

**Сучкова Елена Владимировна**

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

14.01.04 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Пермь 2018

Работа выполнена на кафедре пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор

**Вахрушев Яков Максимович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой пропедевтики  
внутренних болезней ФГБОУ ВО  
«Рязанский государственный  
медицинский университет имени  
академика И.П. Павлова»  
Минздрава России, г. Рязань

**Бутов Михаил Александрович**

доктор медицинских наук, доцент,  
заведующая кафедрой госпитальной  
терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский  
государственный медицинский  
университет» Минздрава России,  
г. Челябинск.

**Долгушина Анастасия Ильинична**

доктор медицинских наук, доцент  
кафедры пропедевтической и  
факультетской терапии ФГБОУ ВО  
"Тюменский государственный  
медицинский университет"  
Минздрава России, г. Тюмень.

**Чеснокова Лариса Валентиновна**

**Ведущая организация:** Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский Клинический Научно-практический Центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.03 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: г.Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, с авторефератом на сайтах <http://www.pdma.ru> и <http://www.vak.ed.gov.ru>.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

**Малютинa Наталья Николаевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает значительное место в структуре заболеваемости желудочно–кишечного тракта. Распространенность НАЖБП составляет порядка 20-40% по данным литературных источников (Макаров И.О., Боровкова Е.И., Казаков Р.Д., 2012; Rasana T., Fuchs M., 2012). В последнее время в отечественной и зарубежной литературе активно обсуждаются вопросы роста НАЖБП (Старостин Б.Д., 2012; Ивашкин В.Т. и др., 2015; Подымова С.Д., 2016; Blachier M., et al. 2013; Rinella M.E., 2015). За последние 20 лет количество пациентов с НАЖБП увеличилось в 2 раза (Mishra A., Younossi Z.M., 2012; Welsh J.A., Karpen S., Vos M.V., 2013). В Российской Федерации частота выявления НАЖБП выросла с 27,0% в 2007 г. до 37,1% в 2014 г. и заняла первое место среди заболеваний печени (Трухан Д.И., 2012; Драпкина О.М., Ивашкин В.Т., 2014).

Несмотря на определенные достижения фармакотерапии данной патологии, одна из основных проблем – это неспецифичность клинических проявлений начальной стадии НАЖБП – стадии стеатоза печени, что может служить причиной несвоевременного лечения и прогрессирования заболевания (Волкова Н.И., Поркешейн М.И., 2017). В РФ наблюдается тенденция к увеличению доли неалкогольного стеатогепатита с 16,8% в 2007г. до 24,4% в 2015г. и цирроза печени с 2,9% до 4,9%, соответственно (Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др., 2015). Механизмы, лежащие в основе развития НАЖБП, представляются довольно сложными и изучены недостаточно. Важное место в развитии НАЖБП занимают ожирение, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, которые являются компонентами метаболического синдрома (Сас Е.И., Блинов Д.В., Зимовина У.В., 2015; Tsochatzis E.A., Paratheodoridis G.V., 2011). Дискутабельным остается вопрос о стеатозных изменениях в печени, которые могут быть важнейшим триггерным компонентом метаболического синдрома (И.Э.Корочина, 2008; Thoma C., Day C.P., Trennell M.I., 2011).

В последние годы в патогенезе НАЖБП большое значение придается нейрогормональным регуляторным факторам (Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская, 2009). Важным в связи с этим является выяснение и оценка роли гормональных регуляторных звеньев в развитии НАЖБП.

В литературе обсуждается вопрос о развитии желчно-каменной болезни (ЖКБ) при НАЖБП (Вахрушев Я.М., Хохлачева Н.А., Горбунов А.Ю., 2014). Так, при неалкогольном стеатозе и стеатогепатите желчные камни диагностированы у 18,2 и 31,1% больных, соответственно (Хужамурадов М.Н., Амиркулова М. и др., 2015).

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

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

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

#### **Степень разработанности темы исследования**

Проблема диагностики и терапии НАЖБП на стадии стеатоза исследовалась Старостиным Б.Д., 2012; Сас Е.И., 2015; Бакулиным И.Г., 2015; Подымовой С.Д., 2016; Mishra A., 2010; Younossi Z.M., 2012; Sanyal A.J. 2013; и др. Уделено мало внимания комплексной оценке функционального состояния печени и желчевыводящих путей при НАЖБП на стадии стеатоза (Ивашкин В.Т., 2015). Недостаточно изучены данные о гормональных регуляторных звеньях в патогенезе НАЖБП (Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская, 2009). Определенные сложности вызывают вопросы ранней диагностики НАЖБП на стадии стеатоза (Топильская Н.В., 2011; Martinez S.M., 2011; Korpay M., 2015). Не определялось влияние комбинированной терапии на функциональное состояние гепатобилиарной системы, литогенные свойства желчи, гормональные регуляторные звенья (Маевская М.В., 2011; Драпкина О.М., 2014).

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

#### **Задачи исследования**

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

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

### **Научная новизна работы**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### **Теоретическая и практическая значимость**

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

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

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

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

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

### **Методология и методы исследования**

В работе были использованы следующие методы исследования: клинические, лабораторные, инструментальные, статистические. Объект исследования – больные НАЖБП на стадии стеатоза. Предмет исследования – оценка эффективности комбинированной терапии НАЖБП на стадии стеатоза, включающая исследование функционального состояния гепатобилиарной системы, коллоидной устойчивости желчи, показателей гормональной регуляции.

### **Основные положения диссертации, выносимые на защиту**

1. В Удмуртской Республике отмечается рост общей и первичной заболеваемости болезнями печени, превышающий увеличение заболеваемости по Российской Федерации. По данным трендового моделирования на ближайшие 5 лет прогнозируется значительный рост как общей, так и первичной заболеваемости болезнями печени в УР. В РФ на фоне ожидаемого снижения общей заболеваемости печени первичная заболеваемость будет иметь небольшую тенденцию к повышению.
2. Для НАЖБП на стадии стеатоза характерно снижение поглотительной и экскреторной функции печени на фоне неспецифической клинической картины.
3. Нарушения функционирования гепатобилиарной системы при НАЖБП взаимосвязаны с гормональными и метаболическими факторами.
4. Предлагаемые модели вероятности, построенные методом регрессионного анализа, характеризуют формирование неалкогольного стеатоза печени и его прогрессирование.
5. Использование аторвастатина или метформина в сочетании с препаратами урсодезоксихолевой кислоты оказывает положительное влияние на клинико-функциональное состояние гепатобилиарной системы при НАЖБП на стадии стеатоза.

### **Внедрение результатов исследования**

Разработанные методы диагностики и лечения НАЖБП внедрены в практику лечебно-профилактических учреждений г. Ижевска (городская клиническая больница №8, городская клиническая больница №6, городская клиническая больница №1). Издано 2 информационно-методических письма на уровне МЗ Удмуртской Республики для врачей по материалам диссертации. Материалы диссертации включены в учебные программы кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

### **Связь работы с научными программами**

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета ГОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия Росздрава», протокол № 8 от 26.02.2008г.

Диссертационная работа выполнялась в рамках комплексной темы НИР, номер государственной регистрации темы АААА-А17-117110920033-8 от 09.11.2017г.

### **Соответствие паспорту научной специальности**

Область исследования – патогенез, клинические проявления, течение НАЖБП с использованием лабораторно-инструментальных методов исследования, оценка комбинированного терапевтического действия урсодезоксихолевой кислоты, аторвастатина и метформина, определение прогностических критериев вероятности развития НАЖБП на стадии жировой дистрофии и фиброза при НАЖБП (содержание пунктов 1, 2, 4, 5 из Паспорта специальности), что соответствуют специальности 14.01.04 – внутренние болезни.

### **Апробация работы и публикации**

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

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

Опубликовано 53 печатных работы по теме диссертации, из них в рецензируемых журналах ВАК Минобрнауки РФ 15 статей, 1 монография.

### **Личный вклад автора в исследование**

Автором при его непосредственном участии получены результаты работы на всех этапах выполнения диссертации: разработке идеи, глубоком изучении литературных источников, составлении дизайна исследования и комплекса клинических, лабораторных и инструментальных исследований, определении цели и задач работы. Автор участвовала непосредственно в наборе материала клинического (клиническое обследование больных НАЖБП, преаналитический этап, контроль забора биоматериала), проведении комплекса лечебных мероприятий 188 пациентам с НАЖБП, показавшим свою безопасность для



функционального состояния печени, предложила прогностические критерии для определения ранней стадии НАЖБП и прогрессирования в виде фиброза печени. Автором лично обработаны статистически и систематизированы все результаты, полученные в исследовании, представлены выводы и практические рекомендации, публикации и текст диссертационной работы.

### **Объем и структура диссертации**

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

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования, дизайн исследования**

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

При отборе пациентов нами учитывались критерии включения и не включения пациентов в исследование. Критерии включения пациентов в исследование: мужчины и женщины в возрасте 20 – 70 лет, наличие жирового гепатоза, наличие подписанного информированного согласия.

Критерии не включения пациентов в исследование: гиперчувствительность к исследуемым препаратам, беременность и лактация, психические расстройства, онкологические заболевания, наличие фиброза и цирроза печени любой этиологии, острый гепатит любой этиологии, алкогольная болезнь печени, вирусное поражение печени.

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

Группа наблюдения формировалась методом типологической выборки среди больных круглосуточного стационара в гастроэнтерологическом и терапевтических отделениях БУЗ УР «Городская клиническая больница № 8 им. Однопозова И.Б. МЗ УР» за период 2004 – 2014 г.г. Расчет объема выборки с уровнем статистической мощности исследования ( $p=0,80$ ) проведен с помощью статистических программных пакетов STATISTICA 6.1, позволяющим оценить выборочную совокупность, соответствующую нормальному распределению. Мы сравнивали полученные в ходе исследования результаты с показателями контрольной группы, сформированной из 50 практически здоровых лиц в возрасте от 20 до 50 лет, не имевших отклонений со стороны гепатобилиарной системы.

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

С помощью УЗИ желчного пузыря мы оценивали состояние полости желчного пузыря, дополнительные включения. В пузырной желчи в группе наблюдения у 62 (21,53%) пациентов определялся билиарный «сладж», из которых у 38 (13,19%) больных выявлена взвесь гиперэхогенных частиц, желчь со сгустками эхонеоднородная – у 16 (5,56%) и замазкообразная желчь – у 8 (2,78%) больных. Билиарного «сладжа» у 226 пациентов группы наблюдения не выявлено.

Ультразвуковая эластография проведена 316 пациентам с целью исключения фиброза в паренхиме печени. Средняя жесткость паренхимы печени при проведенной эластографии оказалась достоверно выше ( $p=0,04$ ) показателей эластичности печени в группе контроля, и соответствовала стадии фиброзных изменений F0 по шкале Metavir у 288 больных.

Группу наблюдения после проведения УЗИ и эластографии печени составили 288 пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза. Исходно им проведены исследования согласно задачам. В лечении выделено 3 группы пациентов: в первую группу вошли 57 пациентов, принимающих урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) и аторвастатин, во вторую – 65 пациентов, получающих УДХК и метформин. В третью группу вошли 66 больных, принимающих УДХК. Повторный осмотр осуществлялся через 30 дней, 6 и 12 месяцев. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

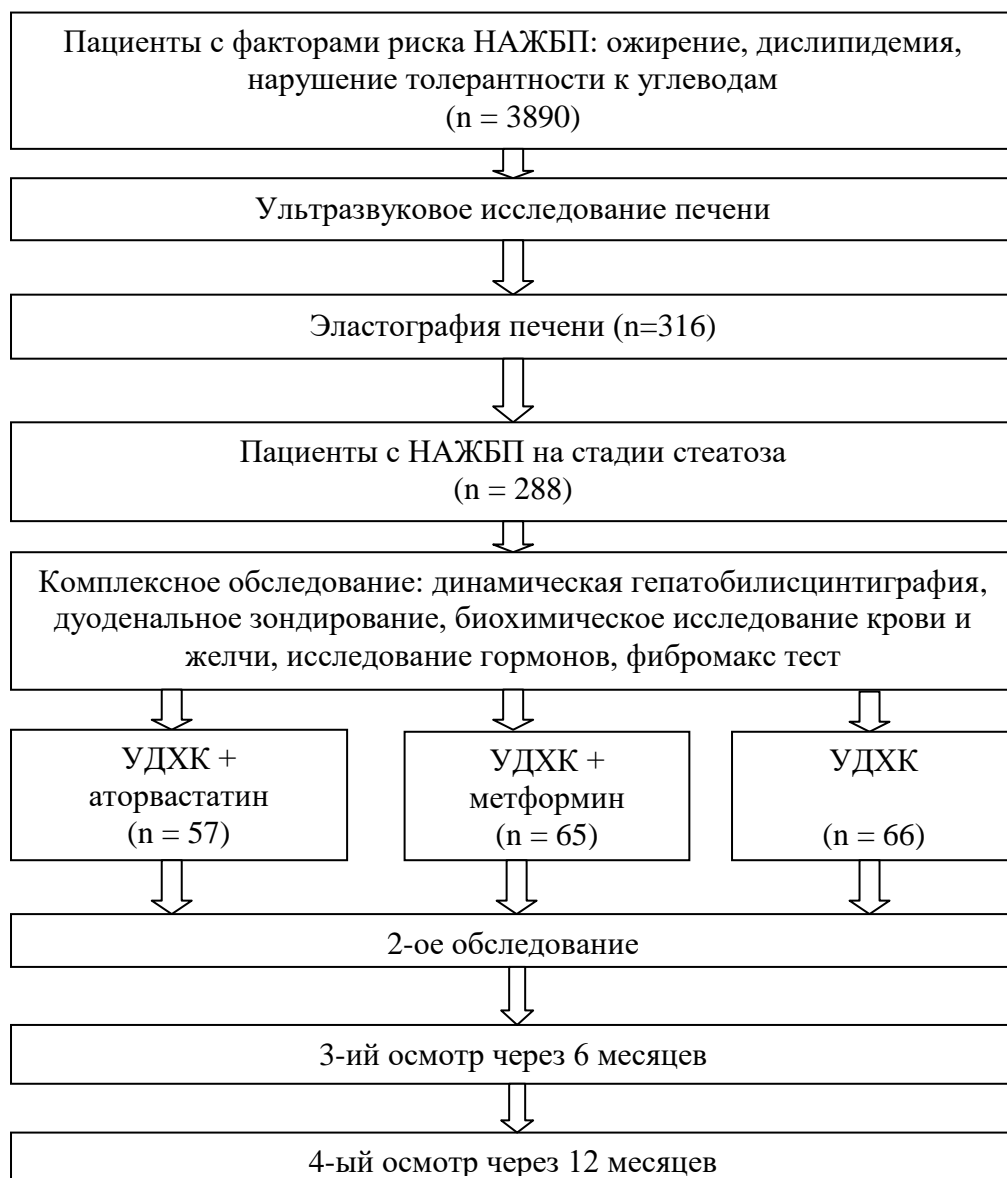


Рис. 1. Дизайн исследования.

Белковосинтетическую функцию печени определяли по уровню общего белка в сыворотке крови с помощью стандартных наборов реактивов на анализаторе FP-901(M) фирмы «Labsystems» (Finland). Используя анализатор Densitometer DS 2 «Cormay» (Польша) оценивали белковые фракции сыворотки крови. Протромбиновый индекс (ПТИ) и фибриноген определяли на анализаторе – коагулометре «Cormay KG-4» (Польша). Специфические белки:  $\alpha$ -2-макроглобулин изучался методом нефелометрии, гаптоглобин и A1-аполипопротеин определяли на анализаторе «Cobas-111».

Липидный обмен изучали по показателям в сыворотке крови холестерина (ХС), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ). Содержание ХС,

ТГ, ЛПВП оценивали на анализаторе FP-901(M) фирмы «Labsystems» (Finland) (Испания, Барселона). Рассчитывали по формуле показатели ЛПНП и ЛПОНП:  $ЛПОНП = ТГ / 2$ ,  $ЛПНП = ХС - (ЛПОНП + ЛПВП)$ .

Содержание гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) (маркер холестаза), билирубина (пигментный обмен), аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) (маркеры цитолиза), щелочной фосфатазы (ЩФ) оценивали на анализаторе «Huma Star 600» (Германия). Содержание глюкозы определяли на анализаторе «Huma Star 600» (Германия).

С помощью метода многофракционного (5-фазного) дуоденального зондирования (МФДЗ) оценивали желчь и показатели, характеризующие ее выделение. Для определения уровня холестерина (ХС) и суммарного количества желчных кислот (ЖК) использовали спектрофотометрический метод (В.П. Мирошниченко и соавт., 1978).

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

Определение гормонов в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА), который является высокочувствительным и специфичным. При исследовании использовали моноклональные антитела стандартных наборов реактивов зарубежных и отечественных фирм: "ТТГ – ИФА – БЕСТ", "Т4 свободный – ИФА – БЕСТ", "Тиротид ИФА-Трийодтироксин", «DRG Insulin ELISA», «DRG Cortisol ELISA», «DRG c-peptid ELISA», "СТГ-ИФА" ("Диатех-М"), наборы фирмы Peninsula Laboratories Inc. (США) для определения холецистокинина-панкреозимина (ХК-ПЗ), наборы фирмы Biohit Diagnostics (Финляндия) для определения гастрина.

Ультразвуковое исследование гепатобилиарной системы проводили с помощью аппарата «SONIX OP» (Канада). Динамическая гепатобилисцинтиграфия (ДГБСГ) проводилось на ОФЭКТ-КТ Siemens Symbia T16 («Siemens» Германия). Определение эластичности и степени фиброза печени проводилось с использованием методики соноэластографии на аппарате AIXPLORER (Франция). Степень фиброза определяли неинвазивной технологией – тесты FibroTest (FT) и FibroMax (FM) («BioPredictiv» Франция).

При проведении биопсии печени использовался биопсийный пистолет FAST GUN (SteryLab, Италия). У 20 пациентов проведена прицельная биопсия печени. Окрашивание срезов проводилось гематоксилином и эозином. Просматривали ультратонкие срезы в трансмиссионном микроскопе JEM-1200 EXII.

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

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

**Первая** группа больных (n=57) получали комбинированную терапию УДХК внутрь вечером в дозе 10 мг на кг массы тела и аторвастатином внутрь вечером в дозе 10 мг. **Вторая** группа пациентов (n=65) получали комбинированную терапию УДХК внутрь вечером в дозе 10 мг на кг массы тела и метформином внутрь ежедневно в дозе 500 мг. **Третья** группа пациентов (n=66) получали монотерапию УДХК внутрь вечером в дозе 10 мг на кг массы тела. Побочных эффектов в ходе лечения нами не выявлено. Пациентам разъяснены преимущества комбинированной терапии. Через год мы обследовали тех пациентов, которые принимали препараты регулярно в течение 12 месяцев. Контроль осуществлялся с помощью телефонного контакта и на амбулаторном приеме. Дали согласие на повторное обследование через год 30 человек. Кроме того, пациенты продолжали получать терапию по поводу сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. Со всеми пациентами проведена беседа о правильном питании. Индивидуально была рассчитана калорийность диеты с учетом «минус» 500 килокалорий от рассчитанного калоража для планомерного снижения массы тела. Рекомендовано частое дробное питание до 5-6 раз в день. Физическая нагрузка определялась в индивидуальном порядке, с учетом состояния сердечно-сосудистой системы в отделении лечебной физкультуры. На момент обследования препараты, влияющие на моторику желудочно-кишечного тракта, ингибиторы протонной помпы, ферментные препараты больные не получали. Пациенты на момент исследования не принимали гепатопротекторы.

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

Статистический анализ включал: статистический расчет «меры положения» и «меры рассеяния» признака. «Меру положения» рассчитывали как среднюю арифметическую величину признака (M), а «меру рассеяния» – ошибку средней (m). Нормальность распределения определяли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Методы

статистической обработки в случае нормального распределения использовались параметрические. При нормальном распределении оценку статистической значимости различий ( $p$ ) количественных величин между группами проводили с использованием  $t$  – критерия Стьюдента. Различия между группами считали значимыми статистически при вероятности справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различия между группами ( $p$ )  $< 0,05$ . Для анализа зависимостей использовался метод корреляционного анализа с вычислением коэффициентов линейной корреляции ( $r$ ) Пирсона (при нормальном распределении переменных) и ранговой корреляции Спирмена (при неравномерном распределении значений величин). Статистическая обработка проводилась с использованием программы «STATISTICA 6.1».

В работе использовались методы статистического прогнозирования. Построение модели проводилось в программе Microsoft Excel 2010 в полиномиальном тренде, что дало возможность сделать прогноз по заболеваемости болезнями печени и желчевыводящих путей. Методом логистического регрессионного анализа построены логистические модели для прогнозирования вероятности ( $p$ ) формирования НАЖБП и фиброза печени у больных НАЖБП на стадии жировой дистрофии.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

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

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

На основании показателей прошлых лет трендовое моделирование позволило спрогнозировать тенденцию показателей заболеваемости. При экстраполировании трендов показателей заболеваемости в будущее можно отметить, что ближайшие 5 лет нами прогнозируется значительный рост как общей ( $R^2=0,76$ ), так и первичной ( $R^2=0,56$ ) заболеваемости болезнями печени в УР. В РФ на фоне ожидаемого снижения общей заболеваемости печени первичная заболеваемость будет иметь небольшую тенденцию к повышению ( $R^2=0,78$ ) (рис.2,3).

Проведен ретроспективный анализ госпитализированной заболеваемости за 5 лет с 2011 по 2015 годы по данным медицинских карт стационарного больного в условиях гастроэнтерологического отделения.

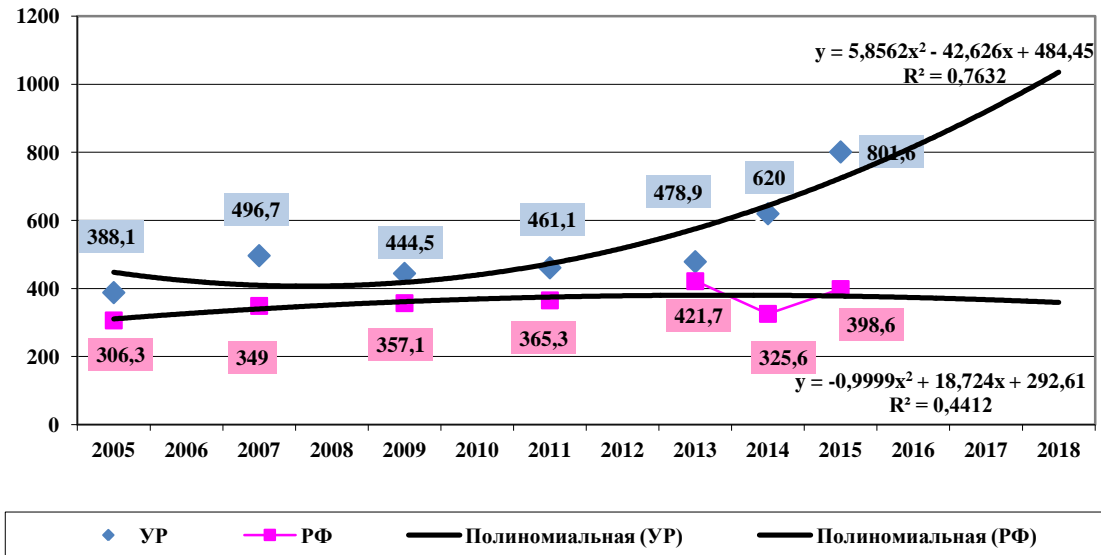


Рис. 2. Динамика общей заболеваемости болезнями печени и её прогнозирование на 2019 г., на 100 тыс. взрослого населения.

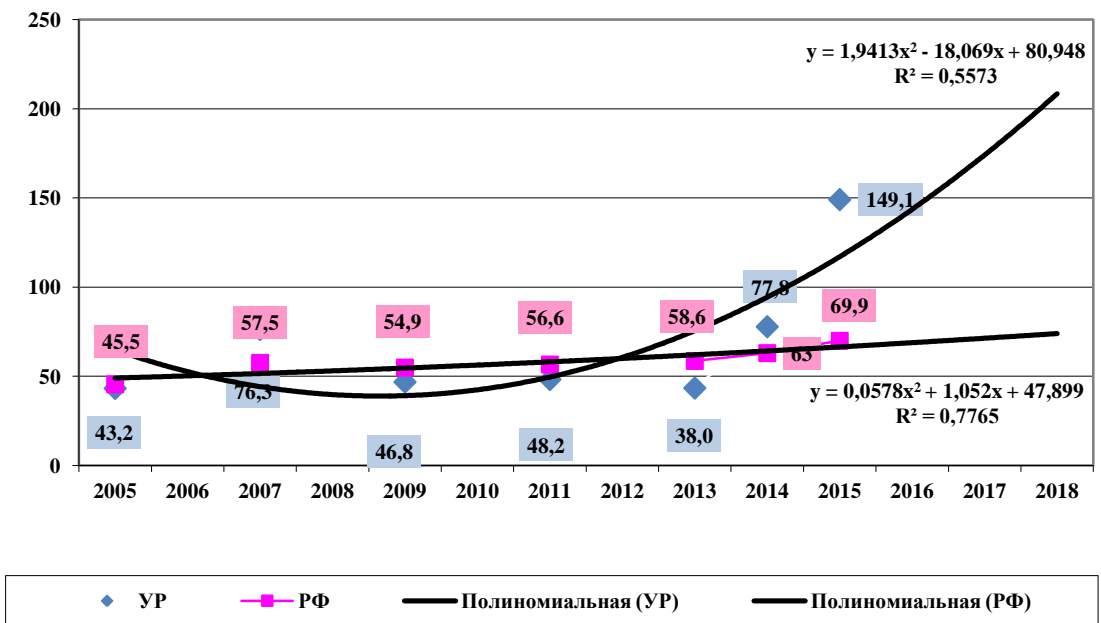


Рис. 3. Динамика первичной заболеваемости болезнями печени и её прогнозирование на 2019 г., на 100 тыс. взрослого населения.

За анализируемый период установлено, что среди госпитализированных пациентов в 16,63% случаев это были пациенты с патологией печени: хронические гепатиты (5,65%) и циррозы печени (10,98). В 30% случаев доказана алиментарно-токсическая природа заболевания, в 9,0% – вирусный гепатит «В» и в 10,5% – вирусный гепатит «С», в 16,5% определялась смешанная этиологии заболевания, а в 28% случаев причина поражение печени

была не определена. Однако, среди изученных 4253 историй болезни, диагноз НАЖБП отсутствует.

Жировой гепатоз по международной классификации болезней (МКБ)-10 соответствует рубрике K76 (жировая дегенерация печени, не классифицируемая в других рубриках). В исследовании DIREG II (2015г.) под руководством В.Т. Ивашкина показано, что на 50 145 просмотренных пациентов жировой гепатоз в 24,4% случаев трансформируется в стеатогепатит, а в 4,9% – в цирроз печени. Учитывая сегодня высокую распространенность НАЖБП и недостаточное понимание значения НАЖБП в прогрессировании болезней печени, требуется совершенствование диагностических, лечебных и профилактических мероприятий.

По результатам нашего исследования соотношение женщин и мужчин составило 1,3:1. Среди пациентов, страдающих НАЖБП на стадии стеатоза, преобладал возраст 51 – 60 лет. Пациенты в группе наблюдения имели повышенную массу тела (индекс массы тела по Кетле (ИМТ) до 30) в 26,5% случаев. Ожирение I степени (ИМТ от 30 до 34,9) наблюдалось у 37,5% больных. Ожирение II степени (ИМТ от 35 до 39,9) – у 29,7%. Ожирение III степени (ИМТ 40 и более) – у 6,3% пациентов. В целом в группе наблюдения 73,5% пациентов страдали ожирением.

Нами выявлено наличие 2-4 сопутствующих заболеваний пищеварительной системы у пациентов со стеатозом печени в стадии ремиссии. Ведущее место по сопутствующей патологии других органов и систем отводится заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Отмечены ишемическая болезнь сердца в 24,21% (73 человека) случаев, артериальная гипертензия в 43,16% (130 человек). Частота выявления нарушений углеводного обмена у больных НАЖБП на стадии стеатоза также высокая. Нарушение толерантности к углеводам выявлено у 22,57 % больных (65 человек).

Давность появления симптомов патологии печени у ряда пациентов определить сложно, так как жалоб со стороны гепатобилиарной системы они не предъявляли и изменения со стороны печени были выявлены случайно при обследовании. Выявленные при расспросе симптомы билиарной диспепсии определялись в зависимости от сопутствующей патологии органов пищеварения. При осмотре пациентов определялось повышенное развитие подкожно-жировой клетчатки. У пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза наблюдалась объективная картина сопутствующей патологии пищеварительной системы. В пилоро-дуоденальной области отмечалась болезненность при наличии сопутствующего хронического гастрита и дуоденита. При сопутствующем хроническом панкреатите выявлялась болезненность в проекции поджелудочной железы, в точке Мейо-Робсона и в



зоне Шоффера. Желчно–пузырные симптомы выявлялись при сопутствующем хроническом холецистите.

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

У пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза печени выявлены достоверные изменения показателей липидного обмена в сторону увеличения ХС ( $p=0,005$ ), ХС ЛПОНП ( $p=0,001$ ), ХС ЛПНП ( $p=0,001$ ), ТГ ( $p=0,001$ ), КА ( $p=0,02$ ) и уменьшения ЛПВП ( $p=0,001$ ) (табл.1). Полученные результаты свидетельствуют о наличии атерогенной дислипидемии у пациентов НАЖБП на стадии стеатоза.

Таблица 1.

Показатели липидного обмена у пациентов обследуемых групп

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

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

У обследованных нами пациентов с НАЖБП на стадии жирового гепатоза отмечалось значимое ( $p=0,001$ ) повышение уровня общего белка в сравнении с контролем. Значимых изменений белковых фракций, ПТИ, фибриногена нами не отмечено. Нами проанализированы показатели специфических белков в сыворотке крови, которые входят в тест FibroMax. По результатам наших исследований у больных НАЖБП на стадии жировой дистрофии имеется незначительная тенденция к повышению  $\alpha$ -2-макроглобулина, и снижению гаптоглобина, А1-аполипопротеина. Результаты, полученные при анализе специфических белков, свидетельствуют об отсутствии фиброза и сохранении белковосинтетической функции печени у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза.

С целью оценки функционального состояния печени при НАЖБП на стадии жирового гепатоза проводилось изучение показателей пигментного обмена, цитолиза и холестаза

(табл.2). Уровень билирубина был достоверно повышен относительно показателей группы контроля, но не выходил за рамки нормативных лабораторных показателей. Достоверное повышение уровня АСТ ( $p=0,001$ ), АЛТ ( $p=0,001$ ), ГГТП ( $p=0,01$ ) по отношению к группе контроля у больных жировым гепатозом не выходило за рамки нормальных значений. У обследуемых пациентов уровень щелочной фосфатазы по отношению к показателям контрольной группы был достоверно ( $p=0,01$ ) снижен, но также не выходил за пределы нормы. Показатели углеводного обмена: уровень глюкозы в сыворотке крови был достоверно повышен ( $p=0,02$ ) у наблюдаемых нами пациентов, так как в группе наблюдения у 65 больных (22,57%) среди сопутствующей патологии отмечалось нарушение толерантности к углеводам (табл.2).

Таблица 2.

## Данные биохимического исследования крови

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

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

Результаты проведенного биохимического исследования крови свидетельствуют о наличии дислипидемии и повышении уровня гликемии относительно контрольной группы у пациентов с неалкогольным стеатозом. Выявленные изменения необходимо учитывать при определении лечебной тактики у больных НАЖБП.

Биопсия печени проводилась для верификации диагноза 20 пациентам, у которых по результатам УЗИ выявлен стеатоз печени, по результатам эластографии доказано отсутствие фиброза, а также получено информированное согласие на проведение процедуры биопсии печени. При гистологическом исследовании во всех биоптатах печени выявлена жировая

дистрофия гепатоцитов. По результатам биопсии у 18 пациентов установлено диффузное ожирение, у 2 – очаговое.

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

Мы учитывали, что биопсия печени исследование инвазивное, имеющее ряд противопоказаний. Поэтому мы использовали неинвазивный тест FibroMax у больных НАЖБП для оценки стадии заболевания, выявления стеатоза, воспаления и фиброза в ткани печени. Важно, что исследование неинвазивное и может повторяться необходимое количество раз, что важно для контроля эффективности лечения и оценки отдаленных результатов. В наших наблюдениях по результатам теста FibroMax у 48 больных жировым гепатозом SteatoTest показывал первую степень ожирения печени у 27 (56,2%) больных, вторую степень ожирения печени у 9 (18,8%) пациентов, третью – у 12 (25%) больных. При проведении теста FibroMax из 48 пациентов у 3 (6,25%) выявлен стеатогепатит (N 0-1), у 7 (14,6%) больных – фиброз печени (F0-1). Высокая диагностическая ценность теста FibroMax делает возможным использование его для верификации стадии стеатоза при НАЖБП при невозможности проведения инвазивного метода исследования – биопсии печени. Специфичность анализа крови (FibroTest) для дифференциации состояний стеатоза и фиброза по отношению к биопсии печени составила по данным исследования (80%), чувствительность (100%).

С целью изучения функционального состояния желчного пузыря и желчевыводящих путей пациентам группы наблюдения проведена динамическая ультразвуковая холецистография (ДУХГ). Нормальный тонус желчного пузыря выявлен у 32 (11,1%) пациентов, гипотонус – у 246 (85,43%) больных. Гипертонус зарегистрирован у наименьшего числа 10 (3,47%) больных. При гипотонусе желчного пузыря отмечено достоверное замедление скорости опорожнения ( $p=0,04$ ) за счет уменьшения степени максимального сокращения ( $p=0,2$ ) и увеличения длительности его сокращения ( $p=0,04$ ). При гипертонусе желчного пузыря достоверно увеличилась скорость опорожнения ( $p=0,04$ ) за счет увеличения степени максимального сокращения желчного пузыря ( $p=0,04$ ) и уменьшения длительности сокращения ( $p=0,04$ ) желчного пузыря.

Нами проведен анализ показателей моторной функции желчного пузыря в зависимости от степени ожирения. Гипотонус желчного пузыря преобладал у больных с ожирением II и III степени, тогда как нормотонус и гипертонус у пациентов с избыточной массой тела. При проведении корреляционного анализа выявлена прямая связь между

показателями исходного объема желчного пузыря и длительностью его сокращения со значениями ИМТ и возрастом у больных со стеатозом печени ( $p=0,04$ ). Проведенный анализ свидетельствует о снижении моторной функции желчного пузыря при увеличении степени ожирения и возраста пациентов НАЖБП на стадии стеатоза.

Пациентам группы наблюдения проведено многофракционное дуоденальное зондирование. В группе наблюдения отмечено достоверное повышение уровня холестерина в порциях «В» и «С» желчи (на 79,9% ( $p=0,001$ ) и 76,89% ( $p=0,001$ ) соответственно), снижение количества желчных кислот в порциях «В» и «С» желчи (на 46,74% ( $p=0,001$ ) и на 30,56% ( $p=0,1$ ) соответственно). Уменьшение содержания желчных кислот, которые стабилизируют коллоидную устойчивость желчи, приводит к выпадению холестерина в осадок. Резкое снижение холатохолестеринового коэффициента (на 90,55% ( $p=0,001$ ) и 86,03% ( $p=0,01$ ) соответственно) подтверждает высокие литогенные свойства желчи. Мы провели анализ, нарушения какой из фаз дуоденальной секреции оказывают большее влияние на литогенность желчи. Более высокий уровень холестерина отмечен при гипотонусе желчного пузыря и гипотонусе сфинктера Одди, в сравнении с гипертонусом желчного пузыря и гипертонусом сфинктера Одди. Снижение коллоидной устойчивости желчи при застое во внутрипеченочных желчных протоках значительнее, чем при гипертонусе желчного пузыря и гипертонусе сфинктера Одди.

Выявленные функциональные изменения билиарной системы у больных стеатозом печени по данным ДУХГ мы сравнили с показателями МФДЗ. Полученные результаты при проведении ДУХГ, отражающие состояние моторики желчного пузыря, согласуются с результатами МФДЗ.

Нами оценены спектры ЖК у больных НАЖБП в желчи и крови. При исследовании у пациентов группы наблюдения отмечено снижение содержания свободных (холевой и хенодезоксихолевой), повышение конъюгированных (урсодезоксихолевой, гликодезоксихолевой, гликохолевой, тауродезоксихолевой, таурохолевой) и деконъюгированных (дезоксихолевой) желчных кислот в желчи. При исследовании содержания желчных кислот в сыворотке крови у пациентов в группе наблюдения в целом отмечено их снижение ( $1,38\pm 0,62$  мг/мл) в сравнении с контролем ( $2,23\pm 0,76$  мг/мл). Определялось снижение спектров хенодезоксихолевой, дезоксихолевой и гликодезоксихолевой кислот и повышение УДХК, гликохолевой, таурохолевой и тауродезоксихолевой желчных кислот. Высокая чувствительность метода масс-спектрометрии позволяет предполагать, что на докаменной стадии холелитиаза у больных НАЖБП на стадии стеатоза определяются изменения спектра желчных кислот в желчи и

сыворотке крови, хотя использование метода как скринингового исследования будет ограничено.

К сожалению, метод дуоденального зондирования мало востребован на сегодняшний день. Диагностические возможности МФДЗ по выявлению желчнокаменной болезни на первой докаменной стадии (кристаллы холестерина при микроскопии желчи, биохимический анализ желчи: увеличение содержания холестерина, уменьшение количества желчных кислот и в итоге, уменьшение холато-холестеринового коэффициента) значительные, и не всегда проявляются наличием билиарного сладжа по данным УЗИ желчного пузыря. У пациентов группы наблюдения в 21,53% случаев выявлялся по УЗИ билиарный сладж. Тогда как биохимический анализ желчи показал у всех пациентов НАЖБП на стадии стеатоза изменение коллоидной устойчивости желчи, склонность её к камнеобразованию.

По результатам динамической гепатобилисцинтиграфии у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза была снижена ( $p=0,001$ ) поглотительная способность гепатоцитов на 43,2%. Затянут на 43,7% пассаж из паренхимы печени в протоки ( $p=0,001$ ). Концентрационно-депонирующая функция желчного пузыря достоверно увеличена по времени на 21,1% ( $p=0,001$ ). Замедлена моторно-эвакуаторная функция желчного пузыря ( $T_{1/2}$  желчного пузыря и ЛВЖЗ удлинено на 18% ( $p=0,3$ ) и 65% ( $p=0,001$ ) соответственно).

Корреляционный анализ выявил многочисленные достоверные связи показателей ДГБСГ с показателями ДУХГ и метаболическими показателями. В частности, показатель моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря:  $T_{1/2}$  желчного пузыря и ЛВЖЗ по данным ДГБСГ коррелировали с длительностью ( $r=0,43$ ;  $p=0,01$  и  $r=0,56$ ;  $p=0,01$  соответственно) и скоростью ( $r=-0,51$ ;  $p=0,01$  и  $r=-0,32$ ;  $p=0,04$  соответственно) опорожнения желчного пузыря. Полученные результаты свидетельствуют о возможности использования ДУХГ в качестве скринингового исследования для выявления моторных нарушений билиарного тракта.

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

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

У пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза по данным ДУХГ, МФДЗ и ДГБСГ выявлены нарушения функциональной активности желчного пузыря, с преобладанием

гипомоторики. Важно, что показатели моторной активности желчного пузыря по результатам ДУХГ согласуются с результатами МФДЗ и ДГБСГ.

Известно, что регуляция работы органов пищеварительной системы осуществляется при участии гастроинтестинальных гормонов и гормонов желез внутренней секреции. Поэтому изучение гормонального гомеостаза при НАЖБП на стадии стеатоза является важным разделом нашей работы. В группе наблюдения базальный уровень кортизола, имеющего катаболические свойства, был достоверно повышен ( $p=0,001$ ) в сравнении с контрольной группой (табл.3).

Таблица 3.

Базальный уровень гормонов крови у больных НАЖБП на стадии стеатоза

Название гормона	Контрольная группа (n=50)	Группа наблюдения (n=288)	p
Инсулин (мкЕД/мл)	11,85±1,25	19,26±0,99	0,001
СТГ (нг/мл)	1,29±0,1	2,34±0,48	0,1
ТТГ (мкЕД/мл)	0,92±0,03	1,69±0,38	0,1
T <sub>3</sub> (нмоль/л)	1,82±0,14	2,22±0,27	0,2
T <sub>4</sub> (нмоль/л)	154,8±3,2	130,25±11,45	0,04
Кортизол (нмоль/л)	364,76±22,3	569,1±12,41	0,001
С-пептид (нг/мл)	0,3±0,09	5,31±0,33	0,001
Гастрин (пмоль/л)	13,5±1,13	4,3±2,15	0,001
НОМА-IR	2,26±0,82	5,48±0,75	0,01
ХК-ПЗ	6,53±1,38	2,64±0,6	0,02

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

Базальный уровень инсулина, по результатам наших исследований, у лиц с НАЖБП на стадии стеатоза был достоверно повышен ( $p=0,001$ ) (табл.3). Для оценки «истинной» секреции инсулина поджелудочной железой определяли содержание С-пептида в сыворотке крови. Нами выявлено (табл.3) достоверное повышение уровня С-пептида у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза. С целью определения степени компенсаторности повышенного уровня инсулина у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза определялся показатель НОМА-IR. В нашем исследовании у больных НАЖБП на стадии жирового

гепатоза показатель инсулинорезистентности НОМА-IR был достоверно повышен ( $p=0,01$ ) в сравнении с контролем.

Как показали результаты наших исследований (табл.3), у больных жировым гепатозом наблюдалась тенденция к повышению базального уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и трийодтиронина ( $T_3$ ). Содержание тироксина ( $T_4$ ) было достоверно снижено ( $p=0,04$ ). Необходимо учитывать, что все показатели гормонов находились в пределах нормативных значений. По-видимому, повышение конверсии  $T_4$  в  $T_3$  обусловлено повышенным уровнем секреции ТТГ.

Базальный уровень соматотропного гормона (СТГ) у больных жировым гепатозом имел тенденцию к повышению относительно показателей контрольной группы (табл.3).

Важно оценить уровень гастрина у больных НАЖБП с сопутствующим холелитиазом, так как этот гастроинтестинальный гормон выводится почками, но влияя на печеночный кровоток, возможно, изменяет метаболические процессы в печени. По-видимому, опосредованно, через секретин, гастрин влияет на процессы желчеобразования и желчевыделения. В группе наблюдения базальный уровень гастрина был достоверно снижен ( $p=0,001$ ) в сравнении с контрольной группой (табл. 3).

В наших исследованиях уровень ХК-ПЗ был достоверно снижен ( $p=0,02$ ) по отношению к показателям контрольной группы (табл. 3). Гормон, который единственный в своем роде влияет на процессы желчеотделения и снижение его у больных стеатозом может способствовать камнеобразованию. Изучение уровня ХК-ПЗ у больных НАЖБП, ЖКБ на предкаменной стадии и динамика его в процессе различной терапии сегодня является мало изученным гастроэнтерологическим направлением.

Для глубокого изучения процессов развития НАЖБП, возможных механизмов развития желчнокаменной болезни при НАЖБП, мы провели корреляционный анализ между показателями уровня гормонов сыворотки крови и биохимическими показателями желчи. Проведенный нами корреляционный анализ выявил положительную связь гиперкортизолемии у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза и уровня общего холестерина ( $r=0,45$ ;  $p=0,04$ ) и ЛПНП ( $r=0,31$ ;  $p=0,04$ ), отрицательную связь с показателями ЛПВП ( $r=-0,37$ ;  $p=0,04$ ).

Проведенные нами корреляционные исследования выявили среднюю отрицательную связь между концентрацией кортизола сыворотки крови и содержанием холестерина желчи в порции «В» ( $r=-0,34$ ;  $p=0,04$ ) и в порции «С» ( $r=-0,47$ ;  $p=0,01$ ).

Влияние анаболического гормона инсулина на различные функции печени определяется усилением синтеза белков, жиров и углеводов. В наших исследованиях влияние инсулина на углеводный обмен определялось наличием отрицательной средней

связи между уровнем инсулина и глюкозы в сыворотке крови ( $r=-0,33$ ;  $p=0,04$ ), между уровнем С-пептида и глюкозой ( $r=-0,35$ ;  $p=0,02$ ).

Повышение базального уровня инсулина не сопровождается повышением уровня общего белка в сыворотке крови, что возможно связано с поражением печени по типу жировой дистрофии. У больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза определялась положительная корреляция между уровнем инсулина и ИМТ ( $r=0,31$ ;  $p=0,04$ ), уровнем инсулина и содержанием триглицеридов ( $r=0,34$ ;  $p=0,04$ ) и ЛПНП ( $r=0,67$ ;  $p=0,01$ ) в сыворотке крови. Подтверждает участие инсулина в формировании атерогенной дислипидемии выявленная взаимосвязь между С-пептидом и атерогенной фракцией липидов ЛПНП ( $r=0,53$ ;  $p=0,01$ ) и ТГ ( $r=0,52$ ;  $p=0,01$ ).

По нашим данным, между уровнем инсулина и холестерином желчи порции «С» определяется отрицательная взаимосвязь ( $r=-0,35$ ;  $p=0,01$ ), что свидетельствует о возможной взаимосвязи гиперинсулинемии и литогенных свойств желчи.

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

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

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

Для оценки взаимосвязи гормональных факторов и показателями функционирования гепатобилиарной системы проведен корреляционный анализ между содержанием гормонов и показателями ДГБСГ. Проведенный анализ выявил многочисленные достоверные связи. В частности, кортизол ( $r=0,30$ ;  $p=0,04$ ) и инсулин ( $r=0,34$ ;  $p=0,04$ ) демонстрировали прямые взаимосвязи с поглотительной способностью печени. Выявлена обратная связь кортизола



( $r=-0,31$ ;  $p=0,04$ ), инсулина ( $r=-0,33$ ;  $p=0,01$ ) и прямая ТТГ ( $r=0,44$ ;  $p=0,04$ ),  $T_4$  ( $r=0,30$ ;  $p=0,04$ ) с экскреторной функцией гепатоцитов.

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

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

В лечении НАЖБП должны присутствовать препараты, уменьшающие вязкость желчи – урсодезоксихолевая кислота. Препараты, снижающие уровень инсулинорезистентности – метформин. Необходимо применение препаратов, снижающих уровень холестерина – статинов, имея в группе наблюдения около 43% больных с патологией сердечно-сосудистой системы.

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

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

В ходе лечения большая часть пациентов отметили нормализацию аппетита, уменьшение тошноты, метеоризма, запоров. В среднем пациенты отмечали улучшение на 7-10 день лечения.

В ходе проводимой терапии у больных НАЖБП отмечались положительные изменения при объективном обследовании: пальпаторной болезненности и желчно-пузырных симптомов. Положительную динамику по желчно-пузырным симптомам мы связываем с холеретическим и литолитическим действием УДХК. Во второй группе в большей степени отмечено уменьшение пальпаторной болезненности в эпигастральной области, что мы объясняем влиянием метформина, ускоряющего моторику желудка и тонкого кишечника. Изменение данных объективного исследования мы наблюдали в

среднем на 10-14 день от начала лечения. В целом в ходе терапии побочные реакции не отмечались. Лечение рекомендованными медикаментозными комбинациями пациенты хорошо переносили.

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

При изучении функционального состояния печени нас интересовало состояние липидного обмена по окончании курса терапии в наблюдаемых группах больных (табл.4).

У пациентов первой группы нами отмечена выраженная положительная динамика показателей липидного обмена. Наблюдалось достоверное снижение уровня холестерина в сыворотке крови на 21,0% ( $p=0,02$ ), ЛПОНП – на 25,8% ( $p=0,02$ ), ЛПНП – на 43,6% ( $p=0,02$ ), триглицеридов – на 24,0% ( $p=0,04$ ), достоверное повышение ЛПВП на 25,3% ( $p=0,02$ ). На фоне этих изменений достоверное снижение коэффициента атерогенности на 27,5% ( $p=0,01$ ) (табл.4).

Таблица 4.

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

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

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

Во второй группе пациентов (табл.4) наблюдалось достоверное снижение уровня холестерина в сыворотке крови на 19,6% ( $p=0,04$ ), триглицеридов – на 45,4% ( $p=0,001$ ),

тенденция к повышению ЛПВП на 7,4% и снижению ЛПОНП – на 21%, ЛПНП – на 5,7%, коэффициента атерогенности – на 21,4%.

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

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

В ходе лечения проведена оценка печеночных проб, уровня гликемии натощак. Во всех группах больных наблюдалась тенденция к снижению уровня билирубина, трансаминаз, ЩФ. Показатели ГГТП достоверно снизились во второй (на 34%) группе больных ( $p=0,02$ ).

Уровень гликемии достоверно снизился на 17,3% ( $p=0,02$ ) только во второй группе больных, получавших комбинацию УДХК и метформина. В первой и третьей группах наблюдалась тенденция к снижению уровня глюкозы сыворотки крови.

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

Важным результатом лечения является снижение литогенных свойств желчи у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза. Поэтому в процессе лечения нами оценивался биохимический состав желчи. Показатели после лечения приближаются к показателям контрольной группы и теряется достоверная разница. На фоне комбинированной терапии прослеживалась положительная динамика биохимических свойств желчи порций «В» и «С». В первой группе отмечено достоверное выраженное снижение уровня холестерина в порциях «В» и «С» желчи (на 60,5% ( $p=0,001$ ) и 34,97% ( $p=0,001$ ) соответственно), достоверное повышение количества желчных кислот в порциях «В» и «С» желчи (на 24% ( $p=0,001$ ) и на 20,1% ( $p=0,02$ ) соответственно), повышение уровня ХХК (на 77,6% ( $p=0,001$ ) и 82,5% ( $p=0,001$ ) соответственно) (табл.5). Во второй группе наблюдалось достоверное повышение содержания желчных кислот в порциях «В» и «С» (на 28,6% ( $p=0,001$ ) и 22,1% ( $p=0,02$ ) соответственно) и достоверное повышение ХХК (на 64,8% ( $p=0,001$ ) и 59,4% ( $p=0,001$ ) соответственно). В третьей группе наблюдалось достоверное снижение содержания холестерина в порциях «В» и «С» (на 7,63% ( $p=0,001$ ) и 11,7%

( $p=0,04$ ) соответственно) и достоверное повышение ХХК (на 61,5% ( $p=0,001$ ) и 69,7% ( $p=0,001$ ) соответственно) (табл.5).

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

Таблица 5.

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

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

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

При проведении курсовой терапии у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза с сопутствующим холелитиазом важным фактором, на наш взгляд, является улучшение процессов, связанных с образованием и выделением желчи клетками печени и нормализация моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря. По нашему мнению, весомым патогенетическим фактором действия УДХК и аторвастатина, УДХК и метформина, а также монотерапии УДХК явилось достоверное повышение поглотительной способности гепатоцитов (в первой группе на 29,8% ( $p=0,02$ ), во второй – на 37,1% ( $p=0,001$ ), в третьей –

на 33,2% ( $p=0,01$ ) и ускорение пассажа из паренхимы печени в протоки (в первой группе на 13,7% ( $p=0,001$ ), во второй – на 20,3% ( $p=0,001$ ), в третьей – на 12,5% ( $p=0,01$ )) (табл.6). Показатели ДГБСГ после лечения приближаются к показателям контрольной группы и теряется достоверная разница.

Наблюдалась тенденция к снижению максимального времени накопления РФП в желчном пузыре ( $T_{\max}$  желчного пузыря), свидетельствующая об улучшении депонирующей функции желчного пузыря (в первой группе на 5,2%, во второй – на 0,4%, в третьей – на 11,2%). Тенденция к снижению времени поступления РФП из желчного пузыря в кишечник после введения желчегонного завтрака (ЛВЖЗ) (в первой группе на 19,6%, во второй – на 16,5%, в третьей – на 27,3%), может говорить об улучшении моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря (табл.6).

На фоне проведенной терапии по данным УЗИ печени сохранялись признаки жировой дистрофии. Что касается билиарного «сладжа» в желчном пузыре, то его исчезновение мы наблюдали только у 8 (12,9%) из 62 (21,53%) человек.

Таблица 6.

Динамика показателей динамической гепатобилисцинтиграфии у больных НАЖБП в ходе терапии

Показатели	Первая группа (n=57)		Вторая группа (n=65)		Третья группа (n=66)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
$T_{\max}$ печени (мин)	21,8±0,72 $p_1=0,001$	15,3±2,5 $p_2=0,02$	19,4±0,38 $p_1=0,001$	12,2±1,86 $p_2=0,001$	21,4±0,55 $p_1=0,001$	14,3±2,2 $p_2=0,01$
$T_{1/2}$ печени (мин)	44,4±0,75 $p_1=0,001$	38,3±1,2 $p_2=0,001$	38,4±0,62 $p_1=0,001$	30,6±1,35 $p_2=0,001$	35,2±0,73 $p_1=0,001$	30,8±1,1 $p_2=0,01$
$T_{\max}$ желчного пузыря (мин)	42,7±1,25 $p_1=0,1$	40,5±2,15 $p_2=0,3$	46,1±0,48 $p_1=0,001$	45,9±1,64 $p_2=0,3$	47,4±0,92 $p_1=0,001$	42,1±2,4 $p_2=0,04$
$T_{1/2}$ желчного пузыря (мин)	45,5±1,3 $p_1=0,04$	42,3±2,4 $p_2=0,3$	58,6±2,1 $p_1=0,3$	49,3±3,17 $p_2=0,02$	51,3±1,1 $p_1=0,01$	50,7±2,3 $p_2=0,3$
ЛВЖЗ (мин)	10,2±1,24 $p_1=0,001$	8,2±0,98 $p_2=0,3$	12,7±2,3 $p_1=0,01$	10,6±1,54 $p_2=0,3$	14,3±1,7 $p_1=0,001$	10,4±2,2 $p_2=0,3$

Примечание: n – число наблюдений;  $p_1$  – достоверность по отношению к уровню контрольной группы;  $p_2$  – достоверность по отношению к уровню до лечения.

Достоверно снизился уровень кортизола в первой ( $p=0,01$ ), второй ( $p=0,001$ ) и третьей ( $p=0,04$ ) группах больных к окончанию курса лечения (табл.7). Выявлено достоверное снижение уровня инсулина у больных второй на 33,8% ( $p=0,01$ ) группы. Мы связываем достоверное снижение уровня инсулина во второй группе, у больных, получающих комбинацию препаратов УДХК и метформина, с достоверным снижением уровня гликемии в процессе терапии. Подтверждением наших результатов явилось снижение состояния инсулинорезистентности, оцениваемое по достоверному снижению ( $p=0,01$ ) уровня индекса НОМА-IR во второй группе больных (табл.7). Достоверное снижение показателей уровня инсулина ( $p=0,04$ ) и НОМА-IR ( $p=0,01$ ) в первой группе больных, получающих комбинацию УДХК и аторвастатина, мы связываем с положительной динамикой уровня липидов в процессе лечения (табл.7).

Таблица 7.

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

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

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

В ходе лечения нами отмечена следующая динамика тиреоидных гормонов: тенденция к снижению уровня Т<sub>4</sub>, ТТГ и повышению уровня Т<sub>3</sub>. Возможно это связано с улучшением конверсии Т<sub>4</sub> в Т<sub>3</sub> и снижение на этом фоне уровня ТТГ (табл.7). Резюмируя данные, полученные нами в ходе лечения, и результаты исследования базального уровня гормонов,

мы предполагаем, что риск желчного камнеобразования снижается при увеличении показателей гормонов гипофизарно-тиреоидной системы.

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

Таким образом, применение у больных НАЖБП на стадии жирового гепатоза выше приведенных медикаментозных комбинаций вызывает понижение уровня гормонов катаболической направленности (кортизол), нормализует секрецию гормонов с анаболическим эффектом (инсулин, Т<sub>3</sub>). Комбинированная терапия УДХК с аторвастатином, метформином не влияет на тиреоидный статус, поэтому возможно назначение ее больным с тиреоидной патологией. Препараты оказывают положительное влияние на состояние инсулинорезистентности, являющейся важным патогенетическим звеном в формировании НАЖБП.

Показатели отдаленных наблюдений также как и результаты ближайших, говорят об эффективности лечения. Результаты отдаленных наблюдений мы оценивали у пациентов первой группы (14 человек) и второй группы (16 человек), которые соблюдали индивидуальные рекомендации по приему препаратов, диете и физической нагрузке в течение года. Результаты у пациентов оценивались вместе, потому что показатели первой и второй групп не различались.

Обратное развитие признаков жировой дистрофии печени через год по данным УЗИ печени выявлено у 2 пациентов, которые значительно снизили массу тела. По данным УЗИ желчного пузыря камнеобразования в желчном пузыре не выявлено.

Положительная динамика со стороны биохимического состава желчи, отмеченная в ближайшие сроки после лечения, сохранялась в течение года.

Показатели эластичности паренхимы печени в динамике при проведенной эластографии через год наблюдения у пациентов третьей группы на 12% превысили исходные показатели. При этом показатели эластографии соответствовали стадии фиброзных изменений F0 по шкале Metavir. Тест FibroMax показал у 11 больных группы наблюдения степень ожирения печени от S1 до S3, степень фиброза F0.

Таким образом, комбинированная терапия оказывает положительное влияние на динамику болевого и диспепсического симптомов, показателей липидного и углеводного обмена, состояние инсулинорезистентности. По данным УЗИ и ДГБСГ в ходе проводимого лечения отмечено улучшение функционального состояния печени и желчевыводящих путей. Биохимический анализ желчи показал снижение её литогенных свойств после терапии. Применяемые препараты снижают уровень гиперкортизолемии, гиперинсулинемии, не

оказывая влияния на тиреоидный статус. У пациентов, получающих терапию в течение года, признаков прогрессирования стеатоза по данным эластографии печени не отмечено.

Рост числа больных одновременно с неспецифичностью клинической картины НАЖБП на стадии стеатоза послужил поводом для разработки прогностических критериев развития НАЖБП с целью оптимизации диагностического поиска. С целью определения вероятности формирования НАЖБП и фиброза у больных НАЖБП проводилась разработка прогностических критериев развития НАЖБП на основании сопутствующих компонентов синдрома инсулинорезистентности: ожирение, нарушение липидного и углеводного обменов.

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

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

Модель логистической регрессии получена с помощью пакета SPSS 15.0.0 для определения вероятности формирования неалкогольного стеатоза печени:

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

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

где ИМТ – индекс массы тела;

КА – коэффициент атерогенности (ед);

p – вероятность заболевания неалкогольной жировой дистрофией печени;

e – константа,  $e = 2,718$ .

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

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



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

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

На наш взгляд, экономически более выгодно проведение дополнительных диагностических исследований лишь тем пациентам, у которых определена высокая вероятность развития НАЖБП (точка разделения вероятности  $\geq 0,36$ ).

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

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

Модель логистической регрессии получена с помощью пакета SPSS 15.0.0 для прогнозирования вероятности (р) формирования фиброза печени при НАЖБП:

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

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

где Trig – уровень триглицеридов (г/л);

Insul – уровень инсулина (мкЕД/мл);

p – вероятность развития фиброза;

e – константа,  $e = 2,718$ .

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

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

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

В результате тестирования модели была получена точка разделения вероятности, равная 0,65 ( $\geq 0,65$  – есть вероятность формирования фиброза, менее 0,65 – вероятность формирования фиброза низкая). На достаточно большой выборке показана оптимальная специфичность (93,8%), чувствительность (85,7%) и процент правильной классификации (93,3%) метода. Можно считать модель, построенную нами, достаточно точно определяющей вероятность развития фиброза печени при НАЖБП на стадии жировой дистрофии по вышеописанным факторам риска.

При наличии у пациента факторов риска НАЖБП: ожирения, дислипидемии, нарушений углеводного обмена рекомендуется врачам амбулаторно-поликлинического звена, врачам общей практики, врачам стационара использовать разработанные логистические модели для расчета вероятности формирования НАЖБП. При выявлении вероятности формирования НАЖБП необходимо провести скрининговое исследование – УЗИ печени. При наличии у больных НАЖБП на стадии стеатоза рекомендуется использовать логистическую модель определения вероятности формирования фиброза для определения целесообразности проведения биопсии печени с последующим гистологическим исследованием биоптатов. При невозможности проведения биопсии рекомендуется использовать эластографию печени и тест FibroMax для уточнения стадии НАЖБП. Медико-социальный эффект внедрения разработанных прогностических критериев, характеризующихся высоким уровнем точности, выражается в совершенствовании профилактического направления медицины.

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

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

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

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

## ВЫВОДЫ

1. Общая и первичная заболеваемость болезнями печени в Удмуртской республике (по форме 30) превышает федеральные показатели на 50,3% и 53,1% соответственно с тенденцией к росту с 2005 г. В ближайшие 5 лет по данным трендового моделирования ожидается увеличение общей и первичной заболеваемости болезнями печени.
2. Течение неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатоза носит субклинический характер, а клиническая картина неалкогольной жировой болезни печени обусловлена сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и компонентами синдрома инсулинорезистентности с соответствующими метаболическими изменениями: у больных констатированы ожирение в 100% случаев, заболевания сердечно-сосудистой системы – в 43,2%, нарушение толерантности к углеводам – в 22 %, дислипидемия – в 20%.
3. У пациентов неалкогольной жировой болезнью печени по результатам инструментальных исследований – гепатобилисцинтиграфии снижается поглотительная способность гепатоцитов с нарушением пассажа из паренхимы печени в протоки при увеличении концентрационно-депонирующей функции желчного пузыря и замедлении его моторно-эвакуаторной функции.
4. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на стадии стеатоза установлены значимые ассоциации поглотительной и экскреторной функции печени по данным динамической гепатобилисцинтиграфии и значениями метаболических (уровня холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, коэффициента атерогенности, общего белка, индекса массы тела, возраста пациентов) и гормональных (кортизола, инсулина, тиреотропного гормона и тироксина) показателей. Определена взаимосвязь моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря по данным динамической гепатобилисцинтиграфии и метаболических (уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности, коэффициента атерогенности, возраста) и гормональных (кортизола, инсулина, тиреотропного гормона, гастрин) показателей.

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

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

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

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

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

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

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

5. Результаты динамической ультразвуковой холецистографии, многофракционного дуоденального зондирования и динамической гепатобилисцинтиграфии позволяют оценить

моторно-эвакуаторную функцию желчного пузыря при неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатоза.

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

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

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Важным направлением является дальнейшее совершенствование способов ранней диагностики и терапевтической коррекции неалкогольной жировой болезни печени на стадии стеатоза. Перспективно изучение комплексного действия комбинированной терапии на функциональное состояние гепатобилиарной системы, что позволит повысить эффективность лечения в отдаленном периоде.

### **Список опубликованных работ по теме диссертации**

*Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ*

1. Вахрушев, Я.М. Применение эссенциале и холагогума в профилактике холелитиаза при жировом гепатозе с сопутствующим холециститом / Я.М. Вахрушев, Е.В. Сучкова // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77. – № 2. – С. 18 – 21.
2. Вахрушев, Я.М. Жировой гепатоз / Я.М. Вахрушев, Е.В. Сучкова // Терапевтический архив. – 2006. – Т. 78. – № 11. – С. 83 – 86.
3. Сучкова, Е.В. Функциональное состояние гепатобилиарной системы при жировом гепатозе у больных с сахарным диабетом / Е.В. Сучкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – №8. – С. 26 – 29.
4. Вахрушев, Я.М. Урсодезоксихолевая кислота снижает риск желчного камнеобразования при жировом гепатозе / Я.М. Вахрушев, Сучкова Е.В. // Врач-аспирант. – 2011. – №4.5(47). – Изд.: Научная книга. – С. 727 – 731.

5. Вахрушев, Я.М. Медико-статистическая характеристика холелитиаза в Удмуртской Республике / Я.М. Вахрушев, Е.А. Кудрина, А.Ю. Горбунов, Н.А. Хохлачева, Е.В. Сучкова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – №4. – С. 7 – 10.
6. Хохлачева, Н.А. Организация диспансерного наблюдения пациентов желчнокаменной болезнью на основе многофакторного прогнозирования / Н.А. Хохлачева, Е.В. Сучкова // Врач-аспирант. – 2011. – №2.3(45). – Изд.: Научная книга. – С. 473 – 480.
7. Сучкова, Е.В. К вопросу о способствующих факторах, механизмах развития и лечении жирового гепатоза / Е.В.Сучкова, А.Ю. Горбунов, Я.М. Вахрушев // Медицинский альманах. – №1 (20) март. – 2012. – С. 73 – 75.
8. Горбунов, А.Ю. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты и минеральной воды «Увинская» в лечении желчнокаменной болезни сопутствующих моторно-тонических нарушений желчного пузыря / А.Ю. Горбунов, Я.М.Вахрушев, Д.С. Рыбин, Д.Р. Шарафутдинова, Е.В. Сучкова // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93. – №2. – С. 193 – 196.
9. Хохлачева, Н.А. Изучение распространенности желчнокаменной болезни на основе прогностических исследований заболеваний гепатобилиарной системы / Н.А. Хохлачева, // Врач-аспирант. – 2012. – №1(50). – С.753 – 760.
10. Сучкова, Е.В. Эффективность занятий в школе здоровья пациентов с гепатобилиарной патологией / Е.В.Сучкова, Н.А. Хохлачева, А.Ю. Горбунов // Общественное здоровье и здравоохранение. – №1. – 2012. – С.63 – 67.
11. Хохлачева, Н.А. Пути повышения эффективности диспансеризации больных ранней стадией желчнокаменной болезни / Н.А.Хохлачева, Е.В. Сучкова, Я.М. Вахрушев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – №6. – С.15 – 20.
12. Вахрушев, Я.М. Значение исследования физико-химических свойств желчи в ранней диагностике желчнокаменной болезни / Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева, Е.В. Сучкова, И.А. Пенкина // Архивь внутренней медицины. – 2014. – №6(20). – С. 48 – 51.
13. Лукашевич, А.П. Прогнозирование развития желчнокаменной болезни у пациентов с патологией гепатобилиарной системы / А.П. Лукашевич, Е.В. Сучкова, Н.А. Хохлачева, А.Ю. Горбунов // Практическая медицина. – 2015, ноябрь. – №7(92). – С. 115 – 119.
14. Вахрушев Я.М. Желчнокаменная болезнь как возможное проявление системной патологии органов пищеварения/ Я.М. Вахрушев, А.Ю. Горбунов, Д.В. Тренина, Е.В. Сучкова, М.В. Ляпина, Н.А. Хохлачева// Терапевтический архив. – 2015.– С. 54 – 58.
15. Горбунов, А.Ю. Оценка липидного спектра крови и желчи при консервативной терапии желчнокаменной болезни/ А.Ю. Горбунов, Е.В. Сучкова// Дневник казанской медицинской школы. – Выпуск №11 (XII). – Казань, 2016. – 14 – 17с.

*Публикации в других журналах и сборниках*

16. Вахрушев, Я.М. К вопросу о роли печени в формировании литогенной желчи / Я.М. Вахрушев, Е.В. Сучкова, Н.А. Хохлачева, Петрова Л.И., Пенкина И.А. // *Материалы Десятой Российской Гастроэнтерологической Недели. Москва. – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Приложение № 23. – 2004. – т.14. – № 5. – С. 95.*
17. Вахрушев, Я.М. Профилактика холелитиаза при жировом гепатозе с сопутствующим холециститом / Я.М. Вахрушев, Е.В. Сучкова // *Труды Ижевской государственной медицинской академии: Сб.тр. ИГМА. – Ижевск, 2004. – Т. XLII. – С. 89 – 91.*
18. Вахрушев, Я.М. Оценка нейрогормональных факторов в развитии холелитиаза / Я.М. Вахрушев, Е.В. Сучкова, Н.А. Хохлачева // *Материалы Десятой Российской конференции «Гепатология сегодня», Москва. – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Приложение № 24. – 2005. – Т.15. – № 1. – С. 276.*
19. Сучкова, Е.В. Нарушение липидного обмена и желчнокаменная болезнь/ Е.В. Сучкова, Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева // *Социально-гигиенический мониторинг здоровья населения: Сб.тр., Рязань, 2005. – С. 79 – 82.*
20. Вахрушев, Я.М. К характеристике клинического течения жирового гепатоза / Я.М. Вахрушев, Е.В. Сучкова // *Всероссийская научно-практическая конференция «Особенности гастроэнтерологических заболеваний у детей и взрослых». Нижний Новгород: Тез. докл. – Н.Новгород, 2006. – С. 112 – 113.*
21. Вахрушев, Я.М. Оценка липидного обмена и функционального состояния гепатобилиарной системы при холелитиазе / Я.М. Вахрушев, Е.В. Сучкова, Н.А. Хохлачева, Е.Ю. Кобылина, Л.И. Петрова, И.А. Пенкина // *Материалы 8-го Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро-2006». – Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2006. – № 1– 2. – С. 183.*
22. Сучкова, Е.В. Изменение коллоидной устойчивости желчи у пациентов с метаболическим синдромом/ Е.В. Сучкова, Н.А. Хохлачева, Я.М. Вахрушев, С.В. Кудрина // *VII съезд Научного общества гастроэнтерологов России: Тез. докл. – Москва, 2007. – С. 417 – 418.*
23. Сучкова, Е.В. Клинико – лабораторная оценка течения жирового гепатоза / Е.В. Сучкова, Н.А. Хохлачева, С.В. Кудрина // *Материалы XIII Российской Гастроэнтерологической Недели. Москва. – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Приложение №23. – 2007. – С. 95.*
24. Хохлачева, Н.А. К вопросу о способствующих факторах желчного камнеобразования / Н.А. Хохлачева, Е.В. Сучкова, А.Ю. Горбунов. *Сборник научных статей: Сб.тр. / Ижевская Гос. мед. академия. – Ижевск, 2007. – Том 45. – С. 85 – 86.*

25. Хохлачева, Н.А. Изучение роли гормонов в развитии холелитиаза при заболеваниях гепатобилиарной системы / Н.А. Хохлачева, Е.В. Сучкова // VIII съезд Научного общества гастроэнтерологов России: Тез. докл. – Москва, 2008. – 2с.
26. Сучкова, Е.В. Изучение сопутствующей патологии у пациентов с жировым гепатозом / Е.В. Сучкова, А.Ю. Горбунов // Материалы Тринадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня». Москва. – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Приложение № 31. – 2008. – Т.ХVIII. – № 1. – С. 56.
27. Хохлачева, Н.А. Уровень липидов крови при желчнокаменной болезни / Н.А. Хохлачева, Е.В. Сучкова, А.Ю. Горбунов // Материалы XIV Российской Гастроэнтерологической Недели. Москва. – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Приложение №32. – 2008. – С. 126.
28. Хохлачева, Н.А. Изучение желчевыделительной функции печени при желчнокаменной болезни / Н.А. Хохлачева, Е.В. Сучкова, А.Ю. Горбунов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2009. – №2–3. – Материалы 11-го Международного Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург-Гастро–2009». – с. М 83.
29. Сучкова, Е.В. Функциональное состояние печени у пациентов жировым гепатозом с сопутствующим метаболическим синдромом / Е.В. Сучкова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Материалы Четырнадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня». – Москва, 16 – 18 марта 2009 г. – С. 70.
30. Вахрушев, Я.М. Желчное камнеобразование у пациентов жировым гепатозом с сопутствующим метаболическим синдромом / Я.М. Вахрушев, Е.В. Сучкова, А.Ю. Горбунов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Материалы Пятнадцатой Российской Гастроэнтерологической Недели. – Москва, 12 – 14 октября 2009 г. – С. 83.
31. Сучкова, Е.В. Функциональное состояние гепатобилиарной системы при жировом гепатозе с сопутствующим сахарным диабетом / Я.М. Вахрушев, Е.В. Сучкова // Материалы IX съезда НОГР. – Москва, 2 – 5 марта 2009г. – С. 143 – 144.
32. Сучкова, Е.В. Эффективность применения урсосана у пациентов жировым гепатозом с сопутствующим метаболическим синдромом / Е.В.Сучкова, Н.А. Хохлачева, // РЖГГК. – 2010. – том XX, №1. – Приложение №35. Материалы Пятнадцатой Российской конференции «Гепатология сегодня» 15-17 марта 2010г., Москва. – С.68.
33. Сучкова, Е.В. Факторы риска желчного камнеобразования при жировом гепатозе / Е.В.Сучкова, Н.А. Хохлачева, А.Ю. Горбунов, Я.М. Вахрушев // Тезисы докладов XI съезда НОГР. – Москва, 1 – 2 марта 2011г. – С. 96.



34. Сучкова, Е.В. К вопросу о способствующих факторах, механизмах развития и лечении жирового гепатоза / Е.В.Сучкова // *Материалы XXVII Российского конгресса «Гепатология сегодня» 19–21 марта 2012 г.* – С. 43.
35. Сучкова, Е.В. К вопросу о ранней диагностике жирового гепатоза / Е.В.Сучкова, Я.М. Вахрушев // *Пятый конгресс с международным участием «Парентеральное и энтеральное питание», Москва.* – Тез. докл. – М., 2012. – С. 57.
36. Сучкова, Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома / Е.В.Сучкова, Н.А. Хохлачева, Я.М.Вахрушев // *Тезисы докладов XII съезда НОГР «Клиническая и прикладная гастроэнтерология», Москва.* – 1–2 марта 2012. – С.49 – 50.
37. Сучкова, Е.В. Гиперкортизолемиа у больных жировым гепатозом / Е.В. Сучкова, Н.А.Хохлачева, Н.М.Коробейникова // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – *Материалы Девятнадцатой Российской гастроэнтерологической недели.* – 2013. – Т. XXIII, №5. – С. 74.
38. Сучкова, Е.В. Исследование содержания липидов в крови при желчнокаменной болезни / Е.В. Сучкова, Н.А.Хохлачева, Я.М.Вахрушев, А.Ю.Горбунов // *Гастроэнтерология Санкт–Петербурга.* – *Материалы XIII Съезда НОГР с международным участием 11–12 марта 2013 года.* – №1. – 2013. – М28.
39. Сучкова, Е.В. Опыт лечения жирового гепатоза у больных метаболическим синдромом/ Е.В. Сучкова, Н.А.Хохлачева, Я.М.Вахрушев, Д.В.Тренина // *Гастроэнтерология Санкт–Петербурга.* – *Материалы XIII Съезда НОГР с международным участием 11–12 марта 2013 года.* – №1. – 2013. – М28.
40. Хохлачева, Н.А. Анализ факторов риска, способствующих развитию желчнокаменной болезни / Н.А.Хохлачева, Е.В. Сучкова, А.Ю.Горбунов, Я.М.Вахрушев // *Материалы XVIII Российского конгресса «Гепатология сегодня».* – Москва, 2013. – С. 94.
41. Хохлачева, Н.А. Совершенствование организации и проведения диспансеризации пациентов с желчнокаменной болезнью / Н.А.Хохлачева, Е.В. Сучкова, Я.М. Вахрушев / *Здоровье, демография, экология финно-угорских народов.* – 2013. – №4. – С. 42 – 46.
42. Сучкова, Е.В. К вопросу профилактики желчнокаменной болезни/ Е.В. Сучкова, Н.А. Хохлачева, Я.М. Вахрушев и др.// *Материалы Юбилейной Двадцатой Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели 6-8 октября 2014г., Москва.* – *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – Приложение № 44. – 2014. – Т. XIX. – № 5. – С. 90.
43. Сучкова, Е.В. К вопросу патогенеза желчного камнеобразования у больных жировым гепатозом/ Е.В. Сучкова, Н.А. Хохлачева, Д.В. Тренина, Я.М. Вахрушев// *Материалы 40-ой*

научной сессии ЦНИИ Гастроэнтерологии «Дискуссионные вопросы в гастроэнтерологии» – 2014. – С. 077.

44. Сучкова, Е.В. Возможные механизмы нарушения липидного обмена у больных жировых гепатозом с метаболическим синдромом/ Е.В. Сучкова, Н.А. Хохлачева, И.А. Пенкина, Я.М. Вахрушев// Материалы XIX Российского конгресса «Гепатология сегодня» 24 – 26 марта 2014 года, Москва. – С. 43.

45. Хохлачева, Н.А. Значение нарушений липидного обмена в желчном камнеобразовании/ Н.А. Хохлачева, Е.В. Сучкова, И.А. Пенкина, Я.М. Вахрушев// Материалы XIX Российского конгресса «Гепатология сегодня» 24 – 26 марта 2014 года, Москва. – С. 43.

46. Сучкова, Е.В. Профилактика желчного камнеобразования при жировом гепатозе/ Е.В. Сучкова, Н.А. Хохлачева, Я.М. Вахрушев, Н.А. Циренщикова// Материалы 14-го съезда гастроэнтерологов России. – Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – Выпуск 102. – №2. – С.65–66.

47. Горбунов А.Ю. Состояние органов пищеварения при желчнокаменной болезни/А.Ю. Горбунов, Е.В. Сучкова, Д.В. Тренина, Т.Ю. Баранова// Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2015. – №3. – С. 71 – 72.

48. Сучкова Е.В. К вопросу развития холелитиаза при НАЖБП/ Е.В. Сучкова, Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева, А.Ю. Горбунов// Материалы XX Российского конгресса «Гепатология сегодня». – Москва, 2015. – С. 40.

49. Вахрушев, Я.М. Желчнокаменная болезнь как возможное проявление системной патологии органов пищеварения: монография/ Я.М. Вахрушев, А.Ю. Горбунов, Е.В. Сучкова. – Ижевск, 2015. – 148 с.

50. Сучкова, Е.В. Изучение распространенности болезней печени на региональном уровне/ Е.В. Сучкова, Н.А. Хохлачева, А.Ю. Горбунов Я.М. Вахрушев и др.// Материалы XXI Российского конгресса «Гепатология сегодня». – Москва, 2016. – С. 58.

51. Сучкова, Е.В. К вопросу о роли инсулина и С-пептида в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени/ Е.В. Сучкова, Н.А. Хохлачева, А.П. Лукашевич, Я.М. Вахрушев// Материалы 42-ой научной сессии ЦНИИГ «Расширяя границы». – Москва, 2016. – С. 30.

52. Сучкова, Е.В. Оценка функционального состояния печени при неалкогольной жировой болезни печени/ Е.В. Сучкова, Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева и др.// Материалы Двадцать второй Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели 3-5 октября 2016г., Москва. – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – Приложение № 48. – 2016. – Т. 26. – № 5. – С. 72.

53. Сучкова, Е.В. Неалкогольная жировая болезнь печени как риск желчного камнеобразования/ Е.В. Сучкова, Я.М. Вахрушев, Н.А. Хохлачева, А.Ю. Горбунов//

Материалы 18-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума «Санкт-Петербург – Гастро – 2016». – Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2016. – № 1 – 2. – С. 98.

### СПИСОК ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИХ СОКРАЩЕНИЙ

ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
ДГБСГ – динамическая гепатобилисцинтиграфия  
ДУХГ – динамическая ультразвуковая холецистография  
ЖК – желчные кислоты  
ЖКБ – желчно-каменная болезнь  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ЗЖ – замазкообразная желчь  
ИМТ – индекс массы тела  
ИР – инсулинорезистентность  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КА – коэффициент атерогенности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности  
МКБ – международная классификация болезней  
МФДЗ – многофракционное дуоденальное зондирование  
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени  
НАСГ – неалкогольный стеатогепатит  
ПТИ – протромбиновый индекс  
РФ – Российская федерация  
СТГ – соматотропный гормон  
Т3 – трийодтиронин  
Т4 – тироксин  
ТГ – триглицериды  
ТТГ – тиреотропный гормон  
УДХК – урсодезоксихолевая кислота  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
УР – Удмуртская Республика  
ХК-ПЗ – холецистокинин-панкреозимин  
ХС – холестерин  
ХХК – холато-холестериновый коэффициент  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance