и КДС в ПА;
- индекс пульсации рассчитывался по формуле:

$$\text{индекс пульсации} = \frac{\text{МСС} - \text{КДС}}{\text{ССК}} \quad (1)$$

- формула для вычисления индекса резистентности:

$$\text{индекс резистентности} = \frac{\text{МСС} - \text{КДС}}{\text{МСС}} \quad (2)$$

Референсные значения показателей порто-печеночного кровотока: средние значения величин, характеризующих гемодинамику печеночного региона и скоростных расчетных величин ряда сосудистых звеньев были получены в группе здоровых лиц (табл.7, 8).

Таблица 7 - Референсные гемодинамические характеристики сосудов печеночного региона ($M \pm \sigma$)

Ультразвуковой показатель	Значение
МСС в СА, см/с	80,1±33,1
КДС в СА, см/с	26,4±10,1
ССК в СА, см/с	41,8±12,1
МСС в ПА, см/с	122,7±21,3
КДС в ПА, см/с	30,6±9,12
ССК в ПА, см/с	59,5±12,13
Диаметр СВ, мм	6,24±1,04
Диаметр ВВ, мм	8,14±1,12
ССК в ВВ, см/с	31,1±8,5

Таблица 8 - Референсные значения расчетных характеристик кровотока в печеночной и селезеночной артериях ($M \pm \sigma$)

Показатель	Значение
ИПСА	1,43±0,44
ИРСА	0,52±0,11
ИППА	1,44±0,46
ИРПА	0,53±0,06
МСС-КДС в СА, см/с	57,1±32,4
МСС-КДС в ПА, см/с	78,1±24,1
МСС/КДС в СА*	3,02 (2,44; 3,13)
МСС/КДС в ПА	3,11±1,09

Примечание: * - Me (25; 75)

2.4 Программы терапии

После проведения первого (диагностического) этапа согласие на проведение курса терапии было получено у 26 (из 30) больных в группе НАСГ и у 23 (из 26) - в группе с АСГ.

Всем больным были даны единые рекомендации по питанию (соблюдение диеты 5 по Певзнеру) и образу жизни (расширение физической активности для больных с НАСГ, исключение алкоголя, гепатотоксичных препаратов и веществ).

Для выбора гепатотропной терапии была проведена рандомизация больных с НАСГ и АСГ (вариант простой рандомизации: метод «чёт – нечет»).

В 1 группе (13 пациентов с НАСГ и 12 – с АСГ) был назначен комбинированный гепатотропный препарат «Эслидин» (состав: эссенциальные фосфолипиды 300 мг и метионин 100 мг в 1 капсуле препарата) (производитель НИЖФАРМА ОАО, Россия) в дозировке по 2 капсулы 3 раза в день во время еды.

Во 2 группе (12 пациентов с НАСГ и 12 – с АСГ) был назначен комбинированный гепатотропный препарат «Фосфонциале» (состав: эссенциальные фосфолипиды 200 мг и силимарин 70 мг в 1 капсуле) (производитель ЗАО «Канонфармапродакшн», Россия) по 2 капсулы 3 раза в день во время еды.

Единый планируемый курс терапии был выбран – 3 месяца.

Контроль за проводимой терапией должен был осуществляться врачом-исследователем по телефону (1 раз в неделю), по контролю за показателями цитолиза и холестаза (1 раз в месяц - амбулаторно) и подсчету блистеров после использования препаратов и тесту Мориски-Грина [183] (1 раз в месяц на визите у врача-исследователя). Приверженными считались больные, ответившие на ниже следующие вопросы «нет» более 3 раз (набравшие более 3 баллов): 1. Забывали ли Вы когда-либо принять препараты? (нет/да) 2. Не

относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарств? (нет/да)
3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо? (нет/да)
4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарств, не пропускаете ли Вы следующий прием? (нет/да). Больные, ответившие «да» на 4 вопроса, оценивались как лица с высокой, на 3 – с удовлетворительной, а менее 3 – с низкой приверженностью к терапии.

После завершения 3 месяцев терапии всем пациентам вновь проводили комплексное обследование с изучением обозначенных показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние печени за исключением УЗ-эластографии.

2.5 Методы статистического анализа

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета STATISTICA V.6.0. Гипотезу нормального распределения проверяли с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Изучали показатели описательной статистики с представлением средних величин и квадратичного отклонения ($M \pm \sigma$) и % - как долю частоты встречаемости для количественных признаков с нормальным распределением. В случае распределения отличного от нормального, результаты представляли в виде медианы и интерквартильного интервала ($Me [25; 75]$). Различия между связанными выборками определяли по T-критерию Вилкоксона, а между независимыми количественными значениями – по U-критерию Манна – Уитни, между независимыми качественными - по точному критерию Фишера [24].

Корреляционный анализ проводили при использовании критерия R (критерий Спирмена для количественных значений = коэффициент ранговой корреляции). Связь между значениями оценивалась как сильная при R более 0,7, средняя – при R в диапазоне от 0,3 до 0,7 и слабая при R менее 0,3 [4].

Величина статистической мощности исследования [27] для основных показателей была адекватной для использования результатов в качестве статистически значимых (средняя максимальная мощность исследования – 0,96) . Анализируемые величины: уровень трансаминаз, ГГТП, холестерин, альбумин, триглицериды, ЛПВП, уровень всех трех сывороточных маркеров фиброза, индекс фиброза по «Фиброскану», скоростные показатели porto–печёночного кровотока: ССК в печёночной и селезёночной артериях, СКВВ и диаметр воротной вены, индекс пульсации и индекс резистентности печёночной и селезёночной артерий).

Для построения моделей прогноза при отображении взаимоотношений различных показателей структурно-функционального состояния печени, в дополнение к корреляционному, проводили многофакторный дисперсионный анализ с отвержением нулевой гипотезы при значении уровня статистической значимости $p < 0,05$ [4].

Для изучения возможности прогнозирования прогрессирования фиброза печени в группах использовали метод дискриминантного анализа, выделяющего количественные признаки классификационных категорий и позволяющий рассчитать прогностический балл значимости изучаемых величин при $p < 0,05$ [4].

ГЛАВА 3. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ ПРИ СТЕАТОГЕПАТИТАХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

3.1 Особенности стеатогепатита при алкогольном поражении печени

Результаты клинического обследования больных в группе показали (рис.4), что среди жалоб доминировали минимально выраженный дискомфорт в области правого подреберья (70%) или диффузного характера, не всегда связанный с приемом пищи, который эпизодически сопровождался чувством тошноты или отрыжки горечью (как проявление диспептического синдрома) и общая немотивированная слабость (65% случаев). Другие клинические проявления не имели статистической значимости.

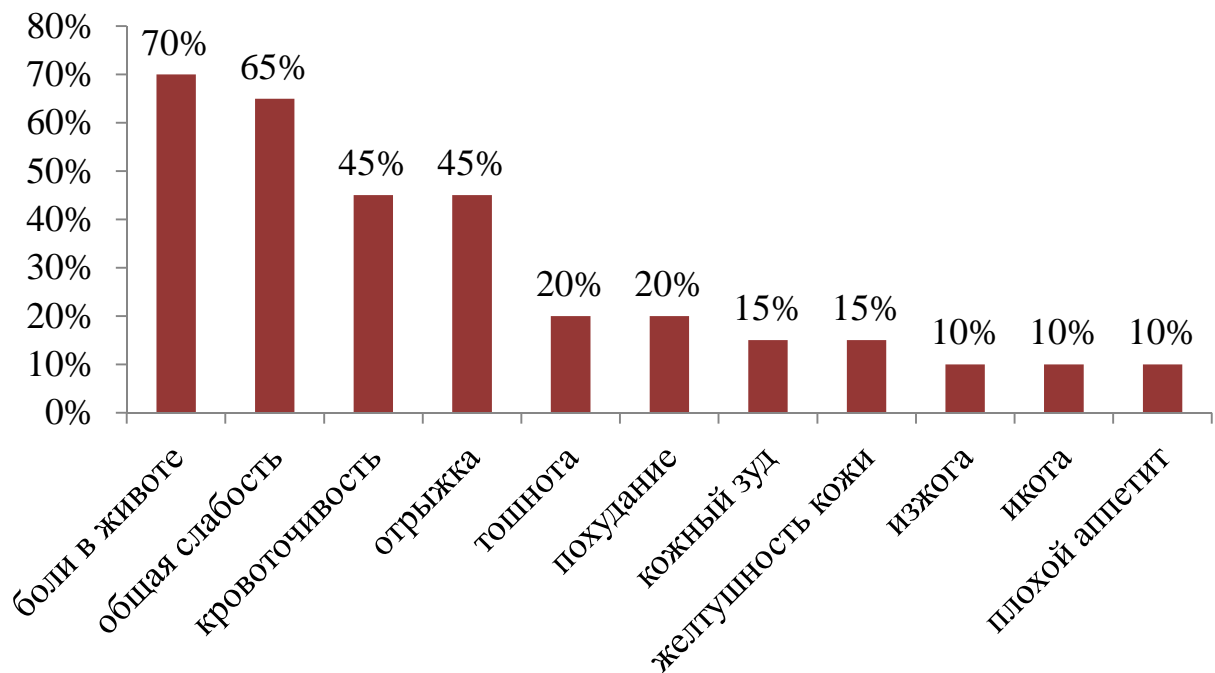


Рисунок 4 – Спектр клинических жалоб у больных в группе АСГ

Объективное обследование пациентов выявило следующие симптомы: болезненность при поверхностной пальпации живота, преимущественно в эпигастральной области и правом подреберье (45%), умеренную гепатомегалию по ординатам Курлова (45%), инъецированность сосудов склер (20%), желтушность кожи и склер (20%), телеангиэктазии (20%),

увеличение околоушных слюнных желез (10%), запах алкоголя изо рта (10%), спленомегалия (10%). Средняя масса тела в группе – $65,4 \pm 17,4$ кг, средний ИМТ – $22,4 \pm 5,5$ кг/м².

Оценка функциональной активности печени проводилась по критериям лабораторных синдромов: цитолиз (АлАТ, АсАТ), холестаза (Г-ГТП, ЩФ, билирубин), синтетическая активность (альбумин, ПТИ, глюкоза, билирубин, липидный спектр) (табл.9).

Таблица 9 - Лабораторные показатели функциональной активности печени в группе АСГ (M±σ)

Показатели	Средние величины	Количество больных	
		больных с отклонениями от нормы	от нормы
		повышение	снижение
АлАт, ЕД/л	112,9±37,6	100 %	-
АсАт, ЕД/л	101,7±23,6	100 %	-
Г-ГТП, ЕД/л	190,09±21,34	84,6 %	-
ЩФ, ЕД/л	235,91±42,11	30,77 %	-
Билирубин, мкмоль/л	15,7±10,0	20 %	-
Альбумин, г/л	45,1±5,23	-	-
ПТИ, %	81,41±9,18	-	-
Глюкоза, ммоль/л	4,2±0,9	-	-
Холестерин, общий, ммоль/л	5,82±1,02	38,46 %	-
ХС- ЛПНП, ммоль/л	3,8±1,12	46,15 %	-
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,33	-	22,31 %
ТГ, ммоль/л	2,1±0,5	88,46 %	-

Представленные данные свидетельствуют о наличии в группе больных абсолютного синдрома цитолиза (в 100% случаев), при этом с минимальной активностью - у 24% больных и умеренной степени – у 76%. Также среди пациентов в большинстве случаев наблюдался синдром холестаза. Синтетическая функция печени в группе АСГ значимо не страдала, однако, была выявлена тенденция к снижению величин ПТИ и альбумина, что может быть отражением относительно нестабильной белково-синтетической функции гепатоцитов на грани её депрессии. Характеристика липидного спектра сводится к умеренной гиперхолестеринемии ($5,82 \pm 1,02$ ммоль/л) и дислипидемии с преобладанием гипертриглицеридемии (88,46 %).

Частота выявляемости критериев, подтверждающих структурное изменение паренхимы печени в рамках стеатоза по УЗИ или КТ данным в группе АСГ представлена на рисунке 5.

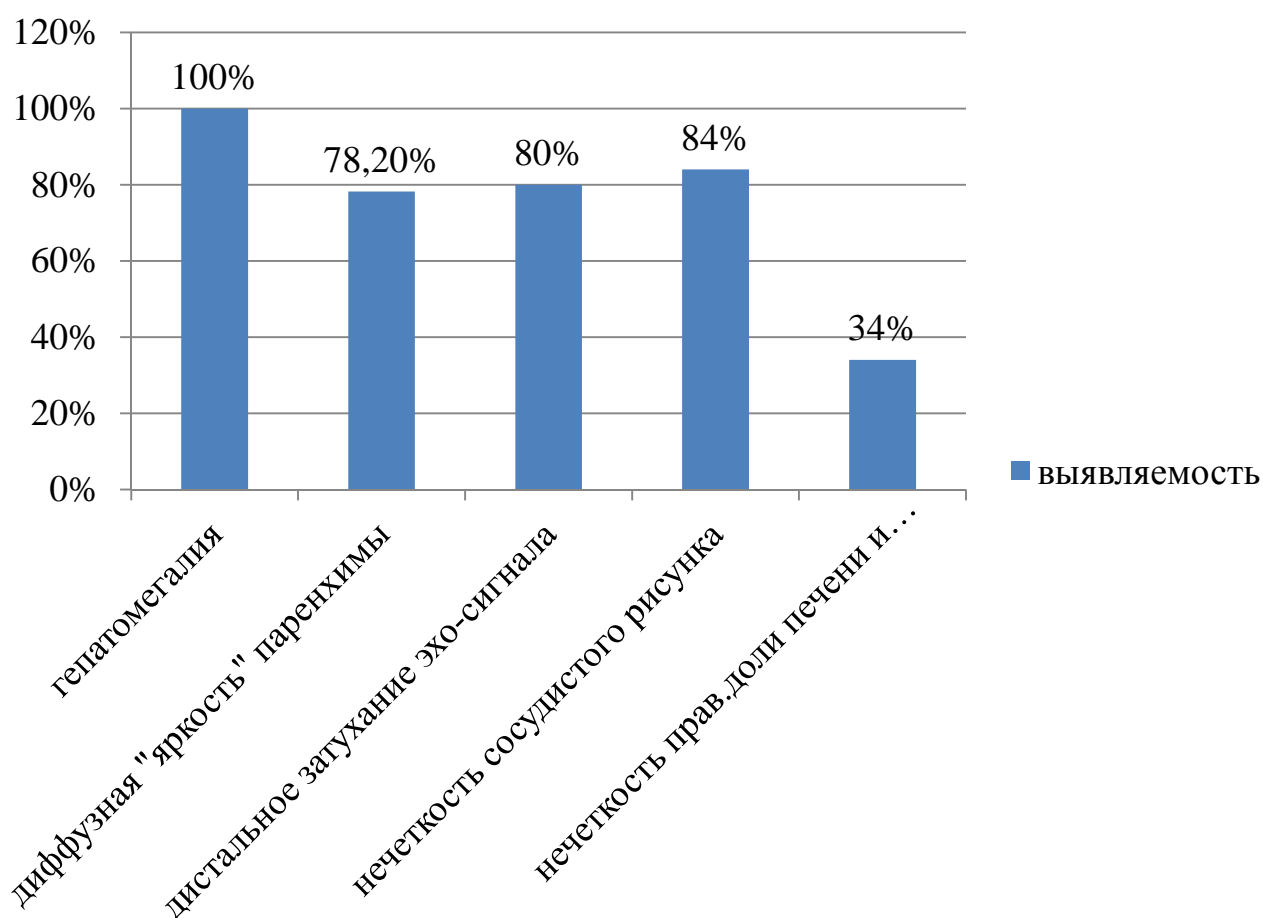


Рисунок 5 - Частота выявляемости УЗИ-критериев ЖБП в группе АСГ

У 24 пациентов (92%) – стеатоз был диффузный и у 2 (8%) – смешанный диффузный и очаговый.

Структура степени стеатоза печени в группе представлена в виде диаграммы (рис.6).

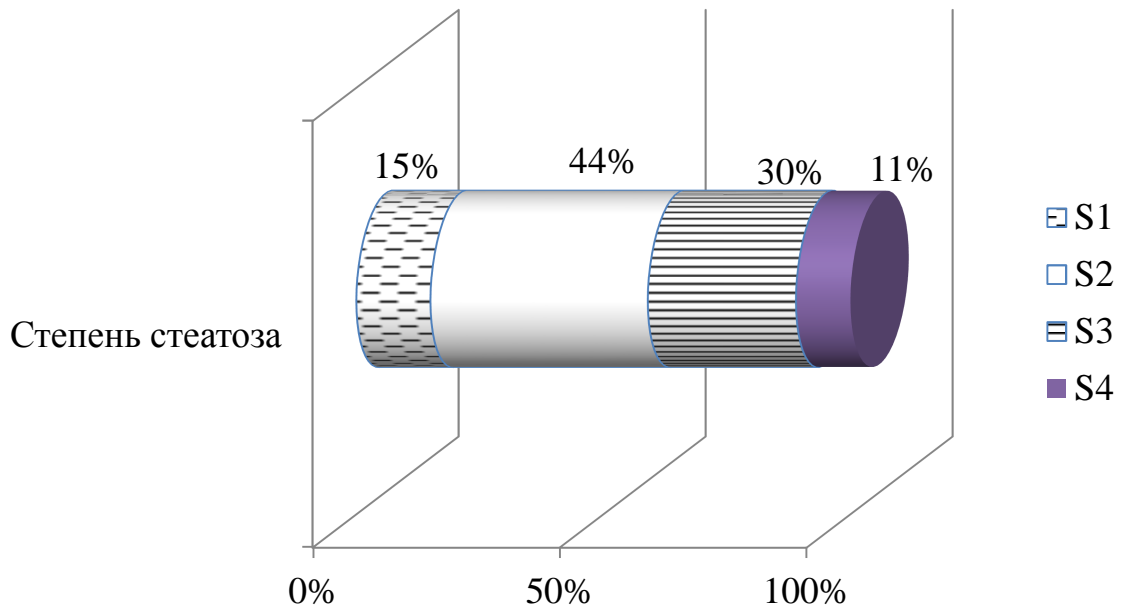


Рисунок 6 – Распределение степени стеатоза в группе АСГ

Средняя величина КВР правой доли печени соответствовала $-20,1 \pm 3,15$ см, что превышало нормальные значения в среднем на 30%.

Выраженность фиброза печени в группе оценивалась по совокупности данных УЗ-эластографии и величинам сывороточных маркеров фиброза.

Так при УЗ измерении плотности печеночной ткани оказалось (рис.7), что F0 имели 4 человека, у 8 участников исследования фиброз был первой (F1) стадии, вторая стадия (F2) фиброза печени диагностирована у 5, третья (F3) – у 7 пациентов и в 2 случаях был установлен фиброз четвертой стадии (F4) при полном отсутствии клинико-лабораторно-инструментальных признаков ЦП.

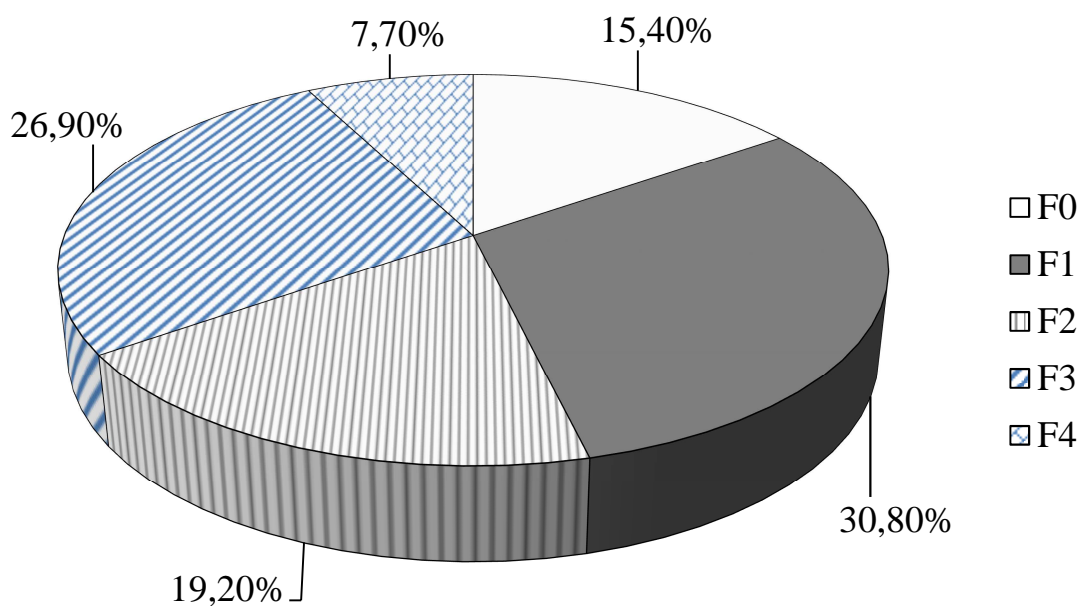


Рисунок 7 - Распределение пациентов с АСГ в зависимости от стадии фиброза

Концентрация биохимических маркеров фиброза в группе АСГ представлена в таблице 10.

Таблица 10– Значения сывороточных маркеров фиброза в группе АСГ ($M \pm \sigma$)

Показатель	Группа здоровых (n=10)	Группа АСГ (n=26)	p
Альфа-2 макроглобулин, г/л	2,35±1,11	3,22±0,77	0,04
Аполипопротеин А1, г/л	1,67±0,99	1,28±0,88	0,032
Гаптоглобин, г/л	0,95±1,24	0,40±0,25	0,001

Примечание: p-критерий Манна-Уитни

Среднее значение концентрации альфа-2-макроглобулина сыворотке крови у лиц в группе АСГ составило $3,22 \pm 0,77$ г/л, что достоверно выше референсных значений в группе здоровых лиц ($p=0,04$). Средняя

концентрация аполипопротеина А1 в группе АСГ была ниже, чем в группе контроля ($1,28 \pm 0,88$ г/л и $1,67 \pm 0,99$ г/л, соответственно, $p=0,02$). Концентрация гаптоглобина в сыворотке крови больных АСГ была также ниже референсных значений ($0,40 \pm 0,25$ г/л и $0,95 \pm 1,24$ г/л, соответственно, $p=0,04$).

Проведенный корреляционный анализ выявил средней силы взаимосвязи сывороточных маркеров фиброза и степени эластичности печеночной ткани ($r=0,3-0,7$, $p<0,05$).

По мере выраженности стадии фиброза печени у больных с АСГ происходит увеличение концентрации альфа-2-макроглобулина ($p=0,48$) и параллельное снижение концентрации аполипопротеина А1 и гаптоглобина, синтез которых напрямую зависит от синтетической функции гепатоцитов (табл.11).

Таблица 11– Концентрация биохимических маркеров фиброза в группе АСГ в зависимости от стадии фиброза (Ме (25;75))

Биохимический маркер фиброза	F0	F1	F2	F3	F4
Альфа -2 – макроглобулин , г/л	3,0 (2,5; 3,2)	3,2 (2,6; 3,3)	2,7 (2,0; 2,9)	3,1 (2,8; 3,5)	4,1 (3,2; 4,4)
Аполипопротеин А1, г/л	2,11 (1,8; 3,1)	2,03 (1,8; 2,2)	1,52 (1,2; 3,1)	1,22 (1,4; 2,1)	1,08 (0,9; 1,7)
Гаптоглобин , г/л	0,71 (0,4; 1,0)	0,76 (0,2; 0,8)	0,50 (0,3; 0,6)	0,31 (0,6; 1,0)	0,25 (0,1; 0,4)

Особенности порто-печеночного кровотока у лиц в группе АСГ представлены в таблицах 12 и 13.

Таблица 12 - Средние значения гемодинамических показателей сосудов брюшной полости в группе контроля и АСГ ($M \pm \sigma$)

Ультразвуковой показатель	Контроль	АСГ	p
МСС в СА, см/с	80,1±33,1	76,8±28,9	0,058
КДС в СА, см/с	26,4±10,1	25,8±12,4	0,062
ССК в СА, см/с	41,8±12,1	32,8±12,8	0,032
МСС в ПА, см/с	122,7±21,3	107,9±32,4	0,04
КДС в ПА, см/с	30,6±9,12	31,6±13,8	0,069
ССК в ПА, см/с	59,5±12,13	56,7±21,3	0,04
Диаметр СВ, мм	6,24±1,04	7,24±1,04	0,055
Диаметр ВВ, мм	8,14±1,12	11,23±1,79	0,041
ССК в ВВ, см/с	31,1±8,5	28,4±10,7	0,04

Примечание: p-критерий Манна-Уитни

Таблица 13 - Параметры гемодинамики в сосудах брюшной полости в зависимости от стадии фиброза у пациентов с АСГ (Me (25; 75))

Параметр	F0	F1	F2	F3	F4
МСС СА*, см/с	163,0 136,0;190,0	95,0 48,0;142,0	77,2 66,5;117,2	48,8 37,0;60,6	45,3 45,0; 3,4
КДС СА*, см/с	13,8 7,8;19,7	14,1 6,9;21,2	15,0 13,3;22,2	30,2 22,7;37,1	41,0 37,2;44,8
ССК СА*, см/с	83,5 71,7;95,2	44,5 37,0;70,1	32,0 27,0;37,0	23,3 12,4;34,1	17,4 14,3;28,5
МСС ПА*, см/с	121,5 108,0;152,0	117,5 90,0;145,0	109,6 73,1;146,0	81,1 65,5;86,1	73,7 65,2;81,1
КДС ПА, см/с	15,4 14,9;22,1	38,8 35,0;42,5	38,2 35,8;41,1	45,6 26,8;64,4	17,8 15,9;19,6

продолжение таблицы 13

ССК ПА*, см/с	66,0 59,4;73,3	67,5 61,0;73,9	66,9 40,9;92,9	27,6 27,4;33,4	40,1 38,5;41,6
Диаметр СВ, мм	6,8 6,5;7,0	6,7 5,5;8,0	7,5 7,0;8,0	8,00 7,0;9,0	8,0 6,3;8,0
Диаметр ВВ, мм	11,0 9,5;13,0	11,5 10,0;13,0	11,5 10,0;13,0	12,0 10,0;13,0	12,0 11,0;13,0
ССК ВВ *, см/с	37,6 25,2;50,0	30,0 23,5;32,0	25,8 11,5;40,0	23,0 20,0;31,7	21,5 15,0;28,0

Примечание:* - статистически значимые различия F0-F4 при $p < 0,05$

Итак, скоростные характеристики кровотока (МСС, ССК) в СА у лиц с АСГ значительно ниже в стадии ЦП (F4), чем при более ранних стадиях фиброза. При этом установлено, что эластичность печеночной ткани коррелирует с МСС в СА: $r = -0,53$ ($p = 0,043$), а в подгруппе с фиброзом F1-F4 – с ССК: $r = -0,80$ ($p = 0,010$) в обоих случаях. Следует также отметить, что различия ССК в СА в подгруппах с различными стадиями фиброза оказались статистически достоверны. Параллельно со снижением скорости кровотока в СА происходит повышение конечно-диастолического сопротивления КДС в ней.

Гемодинамические характеристики ПА (МСС, КДС и ССК) также имели объяснимую, аналогичную для СА, динамику по мере нарастании степени фиброза.

Величины диаметров селезеночной (СВ) и воротной вен (ВВ) хоть и имели тенденцию к увеличению по мере повышения стадии фиброза, но эти различия оказались статистически не значимыми ($p = 0,091$ и $p = 0,0862$, соответственно).

А вот кровоток в ВВ по мере увеличения стадии фиброза все-таки замедлялся и при фиброзе F4 определялось наименьшее значение ССК в ВВ ($p = 0,032$).

Показатели индексов пульсации и резистентности в СА и ПА представлены в таблицах 14 и 15.

Таблица 15 - Среднее значение расчетных характеристик кровотока в печеночной и селезеночной артериях в группе контроля и АСГ ($M \pm \sigma$)

Ультразвуковой показатель	Группа контроля	АСГ	p
ИПСА	1,43±0,44	1,83±0,83	0,001
ИРСА	0,52±0,11	0,68±0,11	0,04
ИППА	1,44±0,46	1,46±0,53	0,08
ИРПА	0,53±0,06	0,71±0,09	0,04

Примечание: p-критерий Манна-Уитни

Таблица 15 - Средние значения расчетных характеристик кровотока в печеночной и селезеночной артериях у пациентов с АСГ в зависимости от стадии фиброза (Me (25; 75))

Параметр	F0	F1	F2	F3	F4
ИПСА*	1,09 0,99; 1,47	1,45 1,38; 1,53	1,79 1,15; 2,42	1,84 1,79; 2,10	2,34 1,05; 3,63
ИРСА	0,66 0,59; 0,72	0,70 0,67; 0,71	0,73 0,65; 0,81	0,75 0,73; 0,76	0,77 0,59; 0,95
ИППА*	1,01 0,88; 1,13	1,16 1,01; 1,51	1,40 1,19; 1,62	1,44 0,90; 1,39	1,83 1,77; 2,58
ИРПА	0,60 0,56; 0,63	0,66 0,61; 0,71	0,67 0,63; 0,76	0,76 0,74; 0,80	0,77 0,73; 0,82

Примечание: * - статистически значимые различия F0-F4

Анализ представленных данных свидетельствует, что расчетные величины индексов пульсации и резистентности для ПА и СА могут выступать в качестве отображения повышения плотности паренхимы (по

сравнению с группой контроля) и степени фиброза печени (оценка в зависимости от величин F0-F4), что не противоречит имеющимся в настоящее время литературным данным [132]. При этом статистическую значимость, безусловно, имеют характеристики по СА, а не ПА.

Таким образом, к особенностям порто-печеночного кровотока у лиц с АСГ можно отнести: снижение скорости кровотока в основных сосудистых звеньях (СА, ПА и ВВ), при этом параллельно происходит повышение сосудистого сопротивления данного региона, что ведет к тенденции по увеличению диаметра ведущих коллекторов СВ и ВВ. По мере прогрессирования фиброза печени данные структурные и гемодинамические феномены имеют в большинстве случаев достоверное (статистически значимое) усугубление.

Корреляционный и многофакторный дисперсионный анализы показали, что наибольшее влияние на показатель стадии фиброза (F0-4) по УЗ-эластографии в группе АСГ оказывают: стаж заболевания ($R=0,41$, $p=0,03$), доза алкоголя в день ($R=0,52$, $p=0,03$), масса тела пациента ($R=-0,44$, $p=0,04$), величина АлАТ ($R=0,36$, $p=0,04$) и КВР ПД печени ($R=0,38$, $p=0,03$), степень стеатоза ($R=0,42$, $p=0,03$), величина ИПСА ($R=0,33$, $p=0,023$), и ИРПА ($R=0,34$, $p=0,024$).

Полученные данные позволили создать модель предикторов фиброза печени при АСГ (рис.8).

Также для анализа взаимосвязей между предикторами и темпом прогрессирования фиброза печени при АСГ был использован метод дискриминантного анализа, выделяющего количественные признаки классификационных категорий и позволяющий рассчитать прогностический балл значимости изучаемых величин (Wilkslambda, при $p<0,05$). Построение уравнения прогноза (модель) было выполнено на всём массиве больных в группе АСГ (26 человек).

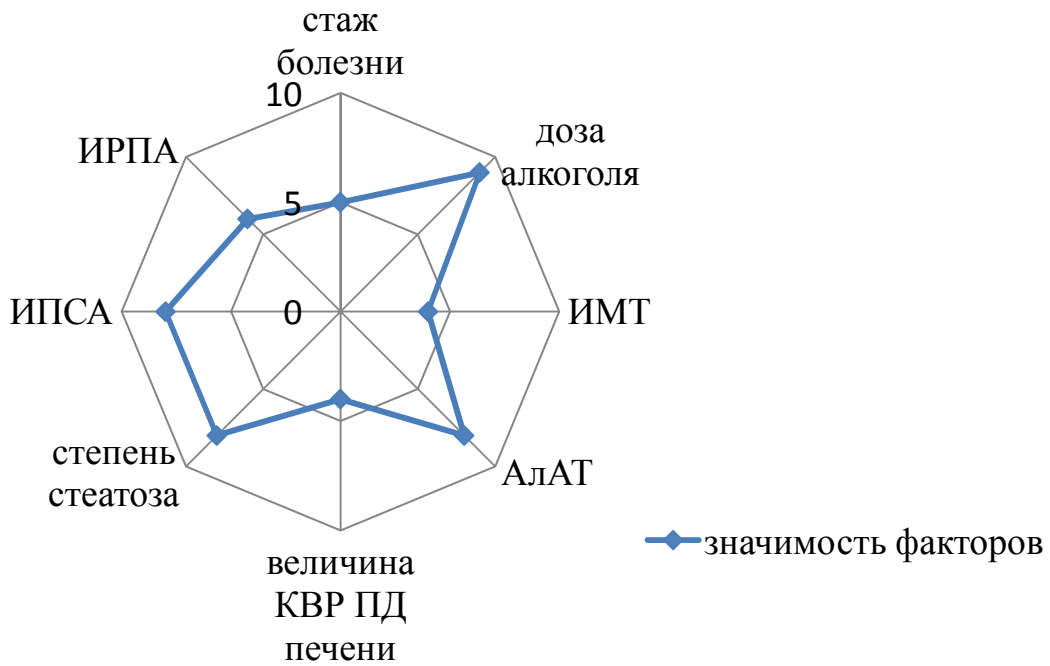


Рисунок 8 - Модель предикторов прогрессирования фиброза при АСГ

При пошаговой оценке в модель вошли следующие классификационные категории: величина АлАТ степень стеатоза (СС) в единицах (1- минимальная, 2- умеренная, 3- выраженная), индекс пульсации селезеночной артерии (ИПСА). В итоге было составлено уравнение, где при сочетании выделенных показателей и при величине P (прогностический балл) > 1 , вероятность прогрессирования фиброза печени при АСГ максимальна.

$$P = 0,058 * \text{АлАТ} + 0,08 * \text{СС} + 0,041 * \text{ИПСА}, \quad (3)$$

где P – прогностический балл;

АлАТ – величина аланиновой аминотрансферазы сыворотки крови, ЕД/л;

СС – степень стеатоза, Ед;

ИПСА – индекс пульсации селезеночной артерии по УЗДГ, Ед.

3.2 Неалкогольный стеатогепатит

Клиническая характеристика группы НАСГ имела свои особенности. Жалобы на дискомфорт или боль в области правого подреберья, несвязанные с приемом пищи, предъявляли лишь 13, 33% больных (4 из 30). При этом 8 больных из 12, которые имели в анамнезе патологию билиарного тракта, отмечали боль в точке проекции желчного пузыря, связанную с погрешностями в питании. Общую слабость испытывали 16,6% (5 из 30), изжогу – 33,33% (10 из 30), эпизоды желудочной или билиарной диспепсии – 63,33% (19 из 30). Также больные, страдающие АГ, предъявляли жалобы на наличие головной боли или чувство тошноты во время повышения у них АД.

Объективное обследование пациентов выявило следующее: в момент осмотра было зарегистрировано повышение АД у 4 больных из 30 (13,33%), все они в анамнезе имели АГ, но регулярно не принимали антигипертензивные препараты; увеличение размеров живота за счет подкожно-жировой клетчатки было у 8 пациентов из 30 (26,7%); избыточная масса тела по величине ИМТ наблюдалась у 12 больных (40% случаев), ожирение 1 степени – у 8 (26,7%); абдоминальное ожирение – у 22 из 30 (73,33%) согласно величине ОТ и ОТ/ОБ в зависимости от пола пациента. Симптомы хронического холецистита (симптомы Мерфи и Ортнера-Грекова) определялись у 10 больных (33,33%) - у всех в анамнезе патология желчного пузыря. Гепатомегалия по показателям ординат по Курлову – у 5 из 30 больных (16,7%).

Средние значения показателей функциональной активности печени группы НАСГ представлены в таблице 16.

Цитолитический синдром был выявлен у 100% - так как это было одним из критериев включения в исследование, но при этом минимальная степень синдрома определялась у 73,33% больных (22 из 30), тогда как умеренная – у 26,67% (8 из 30).

Таблица 16 - Лабораторные показатели функциональной активности печени в группе НАСГ ($M \pm \sigma$)

Показатели	Средние величины	Количество больных с отклонениями от нормы	
		повышение	снижение
АлАт, ЕД/л	64,3±21,43	100 %	-
АсАт, ЕД/л	45,36±20,11	100 %	-
Г-ГТП, ЕД/л	109,47±20,31	26,66 %	-
ЩФ, ЕД/л	100,31±28,19	6,67%	-
Билирубин, мкмоль/л	17,1±8,5	-	-
Альбумин, г/л	45,18±1,24	-	-
ПТИ, %	86,24±9,18	-	-
Глюкоза, ммоль/л	6,7±1,42	40%	-
Холестерин, общий, ммоль/л	5,82±1,02	38,46 %	-
ХС- ЛПНП, ммоль/л	3,7±1,09	60 %	-
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,9±0,28	-	66,67 %
ТГ, ммоль/л	2,1±0,5	73,33 %	-

Холестаза наблюдался лишь в единичных случаях. Признаков нарушения синтетической функции печени не было обнаружено ни у одного больного в группе НАСГ. При этом проявлений нарушений углеводного (натошаковая гипергликемия) и жирового обменов (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, дислиппротеинемия атерогенная) среди представителей группы было достаточно. Более того, это были лица с повышенной массой тела, с СД или нарушенной толерантностью к глюкозе. Метаболический синдром по совокупности клинико-лабораторных данных был диагностирован у 12 больных из 30 (40%).

На рисунке 9 представлена частота выявляемости критериев, подтверждающих структурное изменение паренхимы печени в рамках стеатоза по УЗИ-данным в группе.

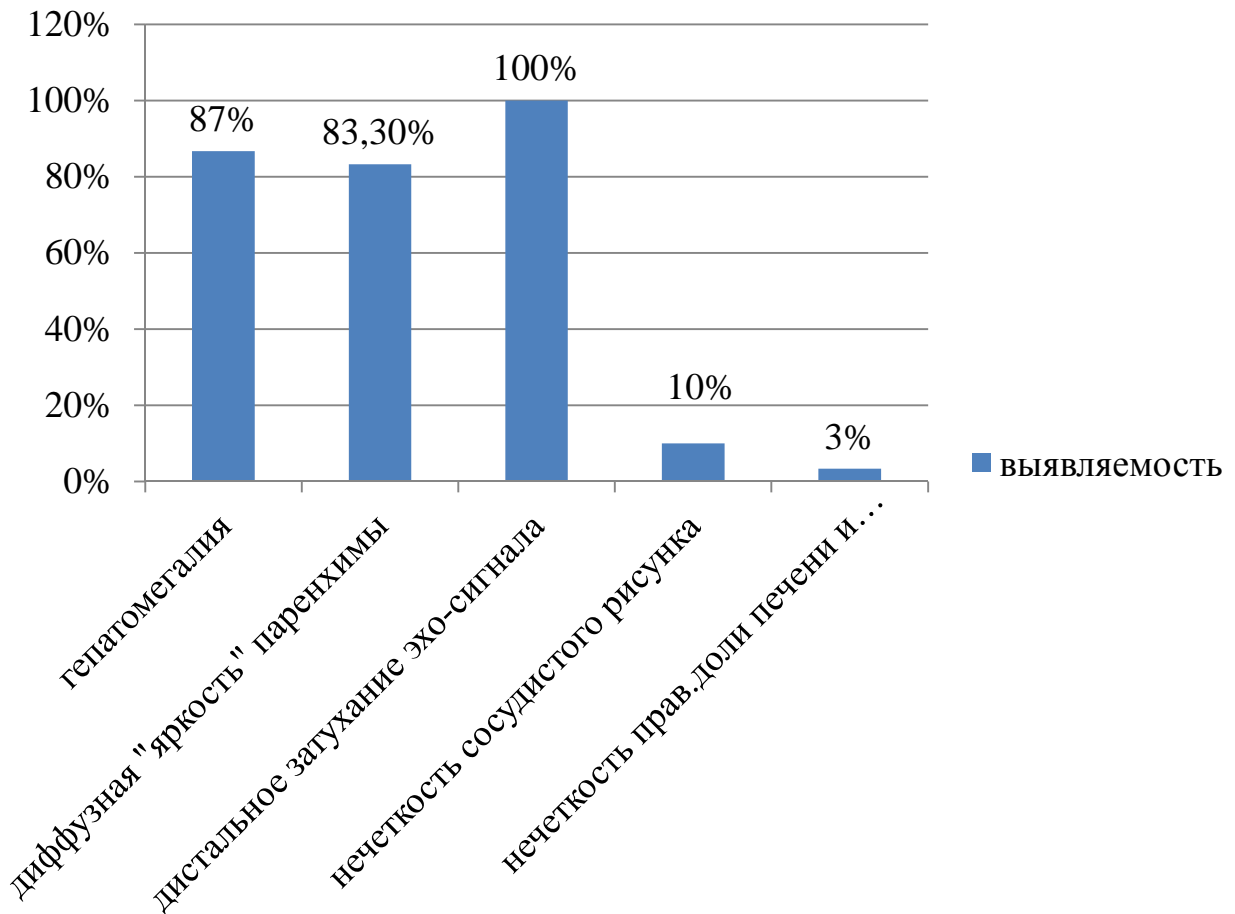


Рисунок 9 - Частота выявляемости УЗИ-критериев ЖБП в группе НАСГ

Структура степени стеатоза печени в группе представлена в виде диаграммы (рис.10). Более того, у 6 пациентов из 30 стеатоз был не только диффузным, но были обнаружены очаги стеатоза, преимущественно в правой доли печени, что было подтверждено КТ-исследованием.

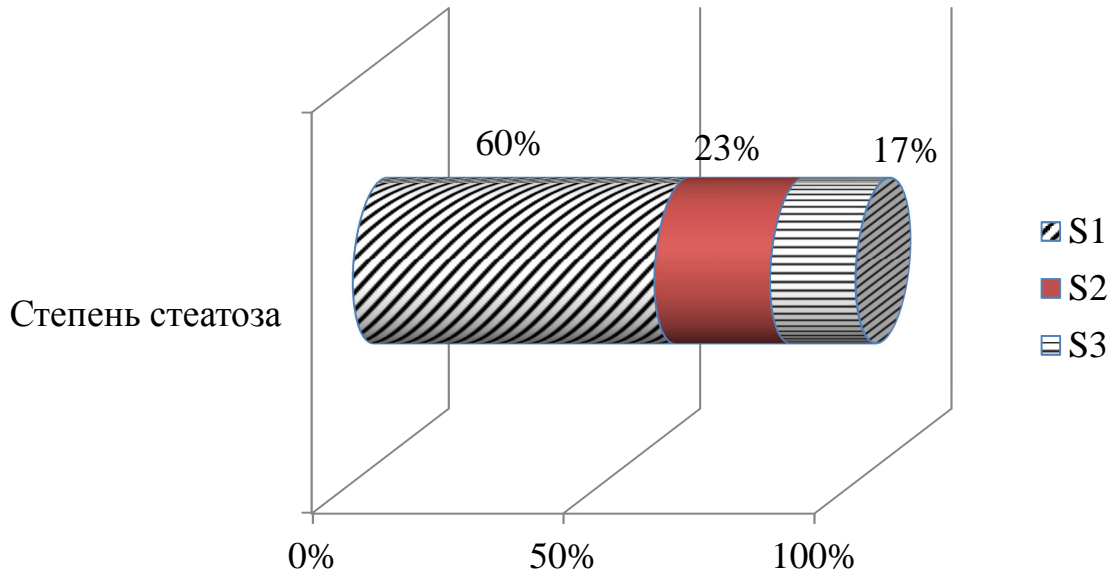


Рисунок 10 – Распределение степени стеатоза в группе НАСГ

Средняя величина КВР правой доли печени соответствовала $-15,3 \pm 2,3$ см, что не на много превышало нормальные УЗ-значения данного размера.

Выраженность фиброза печени в группе по данным УЗ-эластографии была следующая (рис.11): F0 имели 3 человека, F1 – 18, F2 – 6, F3 – 3 пациента; фиброз четвертой стадии (F4) - среди больных отсутствовал.

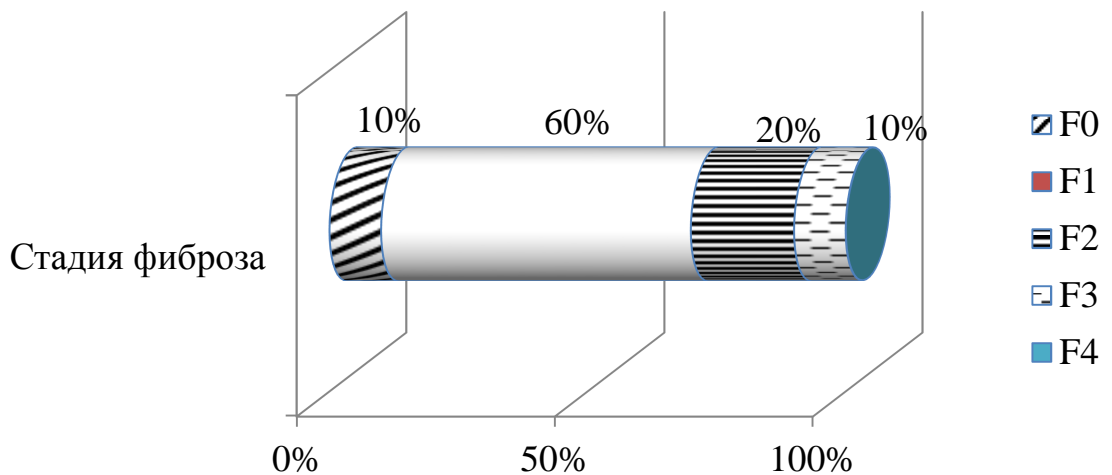


Рисунок 11 - Распределение пациентов с НАСГ в зависимости от стадии фиброза

Концентрация биохимических маркеров фиброза в группе АСГ представлена в таблице 17.

Таблица 17– Значения сывороточных маркеров фиброза в группе НАСГ (M±σ)

Показатель	Группа здоровых (n=10)	Группа НАСГ (n=26)	p
Альфа-2 макроглобулин, г/л	2,35±1,11	3,89±0,96	0,001
Аполипопротеин А1, г/л	1,67±0,99	1,61±0,57	0,122
Гаптоглобин, г/л	0,95±1,24	0,90±1,11	0,213

Примечание: p – критерий Манна – Уитни

Среднее значение концентрации альфа-2-макроглобулина сыворотке крови у лиц в группе НАСГ - 3,89±0,96 г/л, что достоверно выше референсных значений в группе здоровых лиц (p=0,001). Средняя концентрация аполипопротеина А1 и гаптоглобина в группе АСГ не отличалась от средней величины в группе здоровых.

При этом проведенный корреляционный анализ выявил средней силы (r= 03-07, p<0,05) взаимосвязи сывороточных маркеров фиброза и степени эластичности печеночной ткани.

По мере выраженности стадии фиброза печени у больных с НАСГ также не все маркеры продемонстрировали статистически значимую закономерность в изменениях своих концентраций (табл.18).

Однако, можно заметить, что при возрастании стадии фиброза растут величины концентрации альфа-2-макроглобулина (p<0,05) и имеет место лишь тенденция к снижению величин аполипопротеина А1 и гаптоглобина (p>0,05).

Таблица 18 – Концентрация биохимических маркеров фиброза в группе НАСГ в зависимости от стадии фиброза

Биохимический маркер фиброза	F0	F1	F2	F3	F4
Альфа -2 – макроглобулин , г/л	2,7 (2,5; 2,9)	3,6 (2,8; 3,9)	3,8 (3,0; 3,9)	3,9 (3,1; 4,2)	-
Аполипротеин А1, г/л	2,56 (2,08; 3,36)	2,12 (1,00; 3,52)	1,84 (0,48; 2,48)	1,44 (0,88; 1,84)	-
Гаптоглобин , г/л	0,60 (0,40; 1,20)	0,50 (0,40; 1,00)	0,40 (0,40; 0,60)	0,40 (0,20; 0,50)	-

Примечание: * - достоверность различий F0-F3 при $p < 0,05$

Основные показатели порто-печеночного кровотока у лиц в группе НАСГ представлены в таблицах 19 и 20.

Таблица 19 - Средние значения гемодинамических показателей сосудов брюшной полости в группе контроля и НАСГ ($M \pm \sigma$)

Ультразвуковой показатель	Контроль (n=10)	НАСГ (n=30)	p
ССК в СА, см/с	41,8±12,1	39,2±11,9	0,088
ССК в ПА, см/с	59,5±12,13	58,1±18,5	0,069
Диаметр СВ, мм	6,24±1,04	6,76±1,09	0,09
Диаметр ВВ, мм	8,14±1,12	8,99±1,12	0,061
ССК в ВВ, см/с	31,1±8,5	29,9±10,1	0,08

Примечание: p – критерий Манна – Уитни

Таблица 20 - Параметры гемодинамики в сосудах брюшной полости в зависимости от стадии фиброза у пациентов с НАСГ (Ме (25; 75))

Параметр	F0	F1	F2	F3	F4
ССК СА, см/с	39,5 (17,2; 52,5)	68,4 (39,9; 102,1)	37,0 (25,7; 45,0)	17,4 (14,3; 28,5)	-
ССК ПА, см/с	39,9 (19,7; 54,2)	42,1 (32,2; 75,6)	31,3 (28,6; 50,8)	27,6 (27,4; 33,4)	-
Диаметр СВ, мм	7,5 (7,0; 8,0)	7,5 (6,5; 7,5)	6,7 (5,5; 7,0)	8,0 (9,2; 7,5)	-
Диаметр ВВ, мм	12,0 (10,0; 13,0)	12,0 (10,3; 13,0)	12,5 (10,0; 12,5)	12,0 (11,0; 13,0)	-
ССК ВВ, см/с	30,7 (20,0; 37,6)	26,0 (24,4; 34,5)	18,0 (17,7; 33,0)	23,5 (18,0; 30,0)	-

Примечание: статистически значимых различий нет F0- F4

Оказалось, что скоростные гемодинамические и функциональные характеристики как артериального, так и венозного бассейнов изучаемого региона значимо не отличались от аналогичных величин в группе здоровых ($p > 0,05$). Отмечена лишь тенденция в их изменениях по мере повышения плотности печеночной ткани.

Показатели индексов пульсации и резистентности в СА и ПА представлены в таблицах 21 и 22.

Таблица 21 - Среднее значение расчетных характеристик кровотока в печеночной и селезеночной артериях в группе контроля и НАСГ ($M \pm \sigma$)

Ультразвуковой показатель	Группа контроля (n=10)	НАСГ (n=30)	p
ИПСА	1,43±0,44	1,56±0,36	0,06
ИРСА	0,52±0,11	0,54±0,21	0,05
ИППА	1,44±0,46	1,49±0,43	0,12
ИРПА	0,53±0,06	0,61±0,11	0,05

Примечание: p – критерий Манна – Уитни

Таблица 22 - Средние значения расчетных характеристик кровотока в печеночной и селезеночной артериях у пациентов с НАСГ в зависимости от стадии фиброза (Me (25; 75))

Параметр	F0	F1	F2	F3	F4
ИПСА	1,46 (1,29; 3,10)	1,30 (1,84; 1,70)	2,42 (2,01; 3,63)	1,84 (1,79; 2,09)	-
ИРСА	0,70 (0,69; 0,73)	0,68 (0,52; 0,78)	0,72 (0,63; 0,75)	0,77 (0,76; 0,84)	-
ИППА	1,83 (1,77; 2,08)	1,81 (1,46; 1,95)	1,89 (1,23; 2,60)	2,03 (1,74; 2,16)	-
ИРПА	0,73 (0,72; 0,77)	0,77 (0,67; 0,85)	0,78 (0,69; 0,82)	0,84 (0,71; 0,84)	-

Примечание: статистически значимых различий нет

Расчетные величины индексов пульсации и резистентности для ПА и СА так же как и гемодинамические величины не продемонстрировали значимых отличий от группы здоровых. Более того, по мере изменения плотности печени не было получено статистически значимых закономерностей, хотя корреляции между данными величинами все-таки определялись: ИПСА и стадия фиброза ($r=0,42$ при $p=0,04$); ИРСА и стадия фиброза ($r=0,34$ при $p=0,037$); ИППА и стадия фиброза ($r=0,22$ при $p=0,033$); ИРПА и стадия фиброза ($r=0,28$ при $p=0,025$).

Таким образом, особенностям порто-печеночного кровотока у лиц с НАСГ являются: достаточно стабильное, мало отличное от здоровых лиц функциональное состояние компонентов сосудистого печеночного региона. Тем не менее, отмечена тенденция в повышении сосудистого сопротивления и снижении скоростных характеристик при наблюдении за больными с более выраженными признаками фиброза печени.

Корреляционный и многофакторный дисперсионный анализы показали, что наибольшее влияние на показатель стадии фиброза (F0-4) по УЗ-эластографии в группе НАСГ оказывают: стаж заболевания более 5 лет ($R=0,38$, $p=0,041$), сопутствующая патология (более 1 нозологической

единицы) ($R=0,33$, $p=0,03$), ИМТ ($R=0,39$, $p=0,032$), величина АлАТ ($R=0,34$, $p=0,021$) и КВР ПД печени ($R=0,36$, $p=0,03$), степень стеатоза ($R=0,41$, $p=0,041$), концентрация альфа-2-макроглобулина ($R=0,42$, $p=0,001$).

Полученные данные также позволили создать модель предикторов фиброза печени при НАСГ (рис.12).

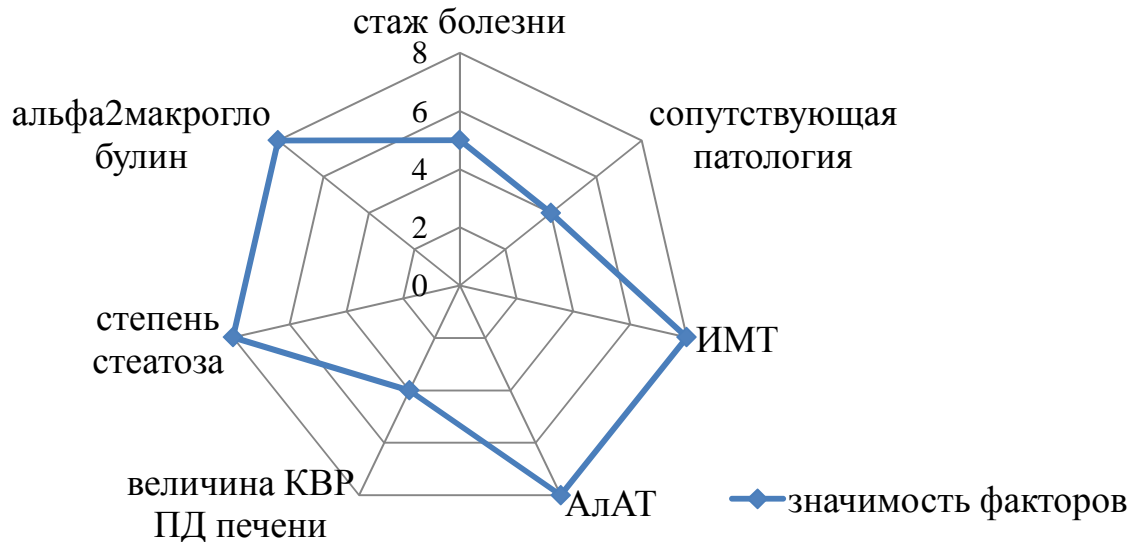


Рисунок 12 - Модель предикторов прогрессирования фиброза печени при НАСГ

Построение уравнения прогноза (модель) было выполнено на всём массиве больных в группе НАСГ (30 человек). При пошаговой оценке в модель вошли следующие классификационные категории: значение ИМТ, величина АлАТ степень стеатоза (СС) в единицах (1-минимальная, 2-умеренная, 3-выраженная), концентрация альфа-2-макроглобулина. В итоге было составлено уравнение, где при величине P (прогностический балл) > 5 , вероятность прогрессирования фиброза печени при НАСГ максимальна.

$$P = 0,034 * \text{ИМТ} + 0,048 * \text{АлАТ} + 0,09 * \text{СС} + 0,041 * \text{А-2-МГ} \quad (4)$$

где P – прогностический балл;

$ИМТ$ – индекс массы тела, $кг/м^2$;

$АлАТ$ – величина аланиновой аминотрансферазы сыворотки крови, ЕД/л;

$СС$ – степень стеатоза по УЗ-данным, ЕД;

$A-2-МГ$ – концентрация альфа-2-макроглобулина сыворотки крови, г/л.

Резюме.

Комплекс диагностических методов в итоге позволил обозначить особенности структурно-функционального состояния печени у лиц с хроническими стеатогепатитами различного генеза, обозначив при этом факторы прогрессирования заболевания. Основным референсным элементом для прогнозирования была взята стадия фиброза печени, полученная при проведении УЗ-эластографии. Модели болезни получились как в визуальном отображении, так и в виде математических уравнений, что позволяет легко и эффективно использовать выделенные предикторы для персонифицированной оценки прогноза и выбора тактики лечения.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ГЕПАТОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У ЛИЦ СО СТЕАТОГЕПАТИТАМИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

4.1 Особенности терапии препаратом Эслидин у лиц со стеатогепатитами

После проведения первого (диагностического) этапа согласие на проведение курса терапии было получено у 26 (из 30) больных в группе НАСГ и у 23 (из 26) - в группе с АСГ. Для выбора гепатотропного препарата была проведена рандомизация. В итоге получились 2 группы сравнения. Группа №1 – 25 человек и группа №2 – 24 пациента.

Состав группы №1: 13 больных с НАСГ и 12 с АСГ. Пациенты в подгруппах (НАСГ и АСГ) были сопоставимы по возрасту, стажу болезни, ведущим клиническим синдромам (табл.23).

Таблица 23 - Клиническая характеристика подгрупп сравнения до начала терапии (M±σ, n (%))

Показатели	НАСГ (n=13)	АСГ (n=12)	p
Возраст, лет	44,08±3,24	46,02±4,67	0,084
Мужчины, n (%)	5(38,46%)	8 (66,67%)	0,048
Женщины, n (%)	8 (61,54%)	4 (33,33%)	0,049
Стаж заболевания, годы	4,4±1,8	3,6±2,9	0,05
ИМТ, кг/м ²	30,41±6,1	24,9±4,8	0,038
Количество больных с метаболическим синдромом, n (%)	7 (53,84%)	0	0,001
Болевой синдром, n (%)	5 (38,46%)	5 (41,67%)	0,054
Диспепсия, n (%)	8 (72,7%)	9 (75%)	0,078
Желтуха, n (%)	0	1 (8,3%)	0,05
Гепатомегалия, n (%)	1 (7,69%)	6 (50%)	0,024

Примечание: p - критерий Манна-Уитни

Однако подгруппа с НАСГ отличались несколько большим количеством женщин ($p=0,049$) и представителей с избыточной массой тела ($p=0,038$), а также с наличием критериев МС ($p=0,001$).

По основным лабораторным показателям в подгруппах также не было статистически значимых различий (табл.24).

Таблица 24 - Результаты лабораторных исследований в подгруппах сравнения ($M \pm \sigma$)

Показатели	НАСГ (n=13)	АСГ (n=12)	p
АлАт, ЕД/л	68,45±24,51	74,56±30,24	0,054
АсАт, ЕД/л	62,54±18,94	82,45±25,64	0,056
Г-ГТП, ЕД/л	88, 14±20,24	109,56±18,45	0,061
ЩФ, ЕД/л	80,24±25,17	88,25±36,14	0,084
Билирубин, мкмоль/л	16,18±7,58	19,45±12,44	0,082
Альбумин, г/л	47,23±2,24	46,18±2,23	0,08
ПТИ, %	85,34±8,21	80,89±9,21	0,09
Глюкоза, ммоль/л	6,7±1,42	4,2±0,9	0,042
ОХС, ммоль/л	5,82±1,21	5,32±1,12	0,08
ХС- ЛПНП, ммоль/л	3,7±1,09	3,0±1,48	0,056
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,98±0,28	0,91±0,57	0,054
ТГ, ммоль/л	2,24±0,5	2,01±0,5	0,061
Альфа-2-макроглобулин, г/л	3,54±0,84	3,22±0,71	0,058
Гаптоглобин, г/л	1,41±0,59	1,3±0,84	0,089
Аполипопротеин А1, г/л	0,56±0,11	0,40±0,25	0,05

Примечание: p - критерий Манна-Уитни

А вот показатели, полученные с помощью инструментальных методов диагностики, в подгруппах были не во всем сопоставимы (табл.25).

Таблица 25 - Результаты инструментальных обследований в группах сравнения ($M \pm \sigma$)

Показатели	НАСГ (n=13)	АСГ (n=12)	p
Степень стеатоза (n):			
S ₁	3	3	0,089
S ₂	4	3	0,077
S ₃	3	4	0,075
S ₄	0	0	-
КВР ПД печени, см	15,3±2,3	20,1±3,15	0,042
Стадия фиброза печени (n):			
F0	4	1	0,038
F1	3	2	0,067
F2	3	3	0,089
F3	1	3	0,05
F4	0	1	0,071
ССК в СА, см/с	38,22±10,8	34,18±10,5	0,054
ССК в ПА, см/с	58,1±18,5	56,7±21,3	0,064
Диаметр СВ, мм	6,76±1,09	7,24±1,04	0,057
Диаметр ВВ, мм	8,99±1,12	10,23±1,79	0,061
ССК в ВВ, см/с	29,9±10,1	28,4±10,7	0,087
ИПСА	1,56±0,36	1,83±0,83	0,074
ИРСА	0,54±0,21	0,68±0,11	0,087
ИППА	1,49±0,43	1,46±0,53	0,086
ИРПА	0,61±0,11	0,71±0,09	0,09

Примечание: p - критерий Манна-Уитни

В подгруппе АСГ были большими величины КВР ПД печени ($p=0,042$) и явная диспропорция по стадиям фиброза.

До начала лекарственной терапии всем больным были даны единые рекомендации по питанию (соблюдение диеты 5 по Певзнеру) и образу жизни (расширение физической активности для больных с НАСГ, исключение алкоголя, гепатотоксичных препаратов и веществ).

Согласно дизайну 2 –го этапа исследования контроль за проводимой терапией осуществлялся врачом-исследователем по телефону (1 раз в неделю), по контролю за показателями печеночных тестов (1 раз в месяц), тесту Мориски-Грина (1 раз в месяц) и подсчету блистеров после использования препаратов (1 раз в месяц).

После начала терапии первый визит к врачу был через 1 мес. В итоге все пациенты (100%) в подгруппах хорошо переносили терапию. Не было жалоб на ухудшение клинического состояния, появление новых симптомов. Регрессия ряда клинических синдромов была отмечена в 81,8% случаев в группе НАСГ и в 70% - при АСГ. Приверженность к терапии для большинства больных в группах расценивалась как удовлетворительная. По данным биохимического исследования крови через 1 мес. (оценивали только величины АлАТ, Г-ГТП и билирубин) была отмечена положительная динамика тестов (в группе НАСГ у 63,6% больных, в группе АСГ – у 60%). Не было лиц, выбывших из исследования.

Второй визит был после 2 месяцев терапии. В подгруппах сохранялось количество больных, вошедших в исследование в полном составе. Пациенты по-прежнему хорошо переносили терапию. Однако в группе НАСГ снизилась приверженность к терапии у 3 человек (27,3%) и у 5 - в группе АСГ (50%). Контрольные лабораторные показатели нормализовались у 9 из 11 больных группы НАСГ (82%) и 7 из 10 человек группы АСГ (70%). Таким образом, сравнительный анализ показывал, что бóльших «успехов» удавалось достичь в подгруппе НАСГ.

Финальные исследования были проведены после 3 месяцев терапии. К сожалению, по 1 человеку из каждой под группы «выбыли» из-под наблюдения по причине собственного отказа от продолжения терапии. Не

было зарегистрировано ни одного случая нежелательных побочных действий препарата.

Итоговая клиническая картина была следующей: в 100% случаев отсутствовали инициальные жалобы у больных в обеих подгруппах; перкуторно гепатомегалия не определялась ни у одного больного в подгруппах сравнения; снижение массы тела в среднем на 5% удалось достичь в подгруппе НАСГ у 5 пациентов из 11, среди них были и лица с исходно нормальным ИМТ, однако в подгруппе АСГ динамики веса отмечено не было. Рекомендации по питанию и изменению образа жизни соблюдали (со слов пациентов) в подгруппе с НАСГ – 8 чел. (61,5%), в подгруппе с АСГ – 7 чел. (58,3%), что может свидетельствовать о сопоставимости подгрупп для дальнейшего сравнения основных показателей уже по лабораторно-инструментальным данным.

Лабораторные показатели после терапии представлены в таблице 26.

Динамика представленных показателей в подгруппе НАСГ абсолютна и статистически значима.

Из представленного также следует, что достоверно «успешнее» прошла терапия у пациентов в группе АСГ. Динамика цитолитического синдрома, показателей холестаза, выраженности дислипидемии была статистически значимой ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,0021$). В абсолютных цифрах в подгруппе итоге удалось достичь регрессии цитолиза у 9 из 11 пациентов, что составило 82% из 100%. Более того, у этих же пациентов приблизились к референсным показателям сывороточные маркеры фиброза печени.

Динамику показателей по инструментальной диагностике можно оценить по таблице 27 и рисункам 13, 14.

Таблица 26 - Характеристика лабораторных показателей до и после терапии в подгруппах НАСГ и АСГ (M±σ)

Показатели	НАСГ	НАСГ	АСГ	АСГ
	до (n=13)	после (n=12)	до (n=12)	после (n=11)
АлАт, ЕД/л	68,45±24,51	38,42±4,11*	74,56±30,24	35,6±15,24*
АсАт, ЕД/л	62,54±18,94	35,61±4,5*	82,45±25,64	36,57±12,33*
Г-ГТП, ЕД/л	88, 14±20,24	60,1±6,13*	109,56±18,45	61,21±8,31*
ЩФ, ЕД/л	80,24±25,17	66,52±5,41*	88,25±36,14	83,26±9,54
Билирубин, мкмоль/л	16,18±7,58	11,36±3,21	19,45±12,44	15,23±8,6*
Альбумин, г/л	47,23±2,24	50,03±1,91	46,18±2,23	48,65±2,3
ПТИ, %	85,34±8,21	99,01±2,33	80,89±9,21	83,9±7,51
Глюкоза, ммоль/л	6,7±1,42	5,2±0,95*	4,2±0,9	3,9±0,95
ОХС, ммоль/л	5,82±1,21	5,31±0,94	5,32±1,12	4,66±0,98*
ХС- ЛПНП, ммоль/л	3,7±1,09	3,0±0,84	3,0±1,48	2,3±0,84*
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,98±0,28	1,24±0,44	0,91±0,57	1,4±0,71*
ТГ, ммоль/л	2,24±0,5	1,81±0,314*	2,01±0,5	1,52±0,61*
Альфа-2-МГ, г/л	3,54±0,84	2,99±0,66*	3,22±0,71	2,11±0,9*
Гаптоглобин, г/л	1,41±0,59	1,52±0,48	1,3±0,84	1,66±0,12*
Апо- А1, г/л	0,56±0,11	0,63±0,22	0,40±0,25	0,88±0,54*

Примечание: * - различия достоверны при сравнении результатов в подгруппах до и после терапии, при $p < 0,05$ по Т критерию Вилкоксона

Таблица 27 – Характеристика показателей УЗИ и УЗДГ в группах сравнения после 3 мес. терапии ($M \pm \sigma$)

Показатели	НАСГ	НАСГ	АСГ	АСГ
	до (n=13)	после (n=12)	до (n=12)	после (n=11)
Степень стеатоза:				
S ₁	3 (23%)	3 (25%)	2 (17%)	4 (36%)*
S ₂	7 (54%)	5 (41%)*	3 (25%)	3 (28%)
S ₃	3 (23%)	2 (17%)*	7 (58%)	4 (36%)*
нет стеатоза	0 (0%)	2 (17%)*	0 (0%)	0 (0%)
КВР ПД печени, см	15,3±2,3	13,12±1,8	20,1±3,15	15,44±2,09*
Стадия фиброза печени:				
F0	5 (38%)	7 (58%)*	3 (25%)	4 (26%)
F1	4 (31%)	2 (17%)*	2 (17%)	2 (17%)
F2	3 (23%)	3 (25%)	3 (25%)	2 (17%)
F3	1 (8%)	0 (0%)	3 (25%)	3 (25%)
F4	0 (0%)	0 (0%)	1 (8%)	0 (0%)
ССК в СА, см/с	38,1±10,8	39,7±9,21	33,1±11,51	40,58±9,55*
ССК в ПА, см/с	59,04±12,4	59,85±9,63	55,91±18,6	58,9±12,68
Диаметр СВ, мм	6,51±1,1	6,04±1,05	7,41±1,1	6,7±1,21
Диаметр ВВ, мм	8,42±1,08	8,05±0,91	11,05±1,21	8,11±1,19*
ССК в ВВ, см/с	24,7±9,21	28,32±9,68	27,2±9,34	32,11±6,81*
ИПСА	1,43±0,41	1,38±0,39	1,81±0,79	1,44±0,91*
ИРСА	0,52±0,341	0,48±0,0,31	0,69±0,12	0,54±0,11*
ИППА	1,45±0,39	1,39±0,36	1,49±0,48	1,45±0,44
ИРПА	0,63±0,12	0,57±0,32*	0,74±0,12	0,52±0,08*

Примечание: * - различия достоверны при сравнении результатов в подгруппах до и после терапии, при $p < 0,05$ по Т критерию Вилкоксона

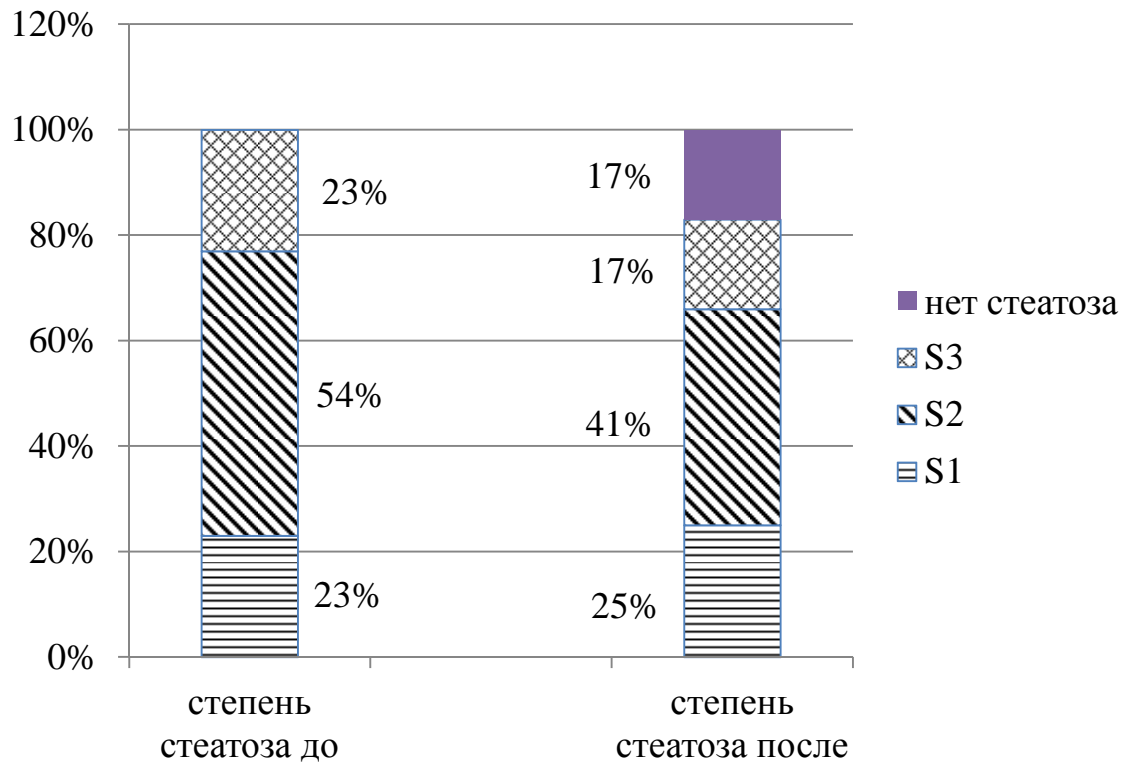


Рисунок 13 – Динамика степени стеатоза печени в подгруппе НАСГ

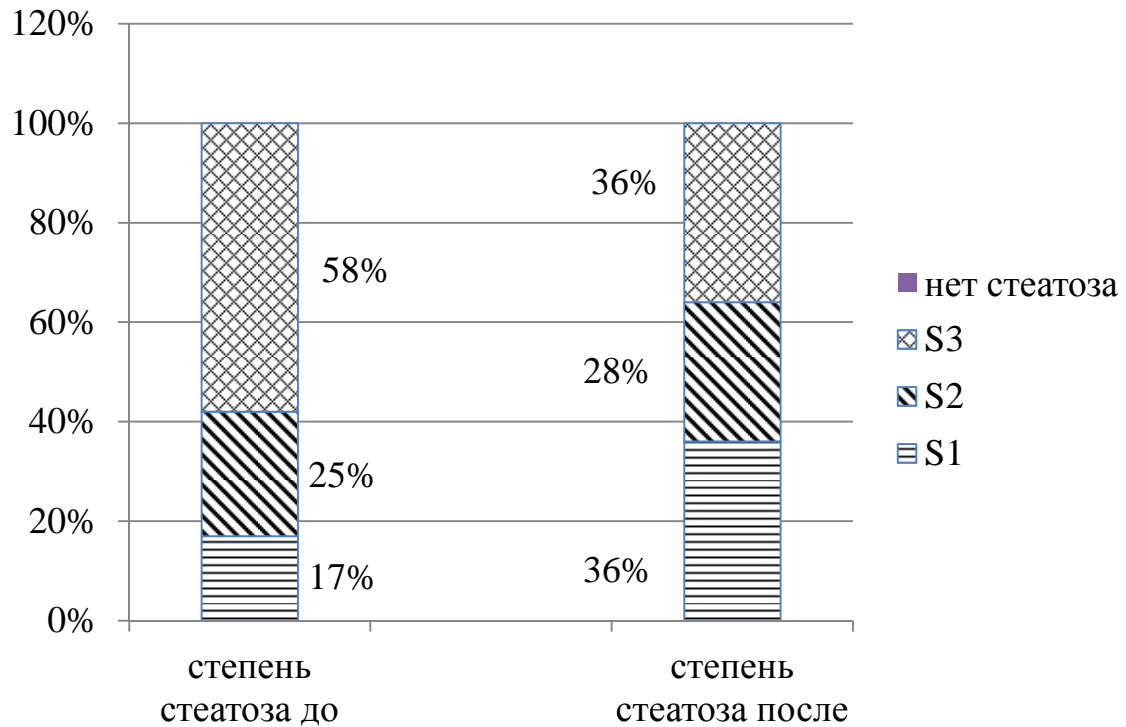


Рисунок 14 – Динамика степени стеатоза печени в подгруппе АСГ

Представленные данные демонстрируют убедительный положительный эффект от проведенной терапии, что отразилось как на УЗ-размерах печени (КВР ПД печени), так и на степени стеатоза в подгруппах (НАСГ – уменьшение степени у 58% больных и у 2 больных с изначально S₁ после терапии признаков стеатоза по УЗИ выявлено не было; АСГ - уменьшение степени жировой дегенерации отмечено у 63,6% больных, при этом достоверно изменилось соотношение степеней в подгруппе с увеличением доли более легкой степени стеатоза).

Положительная динамика отмечена и по оценкам плотности печени в обеих подгруппах, что также привело к изменению в соотношении стадий фиброза у больных с уменьшением доли более выраженного фиброза.

Гемодинамическая картина порто-печёночного региона после 3 мес. терапии характеризуется общим уменьшением величин индексов сопротивления сосудистых звеньев (ИРСА, ИРПА, ИПСА), как артериального, так и венозного, что закономерно приводит к улучшению как кровоснабжения органа (ССК ПА), так и облегчению его коллекторной функции (уменьшение диаметра ВВ, увеличение ССК в ВВ).

Корреляционный и множественный регрессионный анализ помогли выделить показатели, которые не позволили пациентам в подгруппах сравнения достичь оптимального клиничко-параклинического состояния печени после 3 месяцев терапии. Так факторами неудовлетворительного ответа для обеих групп стали: ИМТ более 25 (R=-0,32, при p=0,022), умеренная степень цитолиза (R=-0,28, при p=0,031), степень стеатоза печени выше 2 (R=-0,41, при p=0,034), инициальная стадия фиброза печени выше F2 (R=-0,44, при p=0,048) и низкая приверженность к терапии (R=0,37 , при p=0,041).

А при сочетании следующих факторов у пациента с АСГ или НАСГ риск низкого ответа на терапию был максимален:

$$Y=0,598+0,01*ПТ-0,002*ИМТ+0,001*АлАТ-0,005*СС-0,002*СФ, (5)$$

где Y – зависимая переменная (ожидаемый ответ на терапию);

0,598 – константный показатель;

ПТ – приверженность к терапии (0-нет, 1-да);

ИМТ – индекс массы тела, кг/м²;

АлАТ – величина аланиновой аминотрансферазы, ЕД/л;

СС – степень стеатоза, ЕД;

СФ – стадия фиброза, ЕД.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что терапия комбинированным препаратом «Эслидин» была клинически эффективной, безопасной и хорошо переносимой пациентами, она также обеспечила значимое улучшение лабораторно-гемодинамического статуса у обследованных лиц в обеих группах, с несколько большей перспективой в случае алкогольного поражения печени. Полученная динамика по уровню сывороточных маркеров фиброза обосновывает применение данного препарата с целью улучшения прогноза в течении стеатогепатитов, что подтверждается выявленной тенденцией в регрессии степени фиброза как у лиц с НАСГ, так и с АСГ и обозначенной мотивацией в необходимости проведения более длительного курса гепатотропной терапии. Однако, перед началом терапии и выбором гепатотропного препарата, следует учитывать и прогностические факторы низкой эффективности, выделенные на массиве 12 больных с НАСГ и 11 человек с АСГ.

4.2 Особенности терапии препаратом Фосфонциале при алкогольном и неалкогольном стеатогепатитах

Состав группы №2: 12 больных с НАСГ и 12 - с АСГ (табл.28).

Таблица 28 - Клиническая характеристика подгрупп сравнения до начала терапии (M±σ, n (%))

Показатели	НАСГ (n=12)	АСГ (n=12)	p
Возраст, лет	46,24±2,54	42,18±3,02	0,0847
Мужчины, n (%)	5 (41,67%)	8 (66,67%)	0,048
Женщины, n (%)	7 (58,33%)	4 (33,33%)	0,049
Стаж заболевания, годы	4,0±2,01	3,4±2,06	0,125
ИМТ, кг/м ²	29,99±7,05	23,19±5,02	0,051
Количество больных с метаболическим синдромом, n (%)	5 (41,67%)	1 (8,33%)	0,001
Болевой синдром, n (%)	3 (25%)	5 (41,67%)	0,062
Диспепсия, n (%)	7 (58,33%)	7 (58,33%)	0,125
Желтуха, n (%)	1 (8,3%)	2 (16,67%)	0,09
Гепатомегалия, n (%)	2 (16,67%)	5 (41,67%)	0,041

Примечание: p-критерий Манна – Уитни

Сравнительный анализ между группами до проведения терапии показал, что подгруппы были сопоставимы по возрасту, стажу заболевания, ведущим клиническим синдромам ($p > 0,05$). При этом по гендерным особенностям подгруппы различались: НАСГ - преобладали женщины, тогда как в группе АСГ – это были в основном мужчины ($p < 0,05$). И в подгруппе НАСГ чаще встречались лица с избыточной массой тела, имеющие признаки МС ($p = 0,01$).

По средним значениям основных лабораторных показателей подгруппы были сопоставимы (табл.29).

Таблица 29 - Результаты лабораторных исследований в подгруппах сравнения до начала терапии ($M \pm \sigma$)

Показатели	НАСГ (n=12)	АСГ (n=12)	p
АлАт, ЕД/л	50,11±20,21	86,55±28,81	0,054
АсАт, ЕД/л	52,12±16,71	88,41±25,12	0,056
Г-ГТП, ЕД/л	77,61±18,03	89,87±20,97	0,061
ЩФ, ЕД/л	76,12±20,61	80,76±29,97	0,078
Билирубин, мкмоль/л	17,04±5,66	18,09±10,08	0,082
Альбумин, г/л	48,04±3,01	44,08±2,66	0,073
ПТИ, %	86,11±7,99	82,13±8,97	0,076
Глюкоза, ммоль/л	7,0±2,08	5,76±0,9	0,048
ОХС, ммоль/л	6,05±0,98	5,8±1,12	0,050
ХС- ЛПНП, ммоль/л	3,6±0,99	3,0±1,33	0,055
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,89±0,41	0,99±0,81	0,056
ТГ, ммоль/л	2,12±0,9	1,98±0,71	0,051
Альфа-2-макроглобулин, г/л	3,02±0,91	3,26±0,77	0,058
Гаптоглобин, г/л	1,42±0,63	1,32±0,80	0,089
Аполипротеин А1, г/л	0,54±0,12	0,49±0,32	0,051

Примечание: p-критерий Манна – Уитни

При этом обращало на себя внимание статистически незначимая большая степень активности гепатита и отклонений сывороточных маркеров фиброза (показатель альфа-2-макроглобулина) в группе АСГ ($p > 0,05$), тогда как для НАСГ были более значимыми метаболические нарушения: гипергликемия и дислипидемия ($p \leq 0,05$).

Частично не было статистически значимой сопоставимости между подгруппами по ряду показателей по результатам УЗИ, УЗДГ сосудов и УЗ-эластографии (табл.30).

Таблица 30 - Результаты инструментальных обследований в группах сравнения до начала терапии ($M \pm \sigma$, n (%))

Показатели	НАСГ (n=12)	АСГ (n=12)	p
Степень стеатоза:			
S ₁	7 (58,33%)	2 (16,67%)	0,001
S ₂	3 (25%)	7 (58,33%)	0,001
S ₃	(16,67%)	3 (25%)	0,032
S ₄	0	0	-
КВР ПД печени, см	14,71±3,1	19,44±3,15	0,038
Стадия фиброза печени:			
F0	4 (33,33%)	1 (8,33%)	0,038
F1	4 (33,33%)	2 (16,67%)	0,067
F2	3 (25%)	6 (50%)	0,032
F3	1 (8,33%)	2 (16,67%)	0,05
F4	0	1 (8,33%)	0,05
ССК в СА, см/с	37,72±8,18	33,07±9,14	0,061
ССК в ПА, см/с	57,21±12,25	55,74±18,21	0,077
Диаметр СВ, мм	6,36±1,11	6,99±1,76	0,075
Диаметр ВВ, мм	7,98±1,08	11,42±1,77	0,049
ССК в ВВ, см/с	29,9±10,1	24,04±9,74	0,047
ИПСА	1,56±0,36	1,76±0,89	0,063
ИРСА	0,54±0,21	0,68±0,11	0,044
ИППА	1,49±0,43	1,41±0,9	0,086
ИРПА	0,64±0,12	0,76±0,12	0,049

Примечание: p-критерий Манна – Уитни

В подгруппе АСГ достоверно выше были: выраженность воспаления (КВР ПД печени =19,44±3,15, p=0,038), степень стеатоза (p<0,05) и фиброза печени (p<0,05), что сопровождалось снижением средней скорости кровотока в воротной вене (ССК ВВ) с увеличением её диаметра, а также

ухудшением артериальной обеспечения органа (ИРСА и ИРПА, $p=0,044$ и $p=0,049$, соответственно).

До начала лекарственной терапии всем больным были даны единые рекомендации по питанию (соблюдение диеты 5 по Певзнеру) и образу жизни (расширение физической активности для больных с НАСГ, исключение алкоголя, гепатотоксичных препаратов и веществ). После чего им был назначен современный комбинированный гепатотропный препарат «Фосфонциале» (состав: фосфолипиды 200 мг и силимарин 70 мг) (производитель ЗАО «Канонфармапродакшн» Россия) по 2 капсулы 3 раза в день во время еды на срок 3 месяца.

После начала терапии первый визит к врачу был через 1 мес. Из личной беседы с больными стало ясно, что все они (100% в подгруппах) хорошо переносили терапию. Не было жалоб на ухудшение клинического состояния, появление новых симптомов. Регрессия ряда клинических синдромов (в 50 % случаев в группе НАСГ и в 58,33% - при АСГ). Приверженность к терапии для большинства больных в группах расценивалась как высокая. По данным биохимического исследования крови через 1 мес. (АлАТ, Г-ГТП и билирубин) была отмечена положительная динамика показателей (в группе НАСГ у 41,67% больных, в группе АСГ – у 50%). Не было лиц, выбывших из исследования.

Второй визит был после 2 месяцев терапии. В подгруппах сохранялось количество больных, вошедших в исследование в полном составе. Пациенты по-прежнему хорошо переносили терапию. При этом приверженность к терапии оставалась высокой. Контрольные лабораторные показатели нормализовались у 6 из 12 больных группы НАСГ (50%) и 7 из 12 человек группы АСГ (58,33%). При этом различия в подгруппах по динамике клинико-лабораторных показателей были недостоверны. В обеих подгруппах динамика была положительной.

3 месяца терапии завершили все больные в подгруппах сравнения. Не было зарегистрировано ни одного случая нежелательных побочных действий

препарата. Приверженность к терапии у наблюдаемых пациентов была оценена как высокая.

Нужно отметить, что рекомендации по питанию и изменению образа жизни соблюдали (со слов пациентов) в группе с НАСГ – 10 чел. (83,33 %), а в группе с АСГ – 9 чел. (75%). Таким образом, группы оказались сопоставимы для дальнейшего сравнения основных показателей уже по лабораторно-инструментальным данным с акцентом на динамику, обусловленную преимущественно лекарственной терапией.

После 3 месяцев терапии в 100% случаев регрессировали жалобы, предъявляемые больными перед началом лечения. Гепатомегалия определялась у 1 больного в подгруппе НАСГ (но динамика была положительной) и у 1 больного в подгруппе АСГ (также по сравнению с дебютом лечения размеры печени достоверно уменьшились). Снижение массы тела в среднем на 5% удалось достичь в подгруппе НАСГ у 6 пациентов (первоначально это были больные с избыточной массой тела и ожирением) и у 2 больных с АСГ. Рекомендации по питанию и изменению образа жизни соблюдали (со слов пациентов) в подгруппе с НАСГ – 10 чел. (83,33%), в подгруппе с АСГ – 5 чел. (41,67%).

Динамика лабораторных показателей через 3 месяца терапии представлена в таблице 31.

Для большинства анализируемых показателей в подгруппе НАСГ динамика была выражена только в виде тенденции, то есть была статистически не значимой ($p > 0,05$).

Аналогичная картина была отмечена и в группе АСГ, где достоверным оказалось лишь снижение степени цитолиза ($p < 0,05$).

Таблица 31 - Характеристика лабораторных показателей до и после терапии в подгруппах НАСГ и АСГ (M±σ)

Показатели	НАСГ до (n=12)	НАСГ после (n=12)	АСГ до (n=12)	АСГ после (n=12)
АлАт, ЕД/л	50,11±20,21	48,76±11,4	86,55±28,81	40,03±9,18*
АсАт, ЕД/л	52,12±16,71	46,11±10,5	88,41±25,12	42,56±10,24*
Г-ГТП, ЕД/л	77,61±18,03	70,12±16,11	89,87±20,97	82,12±18,01
ЩФ, ЕД/л	76,12±20,61	69,08±15,44	80,76±29,97	79,26±11,12
Билирубин, мкмоль/л	17,04±5,66	15,07±9,1	18,09±10,08	17,98±11,06
Альбумин, г/л	48,04±3,01	49,03±2,34	44,08±2,66	46,12±1,91
ПТИ, %	86,11±7,99	87,66±5,56	82,13±8,97	83,19±8,05
Глюкоза, ммоль/л	7,0±2,08	6,3±1,02	5,76±0,9	5,2±0,33
ОХС, ммоль/л	6,05±0,98	5,57±0,98	5,8±1,12	5,6±1,01
ХС- ЛПНП, ммоль/л	3,6±0,99	3,0±0,84	3,0±1,33	3,01±0,99
ХС-ЛПВП, ммоль/л	0,89±0,41	1,00±0,54	0,99±0,81	1,11±0,59
ТГ, ммоль/л	2,12±0,9	1,95±0,31	1,98±0,71	1,82±0,99
А-2-МГ, г/л	3,02±0,91	2,09±0,76	3,26±0,77	2,99±0,19
Гаптоглобин, г/л	1,42±0,63	1,48±0,52	1,32±0,80	1,48±0,09
Аполипопро- теин А1, г/л	0,54±0,12	0,60±0,19	0,49±0,32	0,52±0,61

Примечание: * - различия достоверны при сравнении результатов в подгруппах до и после терапии, при $p < 0,05$ по Т-критерию Вилкоксона

Динамику показателей по инструментальной диагностике можно оценить по таблице 32 и рисункам 15 и 16.

Таблица 32 – Характеристика показателей УЗИ и УЗДГ в группах сравнения после 3 мес. терапии ($M \pm \sigma$, n (%))

Показатели	НАСГ	НАСГ	АСГ	АСГ
	до (n=12)	после (n=12)	до (n=12)	после (n=12)
Степень стеатоза:				
S ₁	7 (58,33%)	6 (50%)	2 (16,67%)	3 (25%)
S ₂	3 (25%)	3 (25%)	(58,33%)	5 (41,67%)
S ₃	2 (16,67%)	2 (16,67%)	3 (25%)	3 (25%)
нет стеатоза	(0%)	1 (8,33%)	0 (0%)	1 (8,33%)
КВР ПД печени, см	14,71±3,1	14,09±1,8	19,44±3,15	15,48±2,78*
Стадия фиброза печени:				
F0	4 (33,33%)	5 (41,67%)	1 (8,33%)	2 (16,67%)
F1	4 (33,33%)	5(41,67%)	2 (16,67%)	3 (25%)
F2	3 (25%)	1 (8,33%)	6 (50%)	4 (33,33%)
F3	1 (8,33%)	1 (8,33%)	2 (16,67%)	3 (25%)
F4	0%	0%	1 (8,33%)	0 (0%)
ССК в СА, см/с	37,72±8,18	36,41±8,09	33,07±9,14	40,58±9,55
ССК в ПА, см/с	57,21±12,25	59,11±10,65	55,74±18,21	58,9±12,68
Диаметр СВ, мм	6,36±1,11	6,09±1,09	6,99±1,76	6,75±1,21
Диаметр ВВ, мм	7,98±1,08	7,11±1,13	11,42±1,77	9,59±1,39
ССК в ВВ, см/с	29,9±10,1	31,52±9,11	24,04±9,74	37,32±8,43*
ИПСА	1,56±0,36	1,42±0,29	1,76±0,89	1,64±0,91
ИРСА	0,54±0,21	0,50±0,15	0,68±0,11	0,64±0,13
ИППА	1,49±0,43	1,33±0,41	1,41±0,9	1,39±0,51
ИРПА	0,64±0,12	0,60±0,09	0,76±0,12	0,62±0,078

Примечание: * - различия достоверны при $p < 0,05$ в подгруппах сравнения до и после терапии по T-критерию Вилкоксона

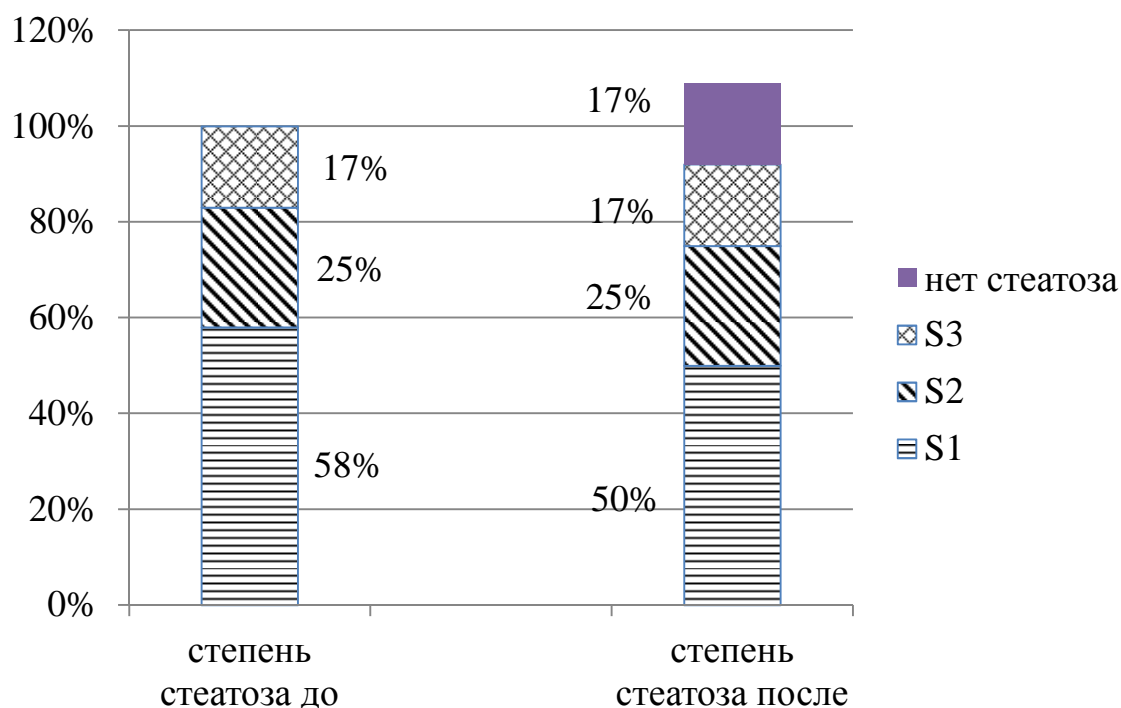


Рисунок 15 – Динамика степени стеатоза печени в подгруппе НАСГ

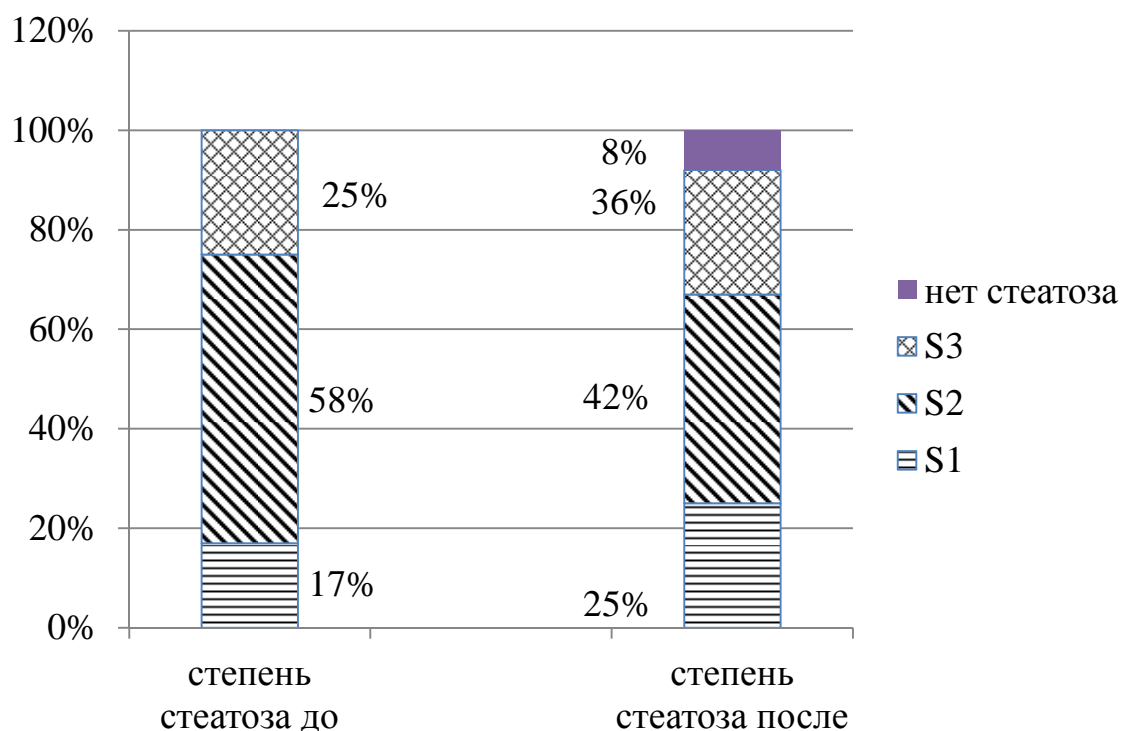


Рисунок 16 – Динамика степени стеатоза печени в подгруппе АСГ

Так выявлена тенденция по регрессии воспалительной реакции в печени ($p > 0,05$) и степени жировой дегенерации ($p > 0,05$), что выразилось в

уменьшении размеров КВР ПД печени и увеличении лиц с меньшей степенью стеатоза в обеих подгруппах сравнения.

Изменения в функциональном состоянии сосудистого региона, связанного с функциональной активностью и структурными изменениями в печени, на фоне проведенной терапии нельзя было расценивать как статистически значимые ($p > 0,05$), но при этом положительная динамика, тем не менее, уже сформировалась (табл.32). Только в подгруппе АСГ определялось более выраженное снижение показателей резистентности и пульсации СА и ПА, с увеличением в них средней скорости кровотока, аналогичная гемодинамическая реакция произошла и в системе ВВ (повышение скорости кровотока ($p = 0,044$) при относительном уменьшении её диаметра ($p = 0,051$)).

Таким образом, терапия комбинированным препаратом «Фосфонциале» привела к улучшению самочувствия пациентов как с алкогольным, так и неалкогольным стеатогепатитом. Применение препарата также улучшило биохимические показатели крови. Однако динамика основных изучаемых параметров, характеризующих структурно-функциональное состояние печени и сосудов брюшной полости, была расценена лишь как тенденция, но положительная ($p > 0,05$).

Для уточнения причин низкого ответа был проведен многофакторный анализ. Первоначально выделялся признак, который был наиболее связан с ответом на терапию (клиническая эффективность, регрессия активности гепатита и нормализация метаболических нарушений по биохимическим показателям и уменьшение степени стеатоза печени по УЗИ-критериям).

При этом оказалось, что предикторами эффективности в подгруппах служили: стаж заболевания менее 5 лет, ИМТ не более 25 кг/м^2 , минимальная активность воспаления и стеатоза, стадия фиброза F0-F1.

После выделения данных показателей было построено уравнение множественной регрессии (модель положительного ответа на терапию) с $p = 0,012$, что свидетельствует о том, что данная модель достоверна.

$$Y=0,669+0,007*C-0,002*ИМТ-0,001*АлАТ-0,003*СС-0,003*СФ, \quad (6)$$

где Y – зависимая переменная (ожидаемый ответ на терапию);

$0,669$ – константный показатель;

C – стаж, годы;

$ИМТ$ – индекс массы тела, $кг/м^2$;

$АлАТ$ – величина аланиновой аминотрансферазы, ЕД/л;

$СС$ – степень стеатоза, ЕД;

$СФ$ – стадия фиброза, ЕД.

Данная модель демонстрирует, что при совокупности данных условий у пациента со стеатогепатитом невирусной этиологии, эффективность терапии препаратом Фосфонциале может быть расценена как максимальная.

1. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

5.1 Обсуждение результатов

Объектом обследования в настоящей работе были больные со стеатогепатитами различного генеза.

Термин «стеатогепатит» в настоящее время употребляется для описания гетерогенной группы патологических изменений печени, характеризующихся воспалительной инфильтрацией на фоне жировой дистрофии гепатоцитов и представляющих одну из стадий жировой болезни печени (ЖБП) [6, 14, 194].

В международной классификации болезней 10-го пересмотра не существует рубрики с таким заболеванием, но для последнего десятилетия является характерным повышение пристального внимания к проблеме ЖБП, которая, как оказалось, является одним из распространенных заболеваний в гепатологии, приводящее к ухудшению качества жизни, инвалидизации и летальному исходу пациентов [20, 62, 63, 158].

В основе развития ЖБП с её последующими клинικο-морфологическими проявлениями лежит формирование жировой дегенерации гепатоцитов в ответ на экзогенное и/или эндогенное воздействие различных факторов [8, 84, 100, 113].

Долгое время считалось, что ЖБП является доброкачественным заболеванием с длительным бессимптомным течением и медленным без снижения функциональной активности процессом жировой инфильтрации гепатоцитов, актуальным лишь с позиции морфологических особенностей по развитию и типам дистрофии печени и свойственным преимущественно лицам, злоупотребляющим алкоголем [87, 139].

В настоящее время эти представления значительно изменились. ЖБП сегодня рассматривается как многофакторное заболевание с единым сценарием биохимических и морфологических изменений в органе [1, 164]. Данные нарушения описаны как для лекарственных и аутоиммунных

гепатитов, так и септических и энтерогенных поражений печени [258]. Однако, указанные заболевания встречаются намного реже, чем алкогольная и неалкогольная болезнь печени, а также вирусные гепатиты, относящиеся в настоящее время к весьма распространенным с тенденцией к росту числа заболевших лиц по всему миру [136, 142, 207].

Современные исследования позволили сформулировать основную теорию патогенеза ЖБП, тогда как инициирующие факторы способствуют увеличению содержания свободных жирных кислот в гепатоцитах, снижению скорости β -окисления последних в митохондриях, повышению продукции триглицеридов и холестерина [59, 120, 187]. Эти процессы сопровождаются активацией окислительных реакций, продукцией провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкины 6 и 8, что в итоге приводят к некрозу гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации в портальных трактах и печеночных дольках [179, 192, 243, 260]. Последующий этап дегенеративных процессов печеночной ткани сопряжен с чрезмерной активацией stellatных (звездчатых) клеток и избыточной продукцией компонентов соединительной ткани, следствием чего является развитие перисинусоидального или перипортального фиброза, а при длительно текущем процессе – ЦП и ГЦК [108, 244, 259].

Сегодня ЖБП – это не только проблема для современной гастроэнтерологии. Доказано, что ЖБП любой этиологии увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, и даже способствует прогрессированию ишемической болезни сердца [31, 48, 148]. А это означает, что данное заболевание является мультидисциплинарным и требует осмысления специалистами различных клинических профилей.

Несмотря на имеющиеся достижения в изучении этиологии и патогенеза ЖБП, внимание современных исследователей по-прежнему привлекает изучение факторов риска прогрессирования данного заболевания, способов воздействия на этапы его развития, методов улучшения прогноза болезни, а

значит и возможностей спасения жизней больных, страдающих различными клинико-морфологическими вариантами ЖБП [20, 49, 184].

Количество работ и публикаций, посвященных изучению ЖБП, с каждым годом растет, что также связано с расширением методических и диагностических возможностей в современной гепатологии, включая неинвазивную диагностику степени стеатоза и стадий фиброза печени – как основных предикторов активности заболевания и риска его прогрессирования.

Определенные достижения последних лет достигнуты и в области клинической фармакологии заболеваний печени, однако выбор тактики ведения больных с данной патологией остается весьма трудной задачей, включая ЖБП [11, 238, 255]. Так, до сих пор нет оптимального препарата, доказавшего свою эффективность при ЖБП по способности влиять на все проявления заболевания: клинические, лабораторные и морфологические (особенно обеспечивать регрессию фиброза печени), с позиции современной доказательной медицины [29, 51, 83].

Представленные выше научные факты в отношении проблемы ЖБП, тем не менее, содержат и ряд дискуссионных моментов, что и послужило основанием для выбора темы настоящего исследования, постановки его цели и задач.

Так, было решено изучить особенности структурного и функционального состояния печени при стеатогепатитах различного генеза и оценить возможности коррекции выявленных изменений с помощью современной гепатотропной терапии.

Для реализации поставленной цели был сформирован дизайн работы, объединивший 2 этапа: диагностический и терапевтический. Для включения в открытое контролируемое рандомизированное исследование были использованы следующие критерии: возраст 18 лет и старше; соответствие диагностическим критериям хронического стеатогепатита алкогольного (АСГ) и неалкогольного генеза (НАСГ–первичный); степень активности

гепатита: минимальная и умеренная; письменное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения были достаточно жёсткими: хронические гепатиты иной этиологии: вирусные, аутоиммунные, лекарственные; гепатиты в рамках болезней накопления и наследственных заболеваний; высокая степень активности гепатита; гепатиты с внепеченочными проявлениями; очаговые поражения печени и ЦП; фиброзирующие процессы в других органах; ожирение выше 1 степени; злокачественные новообразования; аутоиммунные заболевания без поражения печени; острое воспаление или оперативное вмешательство в предшествующий месяц; операции на сосудах брюшной полости в анамнезе; сопутствующие хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации; хроническая сердечная недостаточность III-IV стадии; беременность, лактация; приём препаратов за 3 предшествующие месяца, включая гепатотропные средства, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, блокаторы рецепторов к альдостерону и гиполипидемические средства.

Так при отборе пациентов на *первом этапе* исследования в группу наблюдения были включены 56 человек (30 – с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) и 26 – с алкогольным стеатогепатитом (АСГ).

Помимо стандартных общеклинических исследований (включая УЗИ или КТ для подтверждения стеатоза печени и его степени по методике Бацкова С.С., 1998) у всех пациентов были проведены исследования, подтверждающие генез заболевания (алкогольная болезнь печени, НАЖБП) и оценена концентрация сывороточных маркеров фиброза: альфа-2-макроглобулин (синтезируется звездчатыми клетками и его концентрация увеличивается при фиброзе), гаптоглобин и аполипопротеин А1 (данные белки синтезируются в печени и их концентрация снижается при прогрессировании фиброза). Выбор выделенных маркеров был обоснован неоднозначным суждением в литературе об их диагностической значимости

для характеристики степени фиброза при хронических гепатитах различного генеза [17]. Сывороточные концентрации данных маркеров определялись методом иммуноферментного анализа на анализаторе Stat Fax 2100.

Также в работе методом дуплексного сканирования оценивались скоростные показатели порто-печёночного кровотока: максимальная систолическая (МСС), конечно-диастолическая (КДС) и средняя скорости (ССК) в печёночной и селезеночной артериях, скорость кровотока в воротной вене (СК ВВ) и диаметры селезеночной и воротной вен (ВВ). Рассчитывались индексы пульсации и резистентности для печеночной и селезеночной артерий (ИППА, ИПСА, ИРПА, ИРСА).

В качестве референсного метода оценки плотности печени и стадии фиброза применялась ультразвуковая эластография печени (УЗЭ) при использовании аппарата Fibroscan по стандартной методике с учетом ИМТ пациентов. Оценка фиброза печени в группе АСГ выполнялось в соответствии с пороговыми значениями, предлагаемыми Nguyen-Khas E. и Nahon P. [86]. В группе НАСГ были использованы пороговые значения, предложенные Wong V.W. и De Ledinghen V. [86].

Для сравнительной оценки структурно-функционального состояния печени была обследована группа контроля – практически здоровые лица (10 чел.), сопоставимые по полу и возрасту с пациентами групп наблюдения. У них были проведены все исследования, исключая острые и хронические поражения печени.

Полученные в результате комплексного обследования больных данные, позволили выделить ряд особенностей хронических стеатогепатитов в зависимости от генеза заболевания.

Алкогольный стеатогепатит. В группу вошли 20 мужчин (76,92 %) и 6 женщин (23,08 %) в возрасте от 31 до 56 лет, средний возраст - $44,2 \pm 7,35$ лет. Стаж заболевания со слов больных и/или по данным медицинской документации составил от 6 мес. до 7 лет (среднее значение показателя: $3,5 \pm 2,1$ годы). Алкогольный генез гепатита подтверждался по критериям,

предложенным в международных и национальных рекомендациях [45, 63]. У пациентов данной группы тщательно исключались другие причины поражения печени, включая вирусные гепатиты и НАЖБП. Сопутствующая патология наблюдалась у 16 больных из 26 в группе. Это были указанные в медицинской документации: артериальная гипертензия (АГ) 1 степени - у 8 пациентов; язвенная болезнь (ЯБ) - у 3, бронхит курильщика - у 9, хронический панкреатит (ХП) - у 8 пациентов. Сочетание АГ и ЯБ - 3 чел., ХП и АГ - 2 чел., ЯБ и ХП - 2 чел., бронхит курильщика и ЯБ - 3 чел., бронхит и АГ - 6 чел. Все заболевания находились в стадии ремиссии или стабилизации.

В клинической картине АСГ доминировали: минимально выраженный дискомфорт как в области правого подреберья, так и диффузного характера по всему животу, не всегда связанный с приемом пищи (70%); общая слабость как проявление астенического синдрома (45%); гепатомегалия преимущественно за счет правой доли (25%), а также у части больных были обнаружены признаки ХАИ: увеличение околоушных желез, инъекция сосудов склер, запах алкоголя. Средняя величина массы тела в группе была $65,4 \pm 17,4$ кг, средний ИМТ - $22,4 \pm 5,5$ кг/м².

Спектр биохимических отклонений был представлен следующим: синдром цитолиза (в 100% случаев), при этом с минимальной активностью - у 24% больных и умеренной степени - у 76%; синдром холестаза у 76%; синтетическая функция печени в группе значимо не страдала, но была выявлена тенденция к снижению величин ПТИ и альбумина; гипертриглицеридемия - в 88,46 % случаев.

По данным УЗ-исследования стеатоз печени был преимущественно диффузный (92%). Среди градаций его степени выраженности доминировали 2 и 3 (44% и 30%, соответственно). Средняя величина КВР правой доли печени соответствовала $-20,1 \pm 3,15$ см, что превышало нормальные значения в среднем на 30%.

Фиброз печени в группе был распределен как: F0 -4 чел.; F1- 8 чел.; F2 - 5 чел., F3 – 7 чел. в 2 случаях был установлен фиброз четвертой стадии (F4) при полном отсутствии клинико-лабораторно-инструментальных признаков ЦП. Средние величины концентраций сывороточных маркеров фиброза достоверно отличали группу от здоровых лиц: для альфа-2-макроглобулина в группе АСГ - $3,22 \pm 0,77$ г/л, что достоверно выше референсных значений в группе здоровых лиц ($p=0,04$); для аполипопротеина А1 в группе АСГ значения были ниже, чем в группе контроля ($1,28 \pm 0,88$ г/л и $1,67 \pm 0,99$ г/л, соответственно, $p=0,02$); концентрация гаптоглобина в сыворотке крови больных АСГ была также ниже референсных значений ($0,40 \pm 0,25$ г/л и $0,95 \pm 1,24$ г/л, соответственно, $p=0,04$). Также было установлено, что по мере увеличения плотности печеночной ткани (стадии фиброза) у больных с АСГ происходит увеличение концентрации альфа-2-макроглобулина ($p=0,048$) как индикатора активности звездчатых клеток при параллельном снижении концентрации аполипопротеина А1 и гаптоглобина, синтез которых напрямую зависит от синтетической функции гепатоцитов ($p < 0,05$).

К особенностям порто-печеночного кровотока у лиц с АСГ можно отнести: снижение скорости кровотока в основных сосудистых звеньях (СА, ПА и ВВ); параллельно происходит повышение сосудистого сопротивления данного региона, что ведет к тенденции по увеличению диаметра ведущих коллекторов СВ и ВВ. По мере прогрессирования фиброза печени данные структурные и гемодинамические феномены имеют в большинстве случаев достоверное (статистически значимое) усугубление.

Отдельно были изучены факторы, влияющие на степень фиброза, как показатель прогрессирования заболевания и предиктор неблагоприятного прогноза. Ими оказались: стаж заболевания ($R=0,41$, $p=0,03$), доза алкоголя в день ($R=0,52$, $p=0,03$), масса тела пациента ($R=-0,44$, $p=0,04$), величина АлАТ ($R=0,36$, $p=0,04$) и КВР ПД печени ($R=0,38$, $p=0,03$), степень стеатоза ($R=0,42$, $p=0,03$), значение ИПСА ($R=0,33$, $p=0,023$) и ИРПА ($R=0,34$, $p=0,024$). При построении уравнения линейной регрессии с учетом показателей АлАТ,

степени стеатоза и индекса пульсации СА есть возможность рассчитать максимальный риск прогрессирования заболевания.

Таким образом, полученные данные позволяют уточнить, что течение стеатогепатита в рамках алкогольной болезни, несмотря на минимально представленную клиническую картину, характеризуется частым сочетанием цитолитического и холестатического синдромов по данным биохимического исследования сыворотки крови, высокими степенями жировой дегенерации печени при диффузном поражении органа, а также доминированием выраженного фиброза печени вплоть до стадии F4 (цирроз) по данным УЗ-эластографии. Функциональная активность гепатоцитов у пациентов данной группы находится на грани декомпенсации: тенденция к снижению синтетической функции печени (ПТИ, альбумин, гаптоглобин, аполипопротеин А1), гипербилирубинемия с умеренной желтухой, невыраженная астенизация пациентов.

Развитие представленных изменений, с тенденцией к прогрессированию при наличии прогностически неблагоприятных факторов, не противоречит данным литературы. Злоупотребление алкоголем уже давно выделено как пусковой момент в формировании ЖБП с достаточно выраженными морфологическими и функциональными нарушениями печеночной ткани [5, 18, 122]. И может быть достаточно лишь данного токсического агента, воздействие которого происходит систематически у данной категории больных, чтобы жировая дегенерация гепатоцитов сменялась воспалительным и воспалительно-некротическим процессом, с прогрессированием фиброобразования в органе с потерей его функциональной активности [63, 190, 213].

Поэтому, на наш взгляд, больные с алкогольным генезом стеатогепатита при выявлении у них факторов неблагоприятного прогноза, среди которых в дополнение к общепризнанным можно считать степень стеатоза печени и высокую концентрацию альфа-2-макроглобулина, должны быть отнесены в группу интенсивного наблюдения для проведения у них лечебных и

профилактических мероприятий, направленных на снижение риска прогрессирования заболевания и улучшение структурно-функционального состояния печени.

Неалкогольный стеатогепатит. В нашей работе группа больных с НАСГ была представлена 12 мужчинами (40 %) и 18 женщинами (60 %) в возрасте от 38 до 64 лет, средний возраст - $45,14 \pm 8,41$ лет. Это были пациенты преимущественно с повышенным индексом массы тела (ИМТ) – среднее значение показателя: $31,7 \pm 5,6$ кг/м². Стаж заболевания со слов больных и/или по данным медицинской документации составил от 1 года до 8 лет (среднее значение показателя: $4,2 \pm 1,3$ годы). Диагноз НАСГ на основании критериев, рекомендованных Российской гастроэнтерологической ассоциацией (2012) [69].

Сопутствующая патология наблюдалась у 16 больных из 30 в группе НАСГ и была представлена: АГ 1-2 степени - у 10 пациентов; ЯБ - у 1, бронхит курильщика – у 2, ХП – у 14 пациентов, ожирение 1 степени – у 8 чел., избыточная масса тела – у 12 чел., сахарный диабет 2 типа – у 4 чел, нарушение толерантности к глюкозе – у 8 чел., патология билиарного тракта – у 12 чел. В 64 % случаев пациенты имели сочетание сопутствующих заболеваний, но при этом медикаментозная коррекция их на период обследования не требовалась. Все заболевания также как и в группе АСГ находились в стадии ремиссии или стабилизации.

Клиническая характеристика группы НАСГ имела свои особенности. Болевой абдоминальный синдром был представлен лишь у больных, имевших в анамнезе патологию ЖВП, но и это были эпизоды не требующие курсовой терапии. Дискомфорт (тяжесть) в области правого подреберья, несвязанные с приемом пищи, предъявляли лишь 13,33 % больных (4 из 30). Общую слабость испытывали 16,6 % (5 из 30), изжогу – 33,33 % (10 из 30), эпизоды желудочной или билиарной диспепсии – 63,33 % (19 из 30). Также больные, страдающие АГ, предъявляли жалобы на наличие головной боли или чувство тошноты во время повышения у них АД.

Объективное обследование пациентов выявило наличие абдоминального ожирения у 22 из 30 (73,33 %) согласно величине ОТ и ОТ/ОБ в зависимости от пола пациента. Симптомы хронического холецистита в стадии ремиссии (симптомы Мерфи и Ортнера-Грекова) определялись у 10 больных (33,33 %) - у всех в анамнезе патология желчного пузыря. Гепатомегалия по показателям ординат по Курлову была у 5 из 30 больных (16,7 %).

Биохимические синдромы в группе были следующими: цитолиз минимальной степени - у 73,33 % больных (22 из 30), умеренной – у 26,67 % (8 из 30). Холестаз наблюдался лишь в единичных случаях. Признаков нарушения синтетической функции печени не было обнаружено ни у одного больного в группе НАСГ. При этом проявлений нарушений углеводного (натощаковая гипергликемия) и жирового обменов (гиперхолестериемия, гипертриглицеридемия, дислиппротеинемия атерогенная) среди представителей группы было достаточно. Более того, это были лица с повышенной массой тела, с СД или нарушенной толерантностью к глюкозе. Метаболический синдром по совокупности клинико-лабораторных данных был диагностирован у 12 больных из 30 (40 %).

По данным УЗ исследования печени: гепатомегалия была преимущественно минимальной степени, диффузного характера (80 % случаев); стеатоз S_1 – у 60 % больных, S_2 – у 23 %, S_3 – у 17% больных, а S_4 – не был обнаружен ни у одного пациента в группе.

Фиброз печени среди больных с НАСГ был преимущественно начальных степеней: F0 - 3 чел. (10 %), F1 – 18 (60 %), F2 – 6 (20 %), F3 – 3 пациента (10 %); больных с F4 в группе не было. Концентрации сывороточных маркеров фиброза у лиц с НАСГ значимо не отличались от группы здоровых лиц. При этом была выявлена лишь достоверное превышение показателя активности stellatных (звездчатых) клеток – альфа-2-макроглобулина ($3,89 \pm 0,96$ г/л, что достоверно выше референсных значений, $p=0,001$). Величина данного маркера возрастала по мере прогрессирования стадии фиброза печени ($p<0,05$).

Скоростные гемодинамические и функциональные характеристики как артериального, так и венозного бассейнов изучаемого региона значимо не отличались от аналогичных величин в группе здоровых ($p > 0,05$). Отмечена лишь тенденция в их изменениях по мере повышения плотности печеночной ткани: относительное замедление средней скорости кровотока в СА, ПА и ВВ. Расчетные величины индексов пульсации и резистентности для ПА и СА так же как и гемодинамические величины не продемонстрировали значимых отличий от группы контроля. Таким образом, состояние порто-печеночного кровотока у лиц с НАСГ является достаточно стабильным, без значимого отличия от здоровых лиц по критериям функциональной активности. Тем не менее, отмечена тенденция в повышении сосудистого сопротивления и снижении скоростных характеристик при наблюдении за больными с более выраженными признаками фиброза печени.

Факторы, обеспечивающие выраженность фиброза печени в группе, были представлены: стажем заболевания более 5 лет ($R=0,38$, $p=0,041$), наличием сопутствующей патологии более 1 нозологической единицы ($R=0,33$, $p=0,03$), ИМТ ($R=0,39$, $p=0,032$), величиной показателя АлАТ ($R=0,34$, $p=0,021$), КВР ПД печени ($R=0,36$, $p=0,03$), степенью стеатоза ($R=0,41$, $p=0,041$) и концентрацией альфа-2-макроглобулина в сыворотке крови ($R=0,42$, $p=0,001$).

Для прогнозирования прогрессирования фиброза также есть возможность составления уравнения линейной регрессии, значимыми компонентами которого являются: ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$); АлАТ ($\text{ЕД}/\text{л}$); степень стеатоза по УЗ-данным и концентрация альфа-2-макроглобулина сыворотки крови ($\text{г}/\text{л}$).

Представляя характеристику стеатогепатита при НАЖБП, по данным проведенного исследования, можно заметить, что данным заболеванием страдают лица среднего возраста, как правило, с наличием сопутствующей патологии (АГ, СД, абдоминальное ожирение, заболевания ЖВП, МС), которая в ряде случаев является причиной возникновения у пациентов

клинических жалоб, так как НАСГ носит преимущественно бессимптомный характер течения. В этом разделе характеристики НАСГ не было получено новых данных дополняющих имеющиеся в настоящее время в опубликованных работах. Биохимический спектр отклонений для данной группы больных также не отличается абсолютными диагностическими характеристикам. Так для НАСГ типичным является преимущественно минимальная степень цитолиза, редкое его сочетание с синдромом холестаза, имеющего клиническую значимость, как правило, не страдает синтетическая функция печени и при этом облигатным состоянием является нарушения углеводного и жирового обмена. При этом среди больных наблюдаются как дислипидемия за счет атерогенных фракций, так и гипертриглицеридемия, у 50 % больных имеет место сочетание нарушений, что безусловно объясняется значимостью ролью печени в синтезе различных вариантов фракций холестерина. И именно эти пациенты и входят в группу риска развития и/или прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний и риска кардиальной смерти [141].

В нашей работе также было показано, что для лиц НАСГ жировая дегенерация печени может носить не только типичный для неё диффузный характер, но у 20% больных наблюдалось сочетание с очаговым стеатозом. Степень жировой дистрофии у данной категории невысока (S_1 -60 % и S_2 -10 %), как и степень фиброза печени ($F1$ – 60 %, $F2$ – 20 %). Основным индикатором «напряженности» процесса фиброобразования выступает концентрация в сыворотке крови альфа-2-макроглобулина, величина которой растет по мере прогрессирования заболевания. Относительно доброкачественный характер течения НАСГ характеризуется и отсутствием грубых нарушений в гемодинамике сосудов порто-печеночного региона. И даже расчетный индекс пульсации СА, признанный на сегодня предиктором прогрессирования печеночного фиброза [132], в целом был в пределах референсных значений у лиц с НАСГ.

Нами также дополнено представление, о том, что маркерами неблагоприятного прогноза при НАСГ могут служить степень стеатоза по УЗ-критериям и величина концентрации одного из сывороточных маркеров фиброза – альфа-1-макроглобулина, при прогностических значениях которых в сочетании с величиной ИМТ и активностью гепатита, риск прогрессирования заболевания может быть максимальным.

Таким образом, в результате проведенного первого этапа исследования с использованием комплекса диагностических методов были выделены особенности структурно-функционального состояния печени у лиц с хроническими стеатогепатитами различного генеза. Также были обозначены предикторы неблагоприятного прогноза, дополнившие критерии, уже опубликованные в современной литературе. Взяв на основной критерии прогрессирования заболевания стадию фиброза печени (УЗ-эластрография), были созданы модели стеатогепатитов как в визуальном отображении, так и в виде математических уравнений. Данный метод рискометрии может быть легко реализован в практическом здравоохранении для персонафицированной оценки прогноза заболевания и выбора тактики ведения больных со стеатогепатитами различной этиологии.

Основной целью *второго этапа работы* была оценка возможностей использования комбинированных гепатотропных препаратов с оценкой их влияния на структурно-функциональное состояние печени у лиц с невирусными стеатогепатитами. Выбор был сделан в пользу препаратов отечественного производства, препаратов с апробированными составляющими как гепатопротекторов, а также в связи с небольшим количеством публикаций по их клинической эффективности.

После проведения первого (диагностического) этапа согласие на проведение курса терапии было получено у 26 (из 30) больных в группе НАСГ и у 23 (из 26) - в группе с АСГ. Для выбора гепатотропного препарата была проведена рандомизация. В итоге получились 2 группы сравнения. Группа №1 – 25 человек и группа №2 – 24 пациента.

В качестве монотерапии в группе №1 был взят препарат Эслидин (метионин 100 мг + эссенциальные фосфолипиды 300 мг - в 1 капсуле препарата (производитель НИЖФАРМА ОАО, Россия). Основанием для комбинации гепатотропных компонентов является аддитивный эффект по дополнительному поступлению в организм эндогенных (метионин увеличивает синтез холина, необходимого для синтеза ЭФЛ) и экзогенных (липоид ППЛ-400 – активные компоненты ЭФЛ) фосфолипидов. Итогом их совместного применения должен быть гепатропротективный, мембранстабилизирующий и гиполипидемический эффект [21, 40].

В группе №2 - «Фосфонциале» (фосфолипиды 200 мг и силимарин 70 мг – в 1 капсуле) (производитель ЗАО «Канонфармапродакшн» Россия). Данный препарат представляет собой комбинацию также эффективных компонентов. Силимарин усиливает гепатропротективное действие экзогенных ФЛ благодаря мощному антиоксидантному и антифибротическому действию, нормализуя при этом метаболизм гепатоцитов, физико-химические свойства желчи и липидный состав сыворотки крови [43]. Отличает Фосфонциале от Эслидина не только второй компонент, но и доза ФЛ (меньше на 100 мг активного вещества), что потенцирует интерес в их клиническом сравнении. Для обоих препаратов в показаниях указано их использование при жировой болезни печени и гепатитах любой этиологии (вирусный – исключение для Эслидина).

Способ приема препаратов согласно инструкции по 2 капсулы 2 раза в день. Курс терапии 3 месяца с проведением контрольных визитов и телефонных звонков врача-исследователя. До начала лекарственной терапии всем больным были даны единые рекомендации по питанию (соблюдение диеты 5 по Певзнеру) и образу жизни (расширение физической активности для больных с НАСГ, исключение алкоголя, гепатотоксичных препаратов и веществ).

Состав группы №1: 13 больных с НАСГ и 12 с АСГ. Пациенты в подгруппах (НАСГ и АСГ) были сопоставимы по возрасту, стажу болезни,

ведущим клиническим и биохимическим синдромам. Однако подгруппа с НАСГ отличались несколько большим количеством женщин ($p=0,049$) и представителей с избыточной массой тела ($p=0,038$), а также с наличием критериев МС ($p=0,001$). Подгруппу АСГ отличало наличие лиц с выраженными степенями стеатоза и фиброза печени, с умеренно выраженными нарушениями функциональной активности сосудов портопеченочного региона.

Финальные исследования были проведены после 3 месяцев терапии. К сожалению, по 1 человеку из каждой под группы «выбыли» из-под наблюдения по причине собственного отказа от продолжения терапии. При этом не было зарегистрировано ни одного случая нежелательных побочных действий препарата.

После 3 мес. в 100 % случаев отсутствовали инициальные жалобы у больных в обеих подгруппах; перкуторно гепатомегалия не определялась ни у одного больного в подгруппах сравнения; снижение массы тела в среднем на 5% удалось достичь в подгруппе НАСГ у 5 пациентов из 11, среди них были и лица с исходно нормальным ИМТ, однако в подгруппе АСГ динамики веса отмечено не было. Рекомендации по питанию и изменению образа жизни соблюдали (со слов пациентов) в подгруппе с НАСГ – 8 чел. (61,5 %), в подгруппе с АСГ – 7 чел. (58,3 %), что может свидетельствовать о сопоставимости подгрупп для дальнейшего сравнения основных показателей уже по лабораторно-инструментальным данным.

Динамика цитолитического синдрома, показателей холестаза, выраженности дислипидемии в подгруппах была положительной и статистически значимой ($p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,0021$). Так были получены сведения о гипопипидемическом действии препарата Эслидин как в отношении атерогенных фракций холестерина, так и в способности снижать концентрацию триглицеридов и повышать уровень ЛПВП. Препарат также оказывал и противовоспалительное (гепатотропное) действие без

усугубления холестаза, а даже с его регрессией у больных, которые имели данные проявления до начала терапии.

Однако, бóльших результатов удалось достичь в подгруппе с АСГ, несмотря даже на то, что у них изначально имели место более выраженные структурно-функциональные гепатологические нарушения. В абсолютных цифрах в подгруппе удалось достичь регрессии цитолиза у 9 из 11 пациентов, что составило 82 % из 100%. Более того, у этих же пациентов приблизились к референсным показателям сывороточные маркеры фиброза печени. А это означает, что было достигнуто снижение активности звездчатых клеток, судя по уровню альфа-2-макроглобулина, и улучшение синтетической активности гепатоцитов, основываясь на повышении концентрации гаптоглобина и аполипопротеина А1.

Позитивный эффект от проведенной терапии выразился и в динамике УЗ-размерах печени (КВР ПД печени) и степени стеатоза в подгруппах (НАСГ – уменьшение степени у 58 % больных и у 2 больных с изначально S₁ после терапии признаков стеатоза по УЗИ выявлено не было; АСГ – уменьшение степени жировой дегенерации отмечено у 63,6 % больных, при этом достоверно изменилось соотношение степеней в подгруппе с увеличением доли более легкой степени стеатоза).

Гемодинамическая картина порто-печёночного региона после 3 мес. терапии оценивалась как общее уменьшение величин индексов сопротивления сосудистых звеньев (ИРСА, ИРПА, ИПСА), как артериального, так и венозного, что закономерно привело к улучшению как кровоснабжения органа (ССК ПА), так и облегчению его коллекторной функции (уменьшение диаметра ВВ, увеличение ССК в ВВ).

Таким образом, терапия комбинированным препаратом Эслидин была клинически эффективной, безопасной и хорошо переносимой пациентами, она также обеспечила значимое улучшение лабораторно-гемодинамического статуса у обследованных лиц в обеих группах, с несколько большей перспективой в случае АСГ. Полученная динамика по уровню сывороточных

маркеров фиброза обосновывает применение данного препарата с целью улучшения прогноза в течении стеатогепатитов, что подтверждается выявленной тенденцией в регрессии сывороточных маркеров фиброза как у лиц с НАСГ, так и с АСГ и обозначенной мотивацией в необходимости проведения более длительного курса гепатотропной терапии.

Состав группы №2: 12 больных с НАСГ и 12 - с АСГ. Подгруппы были сопоставимы по возрасту, стажу заболевания, ведущим клиническим синдромам ($p > 0,05$). При этом по гендерным особенностям подгруппы различались: НАСГ - преобладали женщины, тогда как в группе АСГ – это были в основном мужчины ($p < 0,05$). И в подгруппе НАСГ чаще встречались лица с избыточной массой тела, имеющие признаки МС ($p = 0,01$). По средним значениям основных биохимических показателей подгруппы были также сопоставимы. Однако в подгруппе АСГ достоверно выше были: выраженность гепатомегалии (КВР ПД печени = $19,44 \pm 3,15$, $p = 0,038$), стеатоза ($p < 0,05$) и фиброза печени ($p < 0,05$), что сопровождалось снижением средней скорости кровотока в воротной вене (ССК ВВ) с увеличением её диаметра, а также ухудшением артериальной обеспечения органа (ИРСА и ИРПА, $p = 0,044$ и $p = 0,049$, соответственно).

3 месяца терапии завершили все больные в подгруппах сравнения. Не было зарегистрировано ни одного случая нежелательных побочных действий препарата. Приверженность к терапии у наблюдаемых пациентов была оценена как высокая. Рекомендации по питанию и изменению образа жизни соблюдали (со слов пациентов) в группе с НАСГ – 10 чел. (83,33 %), а в группе с АСГ – 9 чел. (75%). Таким образом, группы оказались сопоставимы для дальнейшего сравнения основных показателей уже по лабораторно-инструментальным данным с акцентом на динамику, обусловленную преимущественно лекарственной терапией.

После 3 месяцев терапии в 100 % случаев регрессировали жалобы, предъявляемые больными перед началом лечения. Гепатомегалия определялась у 1 больного в подгруппе НАСГ (но динамика была

положительной) и у 1 больного в подгруппе АСГ (также по сравнению с дебутом лечения размеры печени достоверно уменьшились). Снижение массы тела в среднем на 5 % удалось достичь в подгруппе НАСГ у 6 пациентов (первоначально это были больные с избыточной массой тела и ожирением) и у 2 больных с АСГ. Рекомендации по питанию и изменению образа жизни соблюдали (со слов пациентов) в подгруппе с НАСГ – 10 чел. (83,33 %), в подгруппе с АСГ – 5 чел. (41,67 %).

Динамика биохимических синдромов в обеих подгруппах была положительной, но не достигшая значения статистически значимой ($p>0,05$). При этом удалось снизить: степень цитолиза в среднем в подгруппе НАСГ на 88 % от исходного и на 78 % в подгруппе АСГ; холестаза на 72 % и 65 % - в подгруппах соответственно; уровень холестерина на 24 % и 14 %; триглицеридов - на 6 % и 7 %, соответственно подгруппам.

К сожалению, достичь значимой динамики по данным инструментальных исследований, сопоставимых с группой №1 (монотерапия препаратом «Эслидин») не удалось. Но при этом выявлена тенденция по регрессии воспалительной реакции в печени ($p>0,05$) и степени жировой дистрофии ($p>0,05$), что выразилось в уменьшении размеров КВР ПД печени и увеличении лиц с меньшей степенью стеатоза в обеих подгруппах сравнения.

Изменения в функциональном состоянии сосудистого региона, связанного с функциональной активностью и структурными изменениями в печени, на фоне проведенной терапии нельзя было расценивать как статистически значимые ($p>0,05$), но при этом положительная динамика, тем не менее, была замечена. Только в подгруппе АСГ определялось более выраженное снижение показателей резистентности и пульсации СА и ПА, с увеличением в них средней скорости кровотока, аналогичная гемодинамическая реакция произошла и в системе ВВ (повышение скорости кровотока ($p=0,044$) при относительном уменьшении её диаметра ($p=0,051$)).

Таким образом, терапия комбинированным препаратом Фосфонциале, содержащим в своем составе ЭФЛ и силимарин, приводит к улучшению самочувствия пациентов как с алкогольным, так и неалкогольным стеатогепатитом. Применение препарата также улучшает биохимические показатели. Однако динамика основных изучаемых параметров, характеризующих структурно-функциональное состояние печени, после 3 месяцев терапии, была расценена лишь как тенденция, но положительная что является обоснование для увеличения продолжительности терапии.

Анализируя результаты терапии у больных в группах и подгруппах, было отмечено, что не все из них достигли оптимального клинико-параклинического улучшения. Для уточнения причин низкого ответа был проведен многофакторный анализ. Первоначально выделялся признак, который был наиболее связан с ответом на терапию (клиническая эффективность, регрессия активности гепатита и нормализация метаболических нарушений по биохимическим показателям и уменьшение степени стеатоза печени по УЗИ-критериям).

Так предикторами неудовлетворительного ответа при проведении терапии препаратом Эслидин для больных с НАСГ и АСГ стали: ИМТ выше 25 кг/м^2 ($R=-0,32$, при $p=0,022$), 2 степень цитолиза ($R=-0,28$, при $p=0,031$), степень стеатоза печени выше 2 ($R=-0,41$, при $p=0,034$), инициальная стадия фиброза печени выше F2 ($R=-0,44$, при $p=0,048$) и низкая приверженность к терапии ($R=0,37$, при $p=0,041$). А при сочетании следующих факторов у пациента с АСГ или НАСГ риск терапевтического ответа максимален:

$$Y=0,598+0,01*ПТ-0,002*ИМТ+0,001*АлАТ-0,005*СС-0,002*СФ, \quad (4)$$

где Y – зависимая переменная (ожидаемый ответ на терапию);

$0,598$ – константный показатель;

$ПТ$ – приверженность к терапии (0-нет, 1-да);

$ИМТ$ – индекс массы тела, кг/м^2 ;

$АлАТ$ – величина аланиновой аминотрансферазы, ЕД/л;

СС – степень стеатоза, ЕД;

СФ – стадия фиброза, ЕД.

Для терапии препаратом Фосфонциале предикторами эффективности в подгруппах служили: стаж заболевания менее 5 лет, ИМТ не более 25 кг/м², минимальная активность воспаления и стеатоза, стадия фиброза F0-F1.

После выделения данных показателей было построено уравнение множественной регрессии (модель положительного ответа на терапию) с $p=0,012$, что свидетельствует о том, что данная модель достоверна.

$$Y=0,669+0,007*S-0,002*ИМТ-0,001*АлАТ-0,003*СС-0,003*СФ,$$

где Y – зависимая переменная (ожидаемый ответ на терапию);

0,669 – константный показатель;

S – стаж, годы;

ИМТ – индекс массы тела, кг/м²;

АлАТ – величина аланиновой аминотрансферазы, ЕД/л;

СС – степень стеатоза, ЕД;

СФ – стадия фиброза, ЕД.

Данная модель демонстрирует, что при совокупности данных условий у пациента со стеатогепатитом невирусной этиологии, эффективность терапии препаратом Фосфонциале может быть расценена как максимальная.

Представленные дополнительные данные объясняют необходимость стартовой скрининговой оценки особенностей течения стеатогепатита у конкретного больного в целях повышения эффективности гепатотропной терапии при выборе лекарственного препарата из совокупности имеющихся на сегодняшний день средств на российском фармацевтическом рынке.

5.2 Выводы

1. У лиц со стеатогепатитами алкогольного генеза в 3 раза чаще наблюдается снижение функциональной активности печени по сравнению с неалкогольным генезом заболевания. Это подтверждается доминированием у них умеренной степени цитолиза (в 76% и 26,67% случаев, соответственно), формированием синдрома внутрипеченочного холестаза (76% и 22,3%) и наличием тенденции в снижении синтетической функции печени (88,46% и 0%, соответственно).
2. Алкогольный стеатогепатит характеризуется более выраженными изменениями структуры печени: преобладание высоких степеней стеатоза (S_2 – 44%, S_3 – 30%) и фиброза печени (F2-19,2%, F3-26,9%, F4-7,7%), что сочетается с функциональными нарушениями гемодинамики в сосудах порто-печеночного региона. При неалкогольном стеатогепатите степень стеатоза была преимущественно S_1 (у 60% больных), фиброз печени чаще начальных степеней (F1-60%, F2-20%), а функциональные характеристики сосудов брюшной полости соответствовали группе здоровых.
3. Прединдикторами прогрессирования заболевания при алкогольном стеатогепатите являются: продолжительность болезни, доза алкоголя в день, выраженность воспаления и стеатоза печени, повышенные значения индекса резистентности печеночной и индекса пульсации селезеночной артерий; при неалкогольном стеатогепатите - стаж заболевания, индекс массы тела пациента степень активности гепатита, степень стеатоза печени и концентрация альфа-2-макроглобулина в сыворотке крови.
4. После 3 месяцев терапии препаратом, содержащим эссенциальные фосфолипиды и метионин, у больных с алкогольными и неалкогольными стеатогепатитами происходит улучшение клинической картины и структурно-функционального состояния печени, включая снижение степени стеатоза. Прогностическими факторами эффективности при этом

служат: алкогольный генез заболевания, ИМТ до 25 кг/м^2 , минимальная степень воспалительного процесса, стеатоз 1 степени и фиброз печени стадии F0-F2, а также высокая приверженность к терапии.

5. При стеатогепатитах невирусного генеза терапия препаратом с комбинацией эссенциальных фосфолипидов и силимарина на протяжении 3 месяцев лечения приводит к снижению активности гепатита и уменьшению степени жировой дистрофии при условии: стаж заболевания менее 5 лет, ИМТ не более 25 кг/м^2 , минимальная активность воспаления и стеатоза, стадия фиброза F0-F1.

5.3 Практические рекомендации

1. Прогноз заболевания для больных со стеатогепатитами различного генеза можно оценивать по выраженности структурно-функционального состояния печени, которое следует изучать при использовании комплекса диагностических процедур, включая УЗ-критерии стеатоза печени, концентрацию альфа-2-макроглобулина сыворотки крови и стадию фиброза при использовании УЗ-эластографии.
2. В зависимости от этиологии стеатогепатита предикторы неблагоприятного прогноза отличны. В каждом конкретном случае они должны быть проанализированы в совокупности с предложенными уравнениями множественной регрессии для формирования среди больных группы интенсивного наблюдения и проведения активных лечебных и профилактических мероприятий.
3. Для достижения не только клинического улучшения, но и оптимизации прогноза заболевания, а именно: регрессии активности воспалительной реакции, снижении степени стеатоза печени и торможении процесса фиброобразования в печеночной паренхиме у больных со стеатогепатитами невирусного происхождения необходим курс терапии комбинированным препаратом (эссенциальные фосфолипиды и метионин) не менее 3 месяцев. Перед началом лечения следует учитывать прогностические факторы, влияющие на терапевтический ответ: генез заболевания, ИМТ, степень цитолиза, стеатоза и стадию фиброза.
4. Эффективная терапия комбинированным препаратом (эссенциальные фосфолипиды и силимарин) прогнозируется у больных со стеатогепатитами алкогольного и неалкогольного генеза при совокупности следующих условий: стаж заболевания менее 5 лет, ИМТ не более 25 кг/м^2 , минимальная активность воспаления и стеатоза, стадия фиброза F0-F1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдурахманов Д.Т. Стеатоз печени при хроническом гепатите С: механизмы развития и роль в прогрессировании поражения печени /Д.Т. Абдурахманов //Клин. гепатология. – 2005. –№ 1. –С.25-28.
2. Бабак О.Я. Влияние генетического полиморфизма на формирование неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, И.В. Шуть, Е.Г. Куринная, К.А. Сытник // Гастроэнтерология. – 2013. – Т.47,№1. – С.54-59.
3. Бакулин И.Г. Возможности применения гепатопротекторов в практике врача-терапевта / И.Г. Бакулин, Ю.Г.Сандлер // Cons. Med. – 2010. – Т. 12, №8. – С.72-76.
4. Банержи А. Медицинская статистика / А. Банержи; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина,– 2014. –287 с.
5. Барышникова Н.В. Алкогольная болезнь печени: особенности диагностики и лечения / Н.В. Барышникова, Л.Н. Белоусова // Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.). – 2014. – №2. – С.16-18.
6. Бацков С.С. Новые возможности сонографии в гепатологии /С.С. Бацков, А.В. Гордиенко //Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.– 1997. – №4. – С.38-39.
7. Белобородова Е.В. Состояние печени при хронических гепатитах различной этиологии / Е.В. Белобородова, Э.И. Белобородова, И.Л. Пурлик, Т.П. Калачева // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2014. – № 1. – С. 31–36.
8. Бобров А.Н. Цирроз печени: этиологические, эпидемиологические, клинико-диагностические и профилактические аспекты по данным 15-летнего (1996-2010 гг.) наблюдения в многопрофильном госпитале: автореф. дис. ... докт. мед. наук / А.Н. Бобров. – Москва, 2011. – 51 с.
9. Богомоллов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени / П.О. Богомоллов // Cons. Med. – 2006. – Т.4, №1. – С.56-60.

10. Буеверов А.О. «Цитокиновый взрыв» и прогрессирование неалкогольного стеатогепатита / А.О. Буеверов, П.О. Богомоллов // Клиническая перспектива гастроэнтерол. гепатол. – 2012. – №5. – С.12-18.
11. Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии /А.О. Буеверов, П.О. Богомоллов // Клиническая перспектива гастроэнтерол. гепатол. – 2009. – №1. – С.3-9.
12. 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.
13. Буеверов А.О. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени/ А.О. Буеверов, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2005. – № 5. – С. 5–9.
14. Буеверова Е.Л. Нарушения липидного обмена у больных с метаболическим синдромом / Е.Л. Буеверова, О.М. Драпкина, В.Т. Ивашкин // Рос. медицин. вести. – 2014. – Т.19,№ 2. – С.23-32.
15. Буторова Л. И. Возможности использования Легалона при неалкогольной жировой болезни печени / Л.И. Буторова, Т.А. Цибизова, А.В. Калинин // Эксперим. клин. гастроэнтерология. – 2010. – №5. – С.69–75.
16. Величко В.И. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени с позиции кардиоваскулярного риска в практике семейного врача / В.И. Величко, Л.И. Колотвина, А.М. Гурьев, А.А. Колотвина // Медицина транспорта Украины. – 2014. – № 1(49). – С.79-82.
17. Винницкая Е.В. Диагностическая значимость сывороточных маркеров фиброза при хронических заболеваниях печени / Е.В. Винницкая, В.Н. Дроздов, Ю.М. Юнусова, Г.Г.Варварина, Н.А. Шапошникова, А.В. Петраков, Е.В.Ткаченко, Л.Б. Лазебник // Терапевт.арх. – 2013. – № 2. – С. 27–31.

18. Винницкая Е.В. Алкогольная болезнь печени в практике терапевта / Е.В. Винницкая, А.В. Киселева // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 7. – С. 18–24.
19. Вирусные гепатиты в РФ 2010: справочник / под ред. Г.Г. Онищенко, А.Б. Жебруна. – Спб.: НИИЭМ им. Пастера, 2010. – 37 с.
20. Вовк Е.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: от научных достижений к клиническим алгоритмам / Е.И. Вовк // Медицинский совет. – 2013. – №10. – С.46-53.
21. Волкова Н.Н. Возможности применения препарат Эслидин в терапии неалкогольной жировой болезни печени в практике врача //РМЖ. – 2012. – №15. – С.782-788.
22. Всемирная организация здравоохранения: официальный сайт. Информационный бюллетень № 164. – 2013 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru> (дата обращения 11.05.2015).
23. Гепатопротективное действие композиций, содержащих эссенциальные фосфолипиды. Токоферол и левокарнитин на модели токсического гепатита. – Спб., 2009. –12 с.
24. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц; пер. с англ. под ред. Н.Е. Бузикашвили. М.: Практика, 1998. – 459 с.
25. Голованова Е.В. Механизмы фиброобразования при хронических заболеваниях печени и возможности антифибротической терапии /Е.В. Голованова // Cons. Med. – 2015. – Т. 16, № 8. – С.52-59.
26. Громова Н.И. Клинико-вирусологические варианты течения хронических вирусных гепатитов и персонифицированная вирусная терапия. автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Москва, 2012. – 49 с.
27. Джон И. Галлин. Принципы и практика клинических исследований / Джон И. Галлин, Фредерик П. Огнибене; пер. с англ. под ред. Г.Т. Сухих. –М., Практическая медицина, 2013. – 451 с.

28. Дорофейков В.В. Альфа-2-макроглобулин как главный цитокин-связывающий белок плазмы крови / В.В. Дорофейков, Т.С. Фрейдлин, И.Г. Щербак // Мед. иммунол. – 1999. – № 5. – С. 5–12.
29. Драпкина О. М. Патогенез, лечение и эпидемиология НАЖБП — что нового? Эпидемиология НАЖБП в России / О.М. Драпкина, В.И.Смирин, В. Т. Ивашкин // РМЖ. – 2011. – №28. – С.1717-1721.
30. Драпкина О. М. Терапия неалкогольного стеатогепатита при метаболическом синдроме: фокус на эссенциальные фосфолипиды / О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева, В.Т. Ивашкин // Лечащий Врач. – 2010. – № 2. – С. 18-24.
31. Драпкина О.М. РААС и фиброз. Гепатокардиальные связи / О.М. Драпкина // РМЖ. – 2011. – №18. – С.1136-1139.
32. Драпкина О.М. Роль интерниста в лечении неалкогольной жировой болезни печени / О.М. Драпкина, М.В. Костюкевич // Рос. Медицин. Вести. – 2012. – Т.ХVII, №2. – С.32-39.
33. Ермолова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: лечение с позиции доказательной медицины / Т.В. Ермолова, С.Ю. Ермолов // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2011. – № 2. – С.2-7.
34. Звенигородская Л.А. Морфологические изменения печени при инсулинорезистентности / Л.А. Звенигородская, С.Г. Хомерики, Е.Г. Егорова // РМЖ. – 2008. – Т.16,– №4. – С.161-165.
35. Зиновьева Е.Н. Современные аспекты патогенетического лечения неалкогольной жировой болезни печени / Е.Н. Зиновьева, С.Н. Мехтиев, О.А. Мехтиева // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. – 2012. –№4. – С.24-28.
36. Ивашкин В.Т. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, Ю.О. Шульпекова // Рос. Медицин. Вести. – 2009. – №3 (14). – С.1-12.
37. Ивашкин К.В. Адипонектин - важнейшее звено патогенеза и мишень терапевтического воздействия при неалкогольной жировой болезни

- печени / К.В. Ивашкин, А.О. Буеверов //Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2011. – №5. – С.3-13.
38. Ивашкин В.Т. Преждевременная смертность в Российской Федерации и пути ее снижения. Стратегия «шесть в четырех»/ В.Т. Ивашкин, И.Н. Уланова // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – № 1. – С. 8–14.
39. Козюлин А.Н. Роль эндотоксемии в патогенезе неалкогольного стеатогепатита / А.Н. Козюлин, В.А. Шестаков, С.М. Бабина // Гастроэнтерология (Спецвыпуск). – 2014. – № 1. – С. 18–22.
40. Коковина Ю.В. Применение комбинированных гепатопротекторов у пациентов с диффузными изменениями печени и с измененным липидным спектром / Ю.В.Коковина, О.Н. Вишневская // РМЖ. – 2015. – №2. – С.86-88.
41. Курышева М.А. Фиброз печени: прошлое, настоящее и будущее / М.А. Курышева // РМЖ. – 2010. – Т.18, № 22. – С.3-6.
42. Маев И.В. Монотерапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты или эссенциальными фосфолипидами у больных алкогольным гепатитом / И.В. Маев, М. Еремин, А. Каракозов, Н.Потехин, М. Сайдуллаева, В. Семисерин, Е. Краснякова, Ф. Орлов, Н. Стукова, М. Ахтаева, Ю. Кучерявый // Врач. – 2013. – №7. – С.1-12.
43. Маев И.В. Роль эссенциальных фосфолипидов в лечении неалкогольного стеатогепатита/ И.В. Маев, Д.Т. Дичева // Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.). – 2010. – №1. – С.39-43.
44. Маевская М.В. Новый взгляд на эссенциальные фосфолипиды / М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин // РМЖ. – 2004. – №12. – С.689–92.
45. Маевская М.В. Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени /М.В. Маевская, М.А. Морозова, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2011. – №1. – С. 4-10.

46. Маммаев С.Н. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите / С.Н. Маммаев, Н.В. Багомедова, П.О. Богомолов // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2007. – № 4. – С.35-39.
47. Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени / А.В. Матвеев. – Симферополь: ИТ «АРИАЛ», 2013. – 384 с.
48. Мельниченко Г.А. Распространённость 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 // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2012. – №5. – С.45-52.
49. Мехтиев С. Н. Современный взгляд на перспективы терапии неалкогольной болезни печени / С. Н. Мехтиев, О.А. Мехтиева // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 2. – С.50.
50. Мишарин А.Ю. Взаимодействие аполипопротеина А1 с фосфолипидами и структура смешанных мицелл / А.Ю. Мишарин // Биоорганическая химия. – 1998. – № 8. – С. 563–585.
51. Немцов А.В. Алкогольная история России: новейший период. – М.: Либроком, 2009. – 320 с.
52. Несина И.А. Гепагارد Актив: оценка эффективности в группе риска по развитию неалкогольной жировой болезни печени / И.А.Несина, А.А.Люткевич // Эффективная фармакотерапия. – 2015. –№16. – С.6-10.
53. Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания / И.Г. Никитин // Рос. Медицин. Вести. – 2010. – № XV(1). – С.41-6.
54. Оковитый С.В. Митохондриальная дисфункция при метаболическом синдроме / С.В. Оковитый // Эффективная фармакотерапия. – 2015. – №16. – С.46-48.

55. Оковитый С.В. Гепатопротекторы /С.В. Оковитый, Н.Н. Безбородкина, С.Г. Улейчик, С.Н. Шуленин. –М., ГЭОТАР-Медиа; 2010. –109 с.
56. Павлов А.И. Лабораторная диагностика интоксикации алкоголем у лиц с алкогольной болезнью печени / А.И. Павлов, А.И. Хазанов // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2010. – № 1. – С. 44–51.
57. Павлов Ч.С. Биопсия печени: методология и практика сегодня / Ч.С. Павлов, В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – № 4. – С. 65–78.
58. Павлов Ч.С. Фиброз печени при хронических вирусных гепатитах В и С / Ч.С. Павлов // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – № 6. – С. 86-87.
59. Пальгова Л.К. Генетические факторы патогенеза неалкогольной жировой болезни печени: фундаментальные и прикладные аспекты. Есть ли пути решения? / Л.К. Пальгова // Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.). – 2014. – №1. – С.3-7.
60. Пахомова И.Г. Эссенциальные фосфолипиды: свойства и особенности /И.Г. Пахомова, Ю.П.Успенский // Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.). – 2010. – №1. – С.75-79.
61. Пахомова И.Г. Почему нужно лечить неалкогольную болезнь печени? /И.Г. Пахомова И.Г., Ю.П. Успенский //Медицинский совет. – 2013. – №10. – С.89-94.
62. Пиманов С.И. Американские рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени: кое-что проясняется / С.И. Пиманов // Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.). – 2012. – №2. – С.92-96.
63. Пиманов С.И. Алкогольная болезнь печени: новое в американском и европейском подходах / С.И. Пиманов, Е.В.Макаренко, Л.В. Тихонова // Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.). – 2013. – №1. – С.56-60.
64. Пирогова И.Ю. Диагностические возможности методов неинвазивной оценки фиброза при диффузных заболеваниях печени / И.Ю. Пирогова,

- С.А. Пышкин, Е.В. Ефремова, А.Н. Горфинкель, С.Г. Погорелова, Н.В. Абрамовская // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – № 4. – С. 48–54.
65. Пирогова И.Ю. Диагностика фиброза печени у больных хроническими гепатитами В и С и ее клиническое значение: автореф. дис. ... докт. мед.наук / И.Ю.Пирогова. – Москва, 2012. – 41 с.
66. Подымова С.Д. Патогенетическая роль эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени / С.Д. Подымова // Cons. Med. Экстра выпуск. – 2001. – С. 3-5.
67. Поливанов В.А. Фармакоэкономический анализ терапии алкогольной болезни печени в стадии стеатоза и гепатита препаратами Эссливер Форте и Эссенциале Форте Н /В.А. Поливанов //Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.). – 2010. – №1. – С.67-71.
68. Полунина Т.Е. Место гепатопротекторов в практике интерниста / Т.Е. Полунина, И.В. Маев // Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.).– 2010. – №1. – С.95-101.
69. Рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени: национальные рекомендации второе издание / сост. В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина. - М., – 2012. – 13 с.
70. Родионова И.В. Значение N-ацетил-бета-D-глюкозаминидазы в ранней диагностике хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) / И.В. Родионова, В.В. Скворцова //Поликлиника. Гастроэнтерология (Спецвыпуск).– 2015. – № 2. – С. 26-27.
71. Ройтберг Г.Е. Роль метаболического синдрома и его компонентов в патогенезе и прогрессировании неалкогольного стеатогепатита / Г.Е. Ройтберг, О.О. Шархун, Н.В. Кондратова, Т.И. Ушакова // Гепатология. – 2005. – № 5. – С.30-36.
72. Самсонов А.А. Алкогольная болезнь печени и алкоголизм – две болезни и одна проблема / А.А. Самсонов, Е.Ю. Плотникова, И.Н. Никушкина,

- Е.А. Талицкая, М.В. Краснова, О.А. Краснов // Медицинский совет. – 2013. – № 10. – С.38-41.
73. Скворцов В.В. К вопросу о применении гепатопротекторов у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / В.В. Скворцов, А.В. Тумаренко, Е.М.Скворцова, М.С. Журавлева, Т.А. Мухтаров // Медицинский алфавит. – 2015. –Т.1,№ 7. – С.41-44.
74. Стаценко М.Е. Жировой гепатоз как фактор сердечно-сосудистого риска / М.Е. Стаценко, С.В.Туркина // Cons. Med. – 2013. – №10. – С.135-138.
75. Топорков А.С. Применение эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени /А.С. Топорков. //РМЖ. – 2003. – №14. – С.836-8.
76. Труфанова Ю.М. Возможности ультразвуковой эластографии печени у лиц с избыточной массой тела / Ю.М. Труфанова, Н.В. Топильская, С.В. Морозов, В.А. Исаков, Б.С. Каганов //Эксперимен. клин. гастроэнтерология. – 2010. – №5.– С.19-26.
77. Трухан Д.И. Роль врача общей практики в диагностике и лечении неалкогольной жировой болезни печени /Д.И. Трухан, Л.В. Тарасова, И.А. Викторова // Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.). – 2014. – № 2. – С.10-15.
78. Успенский Ю.П. Эссенциальные фосфолипиды: старые природные субстанции – новые технологии производства лекарственных препаратов / Ю.П. Успенский //Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – № 5. – С.24-28.
79. Хаджиева, Б.Р. Сравнительная эффективность различных лекарственных препаратов силимарина в курсовой терапии алкогольной болезни печени: дис. ... канд. мед.наук / Б.Р.Хаджиева. – Баку, 2009. – 133 с.
80. Хазанов А.И. Хроническая интоксикация алкоголем и заболевания печени / А.И. Хазанов, С.В. Плюснин, С.А. Белякин, А.П. Васильев, А.Н. Бобров, А.И. Павлов, С.Г. Пехташев // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. – № 1. – С. 43–52.

81. Хорошина Л.П. Некоторые особенности жировой дегенерации печени у пожилых и старых людей с ишемической болезнью печени / Л.П. Хорошина, Л.В. Турьева. – СПб.: Абсолют Н, 2012. – 44 с.
82. Цвибель В. Ультразвуковое исследование сосудов / В. Цвибель, Д. Пеллерито; пер. с англ. под ред. В.В. Митькова, Ю.М. Никитина, Л.В. Осипова. – М.: Видар, 2008. – 646 с.
83. Целиковский А.В. Влияние стеатоза печени на эффективность комбинированной противовирусной терапии хронического гепатита С / А.В. Целиковский, Ю.Г. Притулина, Д.С. Астапченко, В.В. Шенцова, И.В. Криворучко // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №4.
84. Чеснокова Л.В. Функция эндотелия и содержание адипокинов у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени / Л.В. Чеснокова, И.М. Петров, И.В. Медведева // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2014. – №6. – С.35-41.
85. Чеснокова Л.В. Содержание провоспалительных цитокинов в зависимости от стадии фиброза у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени / Л.В. Чеснокова, И.М. Петров, И.А. Трошина, И.В. Медведева // Клин. мед. – 2013. – №12 (91). – С.34-38.
86. Широких И.Н. Маркеры фиброза при хронических гепатитах: их диагностическая и прогностическая значимость: дис. ... канд. мед. наук / И.Н. Широких. – Пермь, 2014. – 168 с.
87. Широких А.В. Алкогольный стеатоз и хронический алкогольный гепатит: особенности патогенеза и тактика лечения / А.В. Широких, С.С. Вялов // Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.). – 2010. – №1. – С.21-26.
88. Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: патогенез, диагностика, лечение / Ю.О. Шульпекова // Фарматека. – 2007. – №6(141). – С.48-53.

89. Щёкина М.И. Роль гепатопротекторов в терапии пациентов с метаболическим синдромом /М.И. Щёкина, М.С. Панчук //Cons. Med. Гастроэнтерология (Прил.).– 2013. – №1. – С.65-68.
90. Щёкотов В.В. Взаимосвязь маркеров эндотелиальной дисфункции и фиброза при хроническом гепатите и циррозе печени / В.В. Щёкотов, А.П. Щёктова, И.А. Булатова // Клиницист. – 2011. – № 3. – С. 68–73.
91. Щёктова А.П. Диагностическая эффективность лабораторных тестов определения функционального состояния эндотелия у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени /А.П. Щёктова, В.В. Щёкотов, И.А. Булатова, А.П. Ройтман // Клин. лаб. диагн. – 2009. – № 10. – С. 24.
92. Яковенко Э.П. Фиброз печени: механизмы развития и вопросы терапии / Э.П. Яковенко, А.В. Яковенко, А.Н. Иванов, Н.А. Агафонова, А.С. Прянишникова //Фарматека. – 2011. – № 12. – С.1-6.
93. Abiru S. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis / S. Abiru, K. Migita, Y. Maeda, M. Daikoku, M. Ito et al. // Liver Int. – 2006. – Vol.26. – P.39–45.
94. Adams L.A. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study / L.A Adams, J.F Lymp, J. St. Sauver et al. // Gastroenterology. – 2005. – Vol.129. – P.113-21.
95. Adams L. A. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease / L. Adams, P. Angulo. // Postgraduate medical Journal. – 2006. – Vol. 82. – P.315-22.
96. Adams L.A. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies / L.A. Adams, S. Sanderson, K.D. Lindor, P. Angulo // J Hepatol. – 2005. – Vol.42. – P.132-138.
97. Adams L.A. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection /L.A. Adams, M. Bulsara, E. Rossi, B. DeBoer, D. Speers, J. George, J. Kench, G. Farrell, G.W. McCaughan, G.P. Jeffrey //Clin Chem. – 2005. – Vol. 51. – № 10. – P. 1867–1873.

98. AGA Technical Review on Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Gastroenterology. – 2002. – Vol.123. – P.1705-172.
99. Ahmed M.H. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): new challenge for general practitioners and important burden for health authorities? / M.H. Ahmed, E.O. Abu, C.D. Byrne // Prim Care Diabetes. – 2010. – Vol.4. – P.129-137.
100. Ahmed M.H. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: has the time come for cardiologists to be hepatologists? / M.H. Ahmed, S. Barakat, A.O. Almobarak // J Obes. – 2012. – Vol.2012. – P.483135.
101. Albeldawi M. Hepatitis C virus: Prevention, screening, and interpretation of assays /M. Albeldawi, E. Ruiz-Rodriguez, W.D. Carey // Cleve Clin. J. Med. – 2010. – Vol.77. – № 9. –P. 616–626.
102. Amarapurka D.N. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with diabetes: predictors of liver fibrosis / D.N. Amarapurka, A.D. Amarapurkar, N.D. Patel, S. Agal, R. Baigal, P. Gupte, S. Pramanik // Ann Hepatol. – 2006. – Vol.5. – P.30-33.
103. Ampuero J. Influence of non-alcoholic fatty liver disease on cardiovascular disease / J. Ampuero, M. Romero-Gómez // Gastroenterol Hepatol. – 2012. – Vol.35. – P.585-593.
104. Andersen T. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects / T. Andersen, C. Gluud, M.B. Franzmann, P. Christoffersen // J. Hepatol. – 1991. – Vol.12. – P.224-229.
105. Angulo P. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD / P. Angulo, J.M. Hui, G. Marchesini, E. Bugianesi, J. George, G.C. Farrell, F. Enders, S. Saksena, A.D. Burt, J.P. Bid // Hepatology. – 2007. –Vol.45. – P.846-854.
106. Angulo P. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis / P.Angulo, J. C Keach., K. P.Batts et al // Hepatology. – 1999. –Vol.30 (6). – P.1356-1362.

107. Anttila P. Diagnostic characteristics of different carbohydrate-deficient transferrin methods in the detection of problem drinking: effects of liver disease and alcohol consumption / P. Anttila P, K. Jarvi, J. Latvala, J.E. Blake, O. Niemela // *Alcohol*. – 2003. – Vol. 38. – № 5. – P. 415–420.
108. Atta M. Inflammation biomarkers in chronic hepatitis C: association with liver histopathology, HCV genotype and cryoglobulinemia /M. Atta, M. Cabral, G. Santos, R. Parana, A. Atta // *Inflamm Res*. – 2012. – Vol. 61. – № 10. – P. 1101–1106.
109. Baeck C. Pharmacological inhibition of the chemokine CCL2 (MCP-1) diminishes liver macrophage infiltration and steatohepatitis in chronic hepatic injury / C. Baeck, A. Wehr, K.R. Karlmark, F. Heymann, M. Vucur, N. Gassler, S. Huss, S. Klussmann, D. Eulberg, T. Luedde et al. // *Gut*. – 2012. – Vol. 61. – P.416-426.
110. Beaton M.D. Current treatment options for nonalcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis / M.D. Beaton // *Can J Gastroenterol*. – 2012. – Vol. 26. – P.353-357.
111. Bellentani S. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related disease in the general population: report from the Dionysos study / S. Bellentani, G. Pozzato et. al. // *Gut*. – 1999. – Vol. 44 (3). – P.874-880.
112. Bellentani S. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease / S. Bellentani, F. Scaglioni, M. Marino, G. Bedogni // *Dig Dis*. – 2010. – Vol. 28 (1). – P.155-61.
113. Beltowski J. Leptin and the regulation of endothelial function in physiological and pathological conditions / J. Beltowski // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. – 2012. - Vol. 39 (2). P.168-78.
114. Bjornsson E. Non-alcoholic fatty liver disease / E. Bjornsson, P. Angulo // *Scand Journal of Gastroenterology*, 2007. – Vol. 42. – P.1023-1030.
115. Bonnefont-Rousselot D. Blood oxidative stress markers are unreliable markers of hepatic steatosis / D. Bonnefont-Rousselot, V. Ratzu, P. Giral, F.

- Charlotte, I. Beucler, T. Poynard // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2006. – Vol. 23. – P.91-98.
116. Boza C. Predictors of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients undergoing gastric bypass / C. Boza, A. Riquelme, L. Ibañez, I. Duarte, E. Norero, P. Viviani, A. Soza, J.I. Fernandez, A. Raddatz, S. Guzman et al. // *Obes Surg.* – 2005. – Vol. 15. – P.1148–1153.
117. Bota S. Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis / S. Bota, H. Herkner, I. Sporea, P. Salzl, R. Sirli, A.M. Neghina, M. Peck-Radosavljevic // *Liver Int.* – 2013. – Vol. 33. – № 8. – P. 1138–1147.
118. Brandt M.L. Morbid obesity in pediatric diabetes mellitus: surgical options and out-comes / M.L. Brandt, C.M. Harmon, M.A. Helmrath, T.H. Inge, S.V. McKay, M.P. Michalsky // *Nat Rev Endocrinol.* – 2010. – Vol. 6. – P.637-645.
119. Braunersreuther V. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease / V. Braunersreuther, G.L. Viviani, F. Mach, F. Montecucco // *World J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18 (8). – P.727-35.
120. Browning J.D. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity / J.D. Browning, L.S. Szczepaniak, R. Dobbins, P. Nuremberg, J.D. Horton, J.C. Cohen, S.M. Grundy, H.H. Hobbs // *Hepatology.* – 2004. – Vol. 40. – P.1387-1395.
121. Brunt M.E. Grading and staging histopathological lesions of chronic hepatitis: The Knodell histology activity index and beyond / M.E. Brunt // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 31. – №1. – P.241-246.
122. Bruha R. Alcoholic liver disease / R. Bruha, K. Dvorak, J. Petrtyl // *World J Hepatol.* – 2012. – Vol. 4. – № 3. – P. 81–90.
123. Bugianesi E. Plasma adiponectin in non-alcoholic fatty liver is related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity / E. Bugianesi, U. Pagotto, R. Manini, E. Vanni, A. Gastaldelli, R. de Iasio, E.

- Gen-tilcore, S. Natale, M. Cassader, M. Rizzetto et al. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – Vol. 90. – P.3498-3504.
124. Cainelli F. Liver diseases in developing countries // *World J Hepatol.* – 2012. – Vol. 4. – № 3. – P. 66–67.
125. Cales P. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis / P. Cales, F. Oberti, S. Michalak, I. Hubert-Fouchard, M.C. Rousselet, A. Konate, Y. Gallois, C. Ternisien, A. Chevaller, F. Lunel // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 42. – № 6. – P. 1373–1381.
126. Campos G.M. A clinical scoring system for predicting non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients / G.M. Campos, K. Bambha, E. Vittinghoff, C. Rabl, A.M. Posselt, R. Ciovica, U. Tiwari, L. Ferrel, M. Pabst. // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47. – 1916-1923.
127. Catanzaro R. Diagnostic accuracy of enhanced liver fibrosis test to assess liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C / R. Catanzaro, M. Milazzo, S. Arona, C. Sapienza, D. Vasta, D. Arcoria, F. Marotta // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* – 2013. – Vol. 12. – № 5. – P. 500–507.
128. Chalasani N. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J.E. Lavine et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107. – P.811-26.
129. Charlton M.R. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States / M.R. Charlton, J.M. Burns, R.A. Pedersen, K.D. Watt, J.K. Heimbach, R.A. Dierkhising // *Gastroenterology.* – 2011. – Vol. 141. – P.1249-1253.
130. Chatterjee C. Hepatic high density lipoprotein secretion regulates the mobilization of cell-surface hepatic lipase / C. Chatterjee, EK Young, KA Pussegoda et al. // *Biochemistry.* – 2009. – Vol. 48. – P.5994-6001.

131. Chen S.M. Effects of therapeutic lifestyle program on ultrasound diagnosed non-alcoholic fatty liver disease / S.M. Chen, C.Y. Liu, S.R. Li et al. // *J Chin Med Assoc.* – 2008. – Vol. 71. – P.551-558.
132. Chen J. Неинвазивная диагностика фиброза печени при хроническом гепатите С с помощью доплерографии по индексу пульсации селезеночной артерии / J. Chen // *Клин. гастроэнтерол. гепатол. Русское издание.* – 2008. – Т.1, №2. – С.101-109.
133. Chitturi S. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome / S. Chitturi, S. Abeygunasekera, G.C. Farrell, J. Holmes-Walker, J.M. Hui, C. Fung, R. Karim, R. Lin, D. Samarasinghe, C. Liddle et al. // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 35. – P. 373-379.
134. Chung J.H. The usefulness of transient elastography, acoustic-radiation-force impulse elastography, and real-time elastography for the evaluation of liver fibrosis / J.H. Chung, H.S. Ahn, S.G. Kim, Y.N. Lee, Y.S. Kim, S.W. Jeong, J.Y. Jang, S.H. Lee, H.S. Kim, B.S. Kim // *Clin Mol Hepatol.* – 2013. – Vol. 19. – № 2. – P.156–164.
135. Cichoz-Lach H. The BARD score and the NAFLD fibrosis score in the assessment of advanced liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease / H. Cichoz-Lach, K. Celinski, B. Prozorow-Krol, J. Swatek, M. Słomka, T. Lach // *Med Sci Monit.* – 2012. – Vol. 18. – № 12. – P.735–740.
136. Colak Y. Assessment of endothelial function in patients with non-alcoholic fatty liver disease / Y. Colak, E. Senates, A. Yesil, Y. Yilmaz, O. Ozturk, L. Doganay, E. Coskunpinar, O.T. Kahraman, B. Mesci, C. Ulasoglu et al. // *Endocrine.* – 2013. – Vol. 43. – P.100-107.
137. Cuoco L. Eradication of small intestinal bacterial overgrowth and orocecal transit in diabetics / L. Cuoco, M. Montalto, R.A. Jorizzo, L. Santarelli, F. Arancio, G. Cammarota, G. Gasbarrini // *Hepatogastroenterology.* – 2002. – Vol. 49. – P.1582-1586.

138. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of non-alcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications / K. Cusi // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 142. – P.711-725.
139. Day C.P. Steatohepatitis: a tale of two “hits”? / C.P. Day, O.F. James // *Gastroenterology*. – 1998. – Vol.114. – P.842-845.
140. De Carvalho S.C. Plasmatic higher levels of homocysteine in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) / S.C. de Carvalho, M.T. Muniz, M.D. Siqueira, E.R. Siqueira, A.V. Gomes, K.A. Silva, L.C. Bezerra, V. D’Almeida, C.P. de Oliveira, L.M. Pereira // *Nutr J*. – 2013. – Vol. 12. – P.37.
141. De Filippis A.P. Non-alcoholic fatty liver disease and serum lipoproteins: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis / A.P. De Filippis, M.J. Blaha, S.S. Martin, R.M. Reed, S.R. Jones, K. Nasir, R.S. Blumenthal, M.J. Budoff // *Atherosclerosis*. – 2013. – Vol.227. – P.429-436.
142. Diab D.L. Cytokeratin 18 fragment levels as a noninvasive biomarker for non-alcoholic steatohepatitis in bariatric surgery patients / D.L. Diab, L. Yerian, P. Schauer, S.R. Kashyap, R. Lopez, S.L. Hazen, A.E. Feldstein // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2008. – Vol. 6. – P.1249-1254.
143. Edmison J. Pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: human data / J. Edmison, A.J. McCullough // *Clin Liver Dis*. – 2007. – Vol.11. – 75-104.
144. Ertle J. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis / J. Ertle, A. Dechêne, J.P. Sowa et al. // *Int J Cancer*. – 2011. – Vol.128. – P.2436-2443.
145. Fan J.G. Guidelines for the diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease / J.G. Fan, J.D. Jia, Y.M. Li, B.Y. Wang, L.G. Lu, J.P. Shi et al. // *Chinese Journal of Hepatology*. – 2010. – Vol.18. – P.163-166.
146. Farrell GC. Non-alcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis / GC. Farrell, CZ.Larter // *Hepatology*. – 2006. – Vol.43. – P.99-112.
147. Federico A. Emerging drugs for non-alcoholic fatty liver disease /A. Federico, M. Niosi, CD. Vecchio Blanco, C. Loguercio // *Expert Opin Emerg Drugs*. – 2008. –Vol.13.–P.145–158.

148. Feldstein A.E. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for non-alcoholic steatohepatitis: a multicenter validation study / A.E. Feldstein, A. Wieckowska, A.R. Lopez, Y.C. Liu, N.N. Zein, A.J. McCullough // *Hepatology*. – 2009. – Vol.50. – P.1072-1078.
149. Fitzpatrick E. Serum levels of CK18 M30 and leptin are useful predictors of steatohepatitis and fibrosis in paediatric NAFLD / E. Fitzpatrick, R.R. Mitry, A. Quaglia, M.J. Hussain, R. DeBruyne, A. Dhawan // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2010. – Vol.51. – P.500-506.
150. Flegal K.M. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010 / K.M. Flegal, M.D. Carroll, B.K. Kit, C.L. Ogden // *JAMA*. – 2012. – Vol.307. – P.491-497.
151. French S.W. Alcoholic liver disease - Hepatocellular carcinoma transformation / S.W. French, J. Lee, J. Zhong, T.R. Morgan, V. Buslon, W. Lungo, B.A. French // *J Gastrointest Oncol*. – 2012. – Vol. 3. – № 3. – P.174–181.
152. Gawrieh S. Hepatic gene networks in morbidly obese patients with non-alcoholic fatty liver disease / S. Gawrieh, T.M. Baye, M. Carless, J. Wallace, R. Komorowski, D.E. Kleiner, D. Andris, B. Makladi, R. Cole, M. Charlton et al. // *Obes Surg*. – 2010. – Vol.20. – P.1698-1709.
153. Globalstatusreportonalcoholandhealth // Официальный сайт Всемирной Организации Здравоохранения. – 2011 [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/msbgsruprofiles.pdf (дата обращения 11.05.2015).
154. Gundermann К.-J. Дилинолеоилфосфатидилхолин – основной ингредиент Эссенциале ® / К.-J. Gundermann, Ch. Kreutzfeldt, R.Schumacher // *Cons. Med*. – 2010. – Т.12, №8. –P.81-86.
155. Harrison A.G. Fragmentation reactions of methionine-containing protonated octapeptides and fragment ions therefrom: an energy-resolved study / A.G. Harrison // *J Am Soc Mass Spectrom*. – 2013. – Vol.24. – P.1555-1564.

156. Hasegawa T. Occupational Factors and Problem Drinking among a Japanese Working Population / T. Hasegawa, C. Murata, T. Ninomiya, T. Takabayashi, T. Noda, S. Hayasak, M. Nakamura, T. Ojima // *Ind Health*. – 2013. – Vol.5. – P. 490–500.
157. Hernaez R. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis / R. Hernaez, M. Lazo, S. Bonekamp, I. Kamel, F.L. Brancati, E. Guallar, J.M. Clark // *Hepatology*. – 2011. – Vol.54 (3). – P.1082-90.
158. Heuer M. Liver transplantation in non-alcoholic steatohepatitis is associated with high mortality and post-transplant complications: a single-center experience / M. Heuer, G.M. Kaiser, A. Kahraman, M. Banysch, F.H. Saner, Z. Mathé, G. Gerken, A. Paul, A. Canbay, J.W. Treckmann // *Digestion*. – 2012. – Vol.86. – P.107-113.
159. Huang Y. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with atherosclerosis in middle-aged and elderly Chinese / Y. Huang, Y. Bi, M. Xu, Z. Ma, Y. Xu, T. Wang, M. Li, Y. Liu, J. Lu, Y. Chen et al. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. – 2012. – Vol.32. – P.2321-2326.
160. Hui J.M. Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? / J.M. Hui, A. Hodge, G.C. Farrell, J.G. Kench, A. Kriketos, J. George // *Hepatology*. – 2004. – Vol.40. – P.46–54.
161. Ivashkin V. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease in Russian federation // *International liver congress*. – 2010. Abstract book. – Vol. 330. –P.S138.
162. JaneA. Bates. *Абдоминальный ультразвук*. – 2004.
163. Khan R. TNF- α is an inflammatory marker of Cardiovascular risks in non-alcoholic fatty liver disease / R. Khan, Q. Saif, S.F. Haque, A. Ahmad. // *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. – 2011. – Vol.5 (6) Suppl 1. – P.1237-1240.

164. Khullar V. Pre-and-post transplant considerations in patients with non-alcoholic fatty liver disease / V. Khullar, A. Dolganiuc, R.J. Firpi // *World J Transplant.* – 2014. – Vol.4 (2). – P.81-92.
165. Kodama K. Hepatic and extrahepatic malignancies in cirrhosis caused by non-alcoholic steatohepatitis and alcoholic liver disease / K. Kodama, K. Tokushige, E. Hashimoto, M. Taniai, K. Shiratori // *Национальный центр биотехнологической информации США.* – 2013 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=23320802> (дата обращения 11.05.2015).
166. Kumar R. Association of pro-inflammatory cytokines, adipokines & oxidative stress with insulin resistance & non-alcoholic fatty liver disease / R. Kumar, S. Prakash, S. Chhabra, V. Singla, K. Madan, S.D. Gupta, S.K. Panda, S. Khanal, S.K. Acharya // *Indian J Med Res.* – 2012. – Vol.136. – P.229-236.
167. Kumari M. Adiponutrin functions as a nutritionally regulated lysophosphatidic Acid acyltransferase / M. Kumari, G. Schoiswohl, C. Chitraju et al. // *Cell Metab.* – 2012. – Vol.15. – P.691–702.
168. Kwon Y.M. Association of non-alcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults / Y.M. Kwon, S.W. Oh, S.S. Hwang, C. Lee, H. Kwon, G.E. Chung // *Am J Gastroenterol.* – 2012. – Vol.107. – P.1852-1858.
169. Lau D.C. Adipocines: molecular links between obesity and atherosclerosis / D.C. Lau, B. Dhullon, H. Yan et al. // *Amer J Physiol Haert Circ Physiol.* – 2005. – Vol.288. – P.2031-2041.
170. 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, J.B. Schwimmer, M.L. van Natta, J.P. Molleston, K.F. Murray, P. Rosenthal, S.H. Abrams, A.O. Scheimann, A.J. Sanyal, N. Chalasani et al. // *JAMA.* – 2011. – Vol.305. – P.1659-1668.
171. Lee S.S. Non-invasive assessment of hepatic steatosis: prospective comparison of the accuracy of imaging examinations / S.S. Lee, S.H. Park,

- H.J. Kim, S.Y. Kim, M.Y. Kim, D.Y. Kim, D.J. Suh, K.M. Kim, M.H. Bae, J.Y. Lee, S.G. Lee, ES. Yu // *J Hepatol.* – 2010. – Vol.52(4). – P.579-85.
172. Leeming D. A novel marker for assessment of liver matrix remodeling: an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) detecting a MMP generated type I collagen neo-epitope (C1M) / D. Leeming, Y. He, S. Veidal, Q. Nguyen, D. Larsen, M. Koizumi, T. Segovia-Silvestre, C. Zhang, Q. Zheng, S. Sun, Y. Cao, V. Barkholt, P. Hagglund, A. Bay-Jensen, P. Qvist, M. Karsdal // *Biomarkers.* – 2011. – Vol. 16. – № 7. – P.616–628.
173. Loguercio C. Silybin and the liver: From basic research to clinical practice / C. Loguercio, D. Festi // *World J Gastroenterol.* – 2011 May 14. – Vol. 17(18). – P. 2288–2301.
174. Leuschner U.F. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / U.F. Leuschner, B. Lindenthal, G. Herrmann, J.C. Arnold, M. Rössle, H.J. Cordes, S. Zeuzem, J. Hein, T. Berg // *Hepatology.* – 2010. – Vol.52. – P.472-479.
175. Levene A.P. The epidemiology, pathogenesis and histopathology of fatty liver disease / A.P. Levene, R.D. Goldin // *Histopathology.* – 2012. – Vol.61 (2). – P.141-152.
176. Lichtinghagen R. The Enhanced Liver Fibrosis (ELF) score: normal values, influence factors and proposed cut-off values / R. Lichtinghagen, D. Pietsch, H. Bantel, M.P. Manns, K. Brand, M.J. Bahr // *J Hepatol.* – 2013. – Vol. 59. – № 2. – P.236–242.
177. Loguercio C. Management of chronic liver disease by general practitioners in southern Italy: unmet educational needs / C. Loguercio, A. Tiso, G. Cotticelli, V. Blanco Cdel, G. Arpino, M. Laringe et al. // *Dig Liver Dis.* – 2011. – Vol.43. – P.736-741.
178. Loomba R. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis / R. Loomba, M. Abraham, A. Unalp, L. Wilson, J. Lavine, E. Doo, N.M. Bass // *Hepatology.* – 2012. – Vol.56. – P.943-951.

179. Loomba R. The global NAFLD epidemic / R. Loomba, A.J. Sanyal // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – Vol.10. – P.686-690.
180. Lydatakis H. Non-invasive markers to predict the liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease / H. Lydatakis, I.P. Hager, E. Kostadelou, S. Mpousmpoulas, S. Pappas, I. Diamantis // *Liver Int.* –2006. – Vol.26. – P.864-871.
181. Malhi H. Molecular mechanisms of lipotoxicity in Non-alcoholic Fatty Liver Disease / H. Malhi, G. Gores // *Semin Liver Dis.* – 2008. – Vol.28. – P.360-369.
182. Millwood I.Y., Li L., Smith M., Guo Y., Yang L. Alcohol consumption in 0.5 million people from 10 diverse regions of China: prevalence, patterns and socio-demographic and health-related correlates / I.Y. Millwood, L. Li, M. Smith, Y. Guo, L. Yang // Национальный центр биотехнологической информации США. – 2013 [Электронныйресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=23940787> (дата обращения 11.05.2015).
183. Morisky D.E. Concurrent and predictive validity of self-reported measure of medical adherence / D. E. Morisky, L.W. Green, D.M. Levine // *Med Care.* – 1986. – Vol.2. – P.67-73.
184. Munteanu N. Noninvasive biomarkers for the screening of fibrosis, steatosis and steatohepatitis in patients with metabolic risk factors: FibroTest-FibroMax Experience / N. Munteanu // *J Gastrointestin Liver Dis.* – 2008. – Vol.17. – P.187-91.
185. Musso G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity / G. Musso, R. Gambino, M. Cassader, G. Pagano. // *Ann Med.* – 2011. – Vol.43 (8). – 617-49.
186. Nascimbeni F. From NAFLD in clinical practice to answers from guidelines / F. Nascimbeni, R. Pais, S. Bellentani, C.P. Day, V. Ratziu, P. Loria, A. Lonardo // *J Hepatol.* – 2013. – Vol.59 (4). – P.859-71.

187. Naveau S. Predictive factors for pure steatosis in alcoholic patients / S. Naveau, J. Thauray, N. Barri-Ova, A. Balian, B. Dauvois, M. Njike-Nakseu, S. Prevot, H. Agostini, G. Perlemuter // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2009. – Vol. 36. – № 6. – P. 1104–1110.
188. Neuschwander-Tetri B.A. Clinical, laboratory and histological associations in adults with nonalcoholic fatty liver disease / B.A. Neuschwander-Tetri, J.M. Clark, N.M. Bass, M.L. Van Natta, A. Unalp-Arida, J. Tonascia, C.O. Zein, E.M. Brunt, D.E. Kleiner, A.J. McCullough et al. // *Hepatology.* – 2010. – Vol.52. – P.913-924.
189. Niederau C. Polyunsaturated phosphatidylcholine and interferon alpha for treatment of chronic hepatitis B and C: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / C. Niederau, G. Strohmeyer, T. Heinges et al. // *HepatoGastroenterology.* – 1998. – Vol.45. – P.707-804.
190. Orman E.S. Alcoholic liver disease: pathogenesis, management, and novel targets for therapy / E.S. Orman, G. Odena, R. Bataller // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2013. – Suppl. 1. – P.77–84.
191. Ortiz V. Contribution of obesity to hepatitis C – related fibrosis progression / V. Ortiz, M. Berenguer, J.M. Rayon, D. Carrasco, J. Berenguer // *Am J Gastroenterol.* – 2002. – Vol.97. – P.2408-2414.
192. Pandey NR. Phospholipids block nuclear factor-kappa-B and tau phosphorylation and inhibit amyloid-beta secretion in human neuroblastoma cells / NR. Pandey, K. Sultan, E. Twomey, DL. Spars // *Neuroscience.* – 2009. – Vol.164. – P.1744-53.
193. Petta S. IL28B and PNPLA3 polymorphisms affect histological liver damage in patients with non-alcoholic fatty liver disease / S. Petta, S. Grimaudo, C. Camma et al. // *J Hepatol.* – 2012. – Vol.56. – P.1356-62.
194. Pinto O.C. Association of polymorphisms of glutamate–cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in non–alcoholic fatty liver disease / O.C. Pinto, M. Souza, S.J. Tadeu, A.M. Cavaleiro et al. // *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* – 2010. – Vol.25. – P.357-361.

195. Poynard T. Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies / T. Poynard, Y. Ngo, M. Munteanu, D. Thabut, J. Massard, J. Moussalli, A. Varaud, Y. Benhamou, V. Ratziu // *Antivir Ther.* – 2010. – Vol. 15. – № 4. – P.617–631.
196. Promrat K. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on non-alcoholic steatohepatitis / K. Promrat, D.E. Kleiner, H.M. Niemeier et al. // *Hepatology.* – 2010. – Vol.51. – P.121-129.
197. Ratziu V. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for non-alcoholic steatohepatitis / V. Ratziu, V. de Ledinghen, F. Oberti, P. Mathurin, C. Wartelle-Bladou, C. Renou, P. Sogni, M. Maynard, D. Larrey, L. Serfaty et al. // *J Hepatol.* – 2011. – Vol.54. – P.1011-1019.
198. Ratziu V. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease / V. Ratziu, J. Massard, F. Charlotte, D. Messous, F. Imbert-Bismut, L. Bonyhay, M. Tahiri, M. Munteanu, D. Thabut, J.F. Cadranel et al. // *BMC Gastroenterol.* – 2006. – Vol.6. – P.6.
199. Rehm J. Alcohol as a risk factor for global burden of disease / J. Rehm, R. Room, M. Monteiro, G. Gmel, K. Graham, N. Rehn, C.T. Sempos, D. Jernigan // *Eur Addict Res.* 2003. – Vol. 9. – № 4. – P. 157–164.
200. Romeo S. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease / S. Romeo, J. Kozlitina, C. Xing et al. // *Nat Genet.* – 2008. – Vol.40. – P.1461-5.
201. Rotman Y. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domaincontainingprotein 3 (PNPLA3) with histological severity of nonalcoholicfatty liver disease / Y.Rotman, C. Koh, J.M. Zmuda et al. // *Hepatology.* – 2010. – Vol.52– P.894-903.
202. Scaglioni F. ASH and NASH / F. Scaglioni // *Dig Dis.* – 2011. – Vol.29 (2). – P.202-210.
203. Saller R.. The use of silymarin in the treatment of liver diseases / R. Saller, R. Meier, R. Brignoli // *Drugs.* – 2001. – Vol.61. – P.2035-2063.

204. Samson S.L. Potential of incretin-based therapies for non-alcoholic fatty liver disease / S.L. Samson, M. Bajaj // *J Diabetes Complications*. – 2013. – Vol.27. – P.401-406.
205. Sas E. Prebiotics influence on inflammation level in NAFLD / E. Sas, V. Grinevich, O. Efimov // *Hepatology*, 68th EASL, 2011.
206. Satapathy S.K. Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non-alcoholic steatohepatitis / S.K. Satapathy, P. Sakhuja, V. Malhotra, B.C. Sharma, S.K. Sarin // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2007. – Vol.22. – P.634-638.
207. Shrager B. Resection of Non-alcoholic Steatohepatitis-Associated Hepatocellular Carcinoma: A Western Experience / B. Shrager, G.A. Jibara, P. Tabrizian, S. Roayaie, S.C. Ward // Национальный центр биотехнологической информации США. – 2012 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22988496%5Buid%5D> (дата обращения 11.05.2015).
208. Sookoian S. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of non-alcoholic fatty liver disease / S. Sookoian, C.J. Pirola // *Hepatology*. – 2011. – Vol.53. – P.1883-1894.
209. Son Y. Dilinoleoylphosphatidylcholine induces the expression of the anti-inflammatory beme oxygenase-1 in RAW264.7 macrophages / Y. Son // *Biofactors*. – 2010. – March 24.
210. Suh Y.G. Hepatic stellate cells and innate immunity in alcoholic liver disease / Y.G. Suh, W.I. Jeong // *World J. Gastroenterol*. – 2011. – Vol. 17. – № 20. – P. 2543–2551.
211. Tilg H. Cytokines in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis / H. Tilg, A.M. Diehl // *N Engl J Med*. – 2000. – Vol.343. – P.467–1476.
212. Tomeno W. Emerging drugs for non-alcoholic steatohepatitis / W. Tomeno, M. Yoneda, K. Imajo, Y. Ogawa, T. Kessoku, S. Saito, Y. Eguchi, A.Nakajima // *Expert Opin Emerg Drugs*. – 2013. – Vol.18 (3). – P.279-90.

213. Topic A. Diagnostic characteristics and application of alcohol biomarkers / A. Topic, M. Djukic // *Clin Lab.* – 2013. – Vol. 59. – P.233–245.
214. Torres DM. Features, Diagnosis, and Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease / D.M. Torres, C.D. Williams, S.A.Harrison // *Gastroenter Hepatol.* – 2012. – Vol.10. – P.837-58.
215. Weib J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Epidemiology, Clinical Course, Investigation, and Treatment / J. Weib, M. Rau, A. Geier // *Dtsch Arztebl Int.* – 2014. – Vol.111 (26). – P.447-452.
216. Wieckowska A. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human non-alcoholic steatohepatitis / A. Wieckowska, B.G. Papouchado, Z. Li, R. Lopez, N.N. Zein, A.E. Feldstein // *Am J Gastroenterol.* – 2008. – Vol.103. – P.1372-9.
217. Wieckowska A. In vivo assessment of liver cell apoptosis as a novel biomarker of disease severity in non-alcoholic fatty liver disease / A. Wieckowska, N.N. Zein, L.M. Yerian, A.R. Lopez, A.J. McCullough, A.E. Feldstein // *Hepatology.* – 2006. – Vol.44. – P.27-33.
218. Yang Y.Y. Rho-kinase-dependent pathway mediates the hepatoprotective effects of sorafenib against ischemia/reperfusion liver injury in rats with non-alcoholic steatohepatitis / Y.Y. Yang, Y.T. Huang, T.Y. Lee, C.C. Chan, Y.C. Yeh, K.C. Lee, H.C. Lin // *Liver Transpl.* – 2012. – Vol.18. – P.1371-1383.
219. Zhang A. Proteomic identification network analysis of haptoglobin as a key regulator associated with liver fibrosis / A. Zhang, H. Sun, W. Sun, Y. Ye, X. Wang // *Appl Biochem Biotechnol.* – 2013. – Vol. 169. – № 3. – P. 832–846.