

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Мартемьянова Елена Григорьевна

**ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ
У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

Специальность 14.01.04 внутренние болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
Попов Артем Анатольевич

Екатеринбург – 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	стр.
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И ФИБРОЗЕ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1 Метаболический синдром: актуальность проблемы.....	14
1.1.1 Определение.....	14
1.1.2 Эпидемиология.....	13
1.1.3 Диагностические критерии.....	15
1.1.4 Представления о патогенезе метаболического синдрома.....	17
1.1.5 Роль печени в регуляции инсулинорезистентности.....	19
1.2 Неалкогольная жировая болезнь печени как самостоятельная нозологическая единица.....	19
1.2.1 Актуальность.....	19
1.2.2 Распространенность.....	20
1.2.3 Этиология и патогенез НАЖБП.....	21
1.2.4 Диагностические аспекты.....	23
1.3 Фиброз печени.....	24
1.3.1 Патогенез фиброза печени.....	25
1.3.2 Патогенез фиброза при НАЖБП.....	26
1.3.3 Факторы прогрессирования фиброза.....	27
1.4 Современные аспекты диагностики фиброза печени.....	29
1.4.1 Пункционная биопсия печени.....	29
1.4.2 Ультразвуковое исследование печени.....	32

1.4.3	Магнитно-резонансная и компьютерная диагностика.....	32
1.4.4	Эластография (эластометрия) печени.....	33
1.4.5	Лабораторные методы оценки фиброза печени.....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....		39
2.1	Дизайн исследования.....	39
2.2	Рекомендации в рамках наблюдательной программы.....	42
2.3	Лабораторные и инструментальные методы исследования.....	44
2.4	Методы статистической обработки.....	49
ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ФАКТОРОВ РИСКА ФИБРОЗА (1 ЭТАП).....		50
3.1	Общая характеристика пациентов.....	50
3.2	Оценка частоты факторов риска фиброза печени.....	57
3.3	Оценка морфофункционального состояния печени.....	60
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ДИНАМИКИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ (2 ЭТАП).....		63
4.1	Характеристика когорты.....	63
4.1.1	Характеристика антропометрических параметров.....	64
4.1.2	Частота сердечнососудистых заболеваний.....	65
4.1.3	Характеристика нарушений углеводного обмена.....	66
4.1.4	Избыточная масса тела и ожирение.....	68
4.1.5	Базовая оценка липидного спектра у пациентов обеих групп.....	69
4.1.6	Оценка объема антигипертензивной терапии.....	70
4.2	Результаты лабораторных и инструментальных исследований.....	71
4.3	Динамическое наблюдение.....	73

4.3.1 Дизайн 2 этапа исследования.....	78
4.3.2 Антропометрические характеристики.....	79
4.3.3 Результаты лабораторных и инструментальных исследований...83	
4.4 Оценка приверженности пациентов к терапии.....	89
4.4.1 Выполнение врачебных назначений.....	89
4.4.2 Показатели эластичности печени в группах.....	91
4.4.3 Взаимодействие с врачом как основа приверженности.....	96
4.4.4 Пример динамики массы тела у приверженных пациентов.....	101
4.4.5 Результаты трехлетнего исследования.....	102
ГЛАВА 5. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ ЭЛАСТИЧНОСТИ ПЕЧЕНИ.....	103
5.1 Составление и проверка математической модели.....	103
5.2 Уравнение линейной регрессии.....	104
5.3 Оценка качества регрессивной модели.....	104
5.4 Клиническое значение прогнозирования.....	107
5.5 Валидизация уравнения линейной регрессии.....	113
ОБСУЖДЕНИЕ.....	120
ВЫВОДЫ.....	127
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	129
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	132
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	153

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

Анти-НВs – антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В

Анти-НВс – антитела к сердцевинному антигену вируса гепатита В

Анти-НВс IgM – антитела класса IgM к сердцевинному антигену вируса гепатита В

Анти-НВс IgG – антитела класса IgG к сердцевинному антигену вируса гепатита В

Анти-НВе – антитела к НВеAg

АО – абдоминальное ожирение

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

ГИ – гиперинсулинемия

ГГТ – гаммаглутамилтранспептидаза

ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ЖКБ – желчнокаменная болезнь.

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

МС – метаболический синдром

ОТ – окружность талии

ОХС – общий холестерин

ОШ – отношение шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечнососудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ФП – фиброз печени

ХВГВ – хронический вирусный гепатит В

ХВГС – хронический вирусный гепатит С

ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности

ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности

ЦП – цирроз печени

ЭП – эластография печени

AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases – Американское общество по изучению заболеваний печени.

EASL – European Association for the Study of the Liver – Европейское общество по изучению печени.

HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В

HBcAg – сердцевинный антиген вируса гепатита В

HBeAg – антиген Е

IDF – International Diabetes Foundation – Международный Фонд Диабета

NCEP ATP III – National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel – III
Национальная Образовательная Программа по Холестерину

SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation – шкала системной оценки коронарного
риска

WGO – всемирная гастроэнтерологическая организа

ВВЕДЕНИЕ

Современная тенденция к увеличению распространенности хронических заболеваний печени в мире и в России свидетельствует о необходимости привлечения пристального внимания клиницистов к вопросам ранней диагностики и своевременного старта терапии данных заболеваний [106, 63, 42, 15, 16]. Проблемы диагностики хронических заболеваний печени, лечения и прогноза являются актуальными для врача и пациента [141, 44]. Широкое распространение среди трудоспособного населения вирусных гепатитов, ожирения и метаболического синдрома (МС) ведет к ранней прогрессии заболеваний печени с возможной трансформацией в фиброз продвинутой стадии, цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [75, 105, 108, 160, 89, 107, 116, 73].

Достижения медицины и внедрение новейших научных достижений в рутинную врачебную практику позволяют клиницисту более полно представить этиологию и патогенез заболеваний печени. Качественные сдвиги, произошедшие в гепатологии, дают представления о патоморфологических изменениях в паренхиме печени, в особенности о процессах фиброгенеза и воспаления печеночной ткани [134, 79, 8, 125].

Сложность биохимических процессов при различных нарушениях обмена веществ и наличии хронических заболеваний печени акцентирует внимание клинициста на выборе оптимальной программы по диагностике и лечению хронических заболеваний печени. Принятие решения о старте терапии зависит от качества и объема диагностических мероприятий, поэтому крайне актуальной проблемой остается диагностика заболеваний печени на первичном этапе оказания помощи. Именно поэтому становится вопрос о возможности ранней неинвазивной диагностики заболеваний печени [40, 35, 56, 78]. В амбулаторной практике первым специалистом, к которому обращается пациент с заболеванием печени, в большинстве случаев оказывается врач терапевт или врач общей практики. Наличие диагностических алгоритмов на первом этапе медицинской помощи способствует быстрой и грамотной организации пациента на обследо-

вание. В последние годы наметилась тенденция к сокращению сроков обследования при минимизации расходов государственного бюджета и личных средств пациента, поэтому современные подходы к диагностике заболеваний печени ориентированы на быстроту получения результата, доступность и максимальную комфортность для пациента. В связи с данными обстоятельствами неинвазивная диагностика фиброза печени быстро завоевала популярность у врачей и пациентов [130, 78, 79].

Таким образом, наличие четких диагностических алгоритмов, совершенствование методов диагностики с применением совокупности различных исследований позволяет практическому врачу объективизировать сам факт наличия заболевания печени, четко представлять активность и стадию заболевания, а также его прогноз. Современный клиницист может и должен выбирать наиболее целесообразный для пациента метод лечения заболевания и контролировать процесс лечения и его результат [56, 141].

На приеме терапевта и врача общей практики повсеместно преобладают пациенты с избыточной массой тела. Реалиями сегодняшнего дня стала распространенность в России метаболического синдрома (МС) и ожирения. Данная проблема является одной из наиболее актуальных для эндокринологии, кардиологии и смежных дисциплин, в частности, гепатологии [58, 55, 42, 12, 84, 17]. Современный подход к ведению пациентов с МС направлен на выявление различных состояний, связанных между собой общностью патогенеза. Так, наряду с сердечнососудистыми заболеваниями, изменениями углеводного и липидного обменов у пациентов с МС диагностируются заболевания печени. В настоящее время в повседневный обиход вошел термин «неалкогольная жировая болезнь печени», сокращенно НАЖБП, обозначающий всю разнообразность метаболических процессов, происходящих в печени при наличии инсулинорезистентности (ИР). Именно НАЖБП привлекает пристальное внимание гепатологов, кардиологов и терапевтов, поскольку установлена взаимосвязь наличия данной нозологии и формирования фиброза и цирроза печени [54, 29, 24, 48, 156, 128, 161].

Общепризнанным является обозначение стадийности изменений паренхимы печени в ходе прогрессии заболевания. Так, жировая дистрофия трансформируется в стеатогепатит, ведущий к развитию фиброза печени с дальнейшим риском развития цирроза [110, 155, 22].

Исходя из этих представлений, очевидно, что предотвращение развития фиброза печени (ФП) и его прогрессирования является залогом профилактики цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы, и, как следствие, улучшения прогноза для пациента [93, 82].

Учитывая современные данные по распространенности хронических диффузных заболеваний печени, ожирения и МС, в ближайшее время ожидается увеличение заболеваемости фиброзом, циррозом и раком печени [9]. Настораживает прогноз по распространенности ГЦК и ЦП у молодых трудоспособных пациентов с ФП и хроническими вирусными гепатитами [93, 106, 105, 141, 91]. В связи с огромной социальной значимостью заболеваний печени, трудностями в проведении диагностических и лечебных мероприятий, связанными в первую очередь с экономическими затратами на ведение данных категорий пациентов, проблема ведения пациента с хроническим заболеванием печени становится общей задачей врачей любой специальности [160, 91, 93, 9, 107]. Преодоление сложившейся ситуации возможно через образование врачей и использование в работе специалистов первичного звена оказания медицинской помощи (участковых терапевтов, врачей общей практики) алгоритмов скрининговых обследований пациентов с целью раннего выявления ФП.

Создавшаяся ситуация послужила стимулирующим фактором для разработки алгоритма неинвазивной диагностики ФП у пациентов с МС.

Цель исследования

Целью данной работы явилась оценка особенностей морфофункционального состояния печени и возможностей прогнозирования фиброза у пациентов с метаболическим синдромом.

В связи с намеченной целью были поставлены следующие **задачи**:

1. В одномоментном исследовании оценить частоту метаболического синдрома и различных стадий фиброза печени, выявленного неинвазивными методами, у амбулаторных пациентов.
2. Определить частоту различных факторов риска фиброза, влияющих на его динамику.
3. В проспективном исследовании изучить динамику фиброза печени у пациентов с метаболическим синдромом и определить клиническое значение оценки степени фиброза печени как предиктора общих неблагоприятных исходов.
4. Оценить значение приверженности пациентов с метаболическим синдромом к терапии и влияние комплаенса на течение фиброза печени.
5. Создать алгоритм неинвазивной диагностики фиброза печени у пациентов с метаболическим синдромом.

Научная новизна исследования

По результатам диссертационного исследования впервые создана прогностическая математическая модель оценки степени фиброза у пациентов с метаболическим синдромом. На основе прогностической модели впервые разработан алгоритм неинвазивной диагностики фиброза печени (ФП) у пациентов с МС; доказана эффективность использования данного алгоритма при ведении пациентов с фиброзом и МС в практике врача первичного звена.

Впервые определено клиническое значение диагностики фиброза печени у пациентов с МС. Оценена частота МС и ФП, выявленного неинвазивными ди-

агностическими тестами, на примере пациентов без клинических признаков заболевания печени, обратившихся в поликлинику на прием терапевта. В ходе исследования выявлены наиболее значимые факторы риска развития фиброза, определено клиническое значение диагностики фиброза у пациентов с МС и ФП.

В рамках исследования впервые оценена роль приверженности пациентов с МС к терапии, показано влияние комплаенса на развитие фиброза.

Практическая значимость

В соответствии с результатами исследования разработаны предложения по дополнению основного объема обследования пациентов с МС проведением эластографии. Разработаны принципы ранней неинвазивной диагностики фиброза печени. Показана целесообразность диагностики фиброза и клиническое значение фиброза выраженных стадий у пациентов с МС.

В работу Преображенской клиники введен алгоритм скрининговой диагностики фиброза печени у пациентов с МС; сформирован диагностический минимум, что обеспечивает строгий отбор пациентов с МС на обследование и оптимизирует экономическую составляющую.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику Преображенской клиники. Алгоритм диагностики фиброза введен во внутренние медико-экономические стандарты учреждения.

Результаты исследования используются для преподавания в лекционном материале и при проведении практических занятий со студентами лечебно-профилактического факультета на кафедре внутренних болезней № 2 ГБОУ ВПО УГМА Минздрава России.

Подготовлены методические рекомендации для врачей первичного звена (участковых терапевтов и врачей общей практики) на уровне Управления здравоохранения администрации Екатеринбурга.

Положения, выносимые на защиту:

1. Пациенты с метаболическим синдромом и фиброзом печени составляют значительную часть больных, обращающихся на прием врача-терапевта.
2. На развитие фиброза печени при метаболическом синдроме влияют различные факторы риска, главным из которых является ожирение.
3. Коррекция массы тела и приверженность пациентов к выполнению рекомендаций врача стабилизирует течение фиброза; фиброз печени выраженных стадий является предиктором общих неблагоприятных исходов.
4. Разработанный алгоритм неинвазивной диагностики фиброза печени у пациентов с метаболическим синдромом позволяет выделить группу пациентов, угрожаемых на развитие выраженного фиброза, сократить сроки обследования и улучшить мотивацию пациента на дальнейшее сотрудничество с врачом и клиникой.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 2 – в журналах, рецензируемых ВАК.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, 5 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка источников литературы, который содержит 166 работ, в том числе 61 отечественных и 105 зарубежных авторов. Объем диссер-

тации составляет 120 страниц; диссертация содержит 51 рисунок, 1 блок-схему, 40 таблиц и 5 приложений.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 8 заседании эндоскопической секции Гастроклуба (Екатеринбург, 2012), научно-практической конференции для кардиологов (Екатеринбург, 2011; 2012), IV национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2009), XVI гастроэнтерологической неделе (Москва, 2010), II съезде ревматологов Урала (Екатеринбург, 2011), VIII Европейском конгрессе по изучению ожирения (Стамбул, 2011), заседании Проблемной комиссии по внутренним болезням ГБОУ ВПО УГМА Минсоцздрава России (Екатеринбург, 2012).

Личный вклад автора состоял в разработке дизайна, плана исследования, сборе и анализе медицинской документации, ведении пациентов, проведении эластографии печени, разработке математической модели и статистической обработке данных.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И ФИБРОЗЕ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Метаболический синдром: актуальность проблемы

1.1.1 Определение

Метаболический синдром, или «синдром X», объединяет кластер проблем, связанных с атеросклерозом, ожирением и инсулинорезистентностью. МС сопровождается более высоким риском развития сердечнососудистых заболеваний (ССЗ), чем в общей популяции. Наличие у пациента МС в 2 раза повышает риск ССЗ, и в 1,5 раза риск смерти от любых причин [152, 36, 54]. В течение текущего десятилетия отмечается рост числа научных работ, посвященных исследованию МС. Актуальность научных изысканий в этой области возросла в связи с распространенностью синдрома и неопределенностью в отношении составляющих его компонентов. Родоначальником терминологии считается G.Reaven, в 1988 году обративший внимание на связь ИР с ожирением, артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) 2 типа, дислипидемией и ишемической болезнью сердца (ИБС) [146]. Основываясь на собственных данных и изучив имеющиеся научные воззрения, G.Reaven предположил, что эти состояния могут быть проявлениями единого патологического процесса, названного им «Синдром X». Этим же автором было отмечено взаимовлияние ИР и отклонений в липидном спектре в виде повышенного содержания триглицеридов и сниженного содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Литера «X» в названии синдрома указывала на предполагаемый, но неизученный факт: ИР влияла на риск развития ИБС [147]. Гораздо позже, в 2010 году, Mottillo S. с соавторами опубликовали подробный систематический обзор по МС [152].

В последующие годы трактовке понятия «метаболический синдром» и изучению самого синдрома и его компонентов было посвящено огромное мно-

жество научных работ, в результате чего появилось определение Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), применяемое для клинической практики во всем мире. Метаболический синдром – комбинация наиболее опасных в плане развития ИБС факторов риска: диабета и предиабета, абдоминального ожирения, артериальной гипертензии и повышенного уровня холестерина [111]. В России приняты национальные рекомендации ВНОК по диагностике и лечению МС (Москва, 2009), где даются характеристики МС и отмечается патогенетическая связь увеличения массы висцерального жира, снижения чувствительности к инсулину и гиперинсулинемии, что вызывает нарушение углеводного, липидного и пуринового обменов и артериальную гипертензию [21].

В настоящее время термин МС обозначает одновременное присутствие у пациента определенных факторов риска, таких как центральное ожирение, плюс любые два из 4-х факторов: повышенный уровень триглицеридов, сниженный уровень холестерина ЛПВП, повышенное артериальное давление, повышенный уровень глюкозы в плазме натощак [4].

1.1.2 Эпидемиология

Попытки оценить распространенность МС были предприняты сразу после создания новой терминологии. Очевидность роста встречаемости абдоминального ожирения (АО) и избытка массы тела, которое, по данным экспертов ВОЗ, присутствует почти у 30% населения планеты, заставляет прогнозировать увеличение темпов роста МС. Еще в 2003 году Р. Zimmet с соавторами отмечал ожидаемый рост распространения МС на 50% за 25 лет [91]. Выполненные в последние десятилетия широкомасштабные эпидемиологические исследования и локальные научные изыскания позволили представить истинный размах проблемы: в настоящее время 20-25% взрослых людей в мире имеет МС [104, 111, 10, 30, 11, 59, 152, 166]. Большинство исследователей указывает на сопряженность МС с такими характеристиками как возраст, пол, малоподвижный образ

жизни, характер питания и социально-экономический статус. Так, например, по данным G. Ravaglia с соавторами, в 2006 году распространенность МС в Италии среди пожилых составила 27,2% [123]. Эти данные отличались от результатов, полученных в 2005 г. в США на популяции пожилых, где распространенность МС составила почти 40% [92]. Проведенное в 2002 г. в США исследование по эпидемиологии МС среди людей в возрасте 20 лет и старше показало, что распространенность МС в среднем в популяции составляет 22 % [99]. В исследовании, проведенном в России Л. П. Лобановой с соавторами в 2006 г. для изучения встречаемости компонентов МС среди пришлого населения Крайнего Севера у лиц 20-59 лет, лишь 11,5% пациентов имели все три компонента МС [30]. По данным Е.А. Гинсар (2009 г.), среди некоренного населения Якутии встречаемость МС составила 28,8%, причем у мужчин МС выявляли чаще, чем у женщин [11]. Широко известно популяционное эпидемиологическое исследование М.Н. Мамедова с соавторами, проведенное в 2007-2009 гг. на случайной выборке взрослых лиц из населения города Чебоксары Приволжского федерального округа. По полученным авторами данным, МС встречался у 20,6% взрослого населения, причем у женщин чаще, чем у мужчин (23,8% и 14,2%, соответственно). Анализ распространенности МС показал, что у лиц от 50 лет и старше частота встречаемости МС увеличивалась с возрастом [33].

Несмотря на разнородность эпидемиологических данных, очевидно, что МС часто встречается у взрослого населения во всех странах, включая Россию.

1.1.3 Диагностические критерии

В течение последних 20 лет различные международные медицинские ассоциации и организации предлагают свои критерии для диагностики метаболического синдрома. В 2005 году Международной диабетической федерацией были предложены критерии МС, в которых основой диагностики МС стало наличие абдоминального ожирения (АО) [143]. Эксперты IDF отмечали, что опреде-

ление окружности талии является недорогим и простым методом выявления пациентов, страдающих МС [104]. Согласно национальным рекомендациям (Всероссийское Научное Общество Кардиологов, ВНОК) по диагностике и лечению МС, основным диагностическим критерием является АО, при котором обхват талии (ОТ) >80 см у женщин и >94 см у мужчин. Следующие критерии считаются дополнительными: артериальная гипертензия (АГ) – повышение АД выше 140/90 мм.рт.ст.; уровень триглицеридов (ТГ) выше 1,7 ммоль/л; концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин; содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) >3,0 ммоль/л; гипергликемия – глюкоза в плазме крови натощак >6,1 ммоль/л; нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после теста толерантности к глюкозе >7,8, но <11,1 ммоль/л).

Таким образом, в настоящее время МС диагностируется при наличии АО и 2 дополнительных критериев [21, 111, 122, 143].

1.1.4 Представления о патогенезе метаболического синдрома

Первопричина и патогенез синдрома «Х» до настоящего времени остаются предметом научных дискуссий. Согласно мнению исследователей, существует две гипотезы о пути развития МС. В одной из них высказывается предположение о наследственной предрасположенности к ожирению и ИР с компенсаторным повышением уровня инсулина [109, 101]. В условиях гиподинамии и высокоуглеводного питания развивается нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и атерогенная дислипидемия, что в совокупности формирует МС. Гиперинсулинемия (ГИ) вызывает снижение чувствительности инсулиновых рецепторов, а в последующем приводит к блокированию рецепторных окончаний, что ведет к депонированию глюкозы и жиров в жировой ткани. Увеличение уровня инсулина приводит к постепенному истощению клеток

поджелудочной железы; конечным этапом этого процесса является развитие сахарного диабета (СД). Рецессия липолиза, с одной стороны, и прогрессия ожирения с другой образуют замкнутую систему, где компоненты МС взаимно влияют на его развитие [145, 27, 22].

В другой версии ключевая роль отводится центральному ожирению как базису для формирования ИР, компенсаторной ГИ и других обменных нарушений [72, 97]. В рамках этой версии, в свою очередь, существуют две гипотезы, связывающие ИР и липотоксичность с ожирением.

Первая гипотеза объясняет весь каскад патологических реакций при ожирении нарушением секреции жировой тканью адипокинов. В другой гипотезе липотоксичность при ожирении выражается в увеличении секреции жировой тканью хемокинов, провоцирующих цитотоксические реакции, снижающие чувствительность рецепторов к инсулину [19, 20]. Интересно, что метаболические нарушения при выраженном ожирении в ряде случаев проявляются не всегда. Данный феномен объясняют гипотезой самоограничения распространения жировой ткани, имеющей генетическую природу [27, 90]. В любом случае, ИР и ГИ являются базисом для формирования каскада метаболических нарушений при МС.

В настоящее время с понятием «метаболический синдром» исследователи связывают не только известные составляющие: АО, АГ, атерогенную дислипидемию, ГИ и ИР, а также нарушения углеводного обмена в виде НТГ или СД 2 типа. Нарушение гемостаза, микроальбуминурия, гиперурикемия, синдром обструктивного апноэ сна, поликистоз яичников, увеличение уровня некоторых маркеров воспаления в плазме крови (С-реактивный протеин и пр.) и НАЖБП также имеют прямую связь с МС, что свидетельствует о продолжающихся научных изысканиях в этом интересном направлении [145].

Таким образом, непрерывно эволюционируя как предмет научного интереса, обретая новые дефиниции, МС остается остросовременной и изучаемой проблемой современного медицинского общества.

1.1.5 Роль печени в регуляции инсулинорезистентности

При рассмотрении патогенеза ИР важное место отводится печени – главному органу, в котором совершается глюконеогенез. Являясь «метаболической лабораторией», печень при наличии ИР становится еще и органом-мишенью, что проявляется избыточным отложением жира в гепатоцитах. Данный процесс ведет к изменению функций клеток паренхимы, что влияет на гомеостаз и запускает каскад стадийной перестройки структуры органа. Являясь полновесным компонентом МС, жировая болезнь печени считается одним из ранних предвестников МС [43, 17, 27].

1.2 Неалкогольная жировая болезнь печени как самостоятельная нозологическая единица

1.2.1 Актуальность

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – это самостоятельная нозологическая единица, включающая весь спектр состояний, связанных с повреждением и перестройкой паренхимы печени. Понятие НАЖБП четко очерчено и включает в себя 1) «изолированную» жировую дистрофию печени, 2) жировую дистрофию печени с воспалением (неалкогольный стеатогепатит) и фиброзом. Конечным субстратом повреждения паренхимы и перестройки печени является цирроз [6, 7]. Ранжируемые в порядке усугубления структурных повреждений, стадии НАЖБП в настоящее время описаны как стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), фиброз печени (ФП) и цирроз печени (ЦП). Ряд исследований последних лет свидетельствует о наличии патогенетической связи НАЖБП и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), которая расценивается как исход НАЖБП. По данным недавних исследований, у пациентов с НАЖБП гепатоцеллюлярная карцинома развивается в 0,5% случаев [153]. НАЖБП прямо связана с ожирением и ИР, и в настоящее время расценивается

как органной, «печеночной» вариант манифестации МС. Благодаря стихийному росту заболеваемости ожирением и диабетом распространенность НАЖБП ежегодно растет. В настоящее время эта нозология выходит на первое место в структуре заболеваемости среди всех болезней печени [87].

1.2.2 Распространенность

Истинная ситуация по распространенности НАЖБП в общей популяции в России и в мире до сих пор неизвестна [39]. Разнородные данные, представленные исследователями, уже позволяют предполагать масштаб проблемы. Так, в 2000 году Bellentasi S. с соавторами оценивали распространенность НАЖБП среди жителей северной Италии. НАЖБП встречалась у лиц без ожирения в 16,4% случаев, тогда как при наличии ожирения эти цифры были гораздо выше – 75,8% [70]. Сходные значения были получены в недавно опубликованном исследовании, проведенном в Китае. Встречаемость НАЖБП среди лиц среднего возраста и пожилых составила 19,8% [140]. В ряде литературных источников указывается, что на Западе распространенность НАЖБП среди взрослых составляет 20-30 % [138, 76]. В российских исследованиях по изучению НАЖБП полученные данные созвучны общемировым. Так, И.Г. Никитин и соавторы выполнили исследование «Скрининговая программа по выявлению распространенности НАЖБП и определению факторов риска развития заболевания». По данным авторов, в популяции распространенность НАЖБП составила 27%, тогда как у пациентов с заболеваниями печени НАЖБП встречалась в 71,6% случаев [42]. Подобные же данные были приведены в опубликованном в 2012 году исследовании, где распространенность НАЖБП у лиц, страдающих ожирением, составила 77,7% [34].

Планируемые в будущем и выполняемые в настоящий момент популяционные эпидемиологические исследования позволят ответить на вопрос о распространенности НАЖБП среди населения Российской Федерации.

1.2.3 Этиология и патогенез НАЖБП

Традиционно жировая болезнь печени рассматривается в двух вариантах: алкогольная (АБП) и неалкогольная (НАЖБП). Учитывая социальную значимость ожирения и интерес к этой теме, в дальнейшем речь пойдет о НАЖБП. Ассоциация НАЖБП с ожирением, атерогенной дислипидемией и ИР не вызывает сомнений, причем патогенетические пути повреждения паренхимы при НАЖБП до конца не изучены. Рассматривая современные аспекты патогенетических механизмов, можно отметить, что ключевая роль в понимании этиологии и патогенеза НАЖБП принадлежит ИР, которая и формирует первичный стеатоз/стеатогепатит. Известно, что адипоциты продуцируют медиаторы воспаления, инициирующие дисфункцию эндотелия, дезадаптивную тканевую гипертрофию и фиброз [65]. Широкое распространение получила теория «двух ударов, two-hits model» [85]. В последние годы выдвинута гипотеза «множественных ударов, multiple parallel hits», дополнившая теорию «двух ударов» [114]. Висцеральный жир, существующий при ожирении в избыточном количестве, активно влияет на метаболизм глюкозы и липидов, что приводит к инициации воспаления в паренхиме печени [128]. Висцеральная жировая ткань обладает богатой капиллярной системой и хорошо иннервирована. В условиях компенсаторной ГИ адипоциты висцеральной жировой ткани (т.н. «белый жир») продуцируют свободные жирные кислоты (СЖК), поступающие непосредственно в портальную систему. «Первый удар» связан со свободными жирными кислотами, высокие концентрации которых подавляют захват инсулина клетками печени и усиливают глюконеогенез в печени, что приводит к постоянной ГИ, подавлению синтеза аполипопротеина В и прогрессированию ИР. «Второй удар» вызван активными формами кислорода и провоспалительными цитокинами (TNF- α , TGF- β , IL-6 и IL-8), которые связаны с оксидативным стрессом [67]. На этом этапе происходит изменение паренхимы печени из стеатоза в стеатогепатит с формированием прогрессирующего воспаления и фиброза [6, 39].

Фактором, вызывающим воспаление паренхимы, считается дисфункция митохондрий в результате оксидативного стресса, а гибель клеток – апоптоз – вызывается продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ) и цитокинами [7].

По теории «множественных ударов» повреждение гепатоцитов связано с воздействием эндотоксинов, адипоцитокинов, различных нарушений иммунного ответа, стрессом в эндоплазматическом ретикулуме и влиянием генетических факторов и генных дефектов, что приводит к трансформации печени из стеатоза в стеатогепатит и фиброз [114].

Избыточное количество СЖК проходит путь трансформации в адипоцитах, где происходит распад триглицеридов (ТГ) на составляющие. Наличие большого количества СЖК в печени приводит к синтезу крупных частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), что запускает каскад метаболических нарушений, приводящих к увеличению в циркулирующей плазме ремнантов хиломикронов, аполипопротеина В (апо В) и ЛПОНП, мелких и плотных частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и мелких частиц липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [133, 27]. Все компоненты тесно связаны и метаболически влияют друг на друга, являясь составными частями атерогенной липидной триады. Таким образом, дислипидемия при МС является комплексом нарушений обмена липидов и липопротеинов, включая повышение ТГ, апо-В, ЛПНП малой плотности, а также снижение уровня ЛПВП и апо-А1 (аполипопротеина А1) [4].

Гиперлипидемия – частое расстройство обмена у пациентов с НАЖБП. Так, например, Богомолов П.О. с соавторами приводят цифры 20-80% встречаемости нарушений липидного обмена у пациентов с НАСГ [6]. Метаболизм липидов играет важнейшую роль в патогенезе НАЖБП, при этом печень выступает и в качестве «органа-мишени» для атерогенных фракций липидов, и как источник формирования нарушений липидного обмена.

Помимо первичного стеатоза/стеатогепатита, существует и вторичный, с известной этиологией. В эту группу отнесены такие факторы как токсическое повреждение печени, вызванное воздействием химических агентов, лекар-

ственных веществ, фитотоксинов и пр., быстрое снижение массы тела, длительное парентеральное питание и синдром мальабсорбции, дефицит белка и некоторые болезни обмена веществ (болезнь Вильсона–Коновалова, болезнь Вебера–Крисчена) [39]. Интересно, что стеатоз печени может развиваться у лиц без ожирения с нормальным индексом массы тела (ИМТ), но с быстрой прибавкой веса [162].

Таким образом, несмотря на успехи в понимании этиологии и патогенетических механизмов НАЖБП, остаются вопросы, связанные с поиском первопричин развития МС в целом и НАЖБП в частности.

1.2.4 Диагностические аспекты

Учитывая высокую распространенность НАЖБП в популяции, крайне актуальной представляется проблема ранней диагностики НАЖБП. В 1990 году E. Powell и соавт. предложили конкретные диагностические критерии НАЖБП. Критерии НАЖБП включали в себя следующие пункты:

1. Наличие гистологических признаков жировой болезни печени в виде жировой дистрофии с лобулярным гепатитом.
2. Отсутствие алкогольного анамнеза.
3. Отсутствие маркеров вирусных гепатитов В, С и D [154].

В настоящее время эти критерии подвергаются переосмыслению и критике со стороны экспертов. Морфологические признаки НАЖБП, полученные с помощью пункционной биопсии печени, остаются ведущим диагностическим критерием, однако для верификации начальных стадий НАЖБП данный метод практически неприменим. Присутствие маркеров вирусных гепатитов не является абсолютным исключаяющим критерием для НАЖБП. В последние годы накоплены данные о сочетании хронического вирусного гепатита и НАЖБП, появляются публикации о влиянии вируса гепатита С, в частности 3 а генотипа, на формирование стеатоза печени [94]. В литературе последних лет появляются сообщения о сочетании НАЖБП с аутоиммунным гепатитом. Так, в 2010 году

было опубликовано клиническое наблюдение по сочетанию аутоиммунного гепатита с неалкогольным стеатогепатитом [23].

Основным критерием в диагностике НАЖБП, не вызывающим сомнений, остается факт отрицания пациентом употребления алкоголя. Для оценки этого критерия используются специальные методы, включающие анкетирование, опрос пациента и его родственников, семейный анамнез и т.п.

В настоящее время диагностика НАЖБП построена на данных опроса и осмотра пациента, оценке лабораторных параметров (повышение уровня аминотрансфераз, отклонения в липидном и гормональном спектре), наличии гепатомегалии и признаков стеатоза печени по данным ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной или магниторезонансной томографии (КТ или МРТ).

1.3 Фиброз печени

Фиброгенез является общим для всех этиологических факторов процессом перестройки печеночной паренхимы в результате повреждающего воздействия на гепатоциты. Фиброзом печени (ФП) называют локальное или общее увеличение содержания коллагена в ткани печени без перестройки ее структуры [32]. В настоящее время выделяют три ведущих этиологических фактора развития ФП: хронический вирусный гепатит, алкогольный гепатит и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), причем последний называется самой частой причиной фиброза [77, 126].

Выделяют два ключевых момента, влияющих на прогрессию фиброза:

- 1) интенсивность фиброзирования ткани;
- 2) активность воспаления в паренхиме [77, 126].

Задачи научных изысканий последних лет связаны с поиском методов оценки выраженности фиброза и определения активности фиброгенеза, а также интенсивности его прогрессирования.

1.3.1 Патогенез фиброза печени

Процесс фиброгенеза достаточно хорошо изучен. Известно, что основой фиброза является повышение выработки коллагена в результате избыточного отложения экстрацеллюлярного матрикса при увеличении синтеза его компонентов и уменьшении скорости их разрушения [31, 44, 82]. Фиброгенез сопровождается накоплением коллагена I, III, IV типов, ламинина, фибронектина, гликозамингликанов, протеогликанов, эластина и многих других соединений в пространстве Диссе, что приводит к образованию соединительнотканной мембраны в стенке внутридольковых венозных капилляров.

Основной вклад в фиброгенез вносят клетки Ито – звездчатые клетки, располагающиеся в пространстве Диссе между эндотелиоцитами и синусоидальной поверхностью гепатоцитов. В результате воздействия на гепатоциты факторов агрессии, начинается продукция медиаторов воспаления, что активизирует клетки Ито и инициирует образование коллагена внеклеточного матрикса. Основным компонентом матрикса является коллаген I типа, в меньшей степени – коллагены III и IV типов, фибронектин и некоторые другие соединения. За распад внеклеточного матрикса отвечают матричные металлопротеиназы (ММП) – эндопептидазы, продуцируемые клетками Ито. Протеолиз ММП регулируется также клетками Ито посредством выработки ингибиторов тканевых металлопротеиназ (ТММП). Увеличение выработки ТММП ведет в конечном итоге к накоплению внеклеточного матрикса, недостаточная деградация которого является основой для прогрессии фиброза, поскольку изменение состава внеклеточного матрикса и его компонентов ведет к расширению пространства Диссе и возникновению феномена «капилляризации синусоидов». Феномен проявляется при нарушении обмена между гепатоцитами и кровью системы воротной вены. Как следствие, в данных участках паренхимы развивается гипоксия [110].

Блокирование локального кровотока приводит к повышению давления в системе воротной вены и манифестации синдрома портальной гипертензии.

При прогрессии фиброза развивается порто-кавальное шунтирование с последующей перестройкой архитектоники органа и формированием цирроза печени [41, 126].

1.3.2 Патогенез фиброза при НАЖБП

Патогенез фиброза при НАЖБП изучен недостаточно. Известно, что фиброз связан с ИР, гипергликемией и гиперлипидемией с преобладанием атерогенного профиля липопротеинов, ведущих к повышенному образованию свободных радикалов, провоспалительных цитокинов и свободных жирных кислот, что в свою очередь ведет к стимуляции клеток Ито [7, 69]. Повышенный синтез макрофагами провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF α), снижает выработку адипонектина и адипокина, являющихся противоатерогенными факторами, что также влияет на формирование стеатоза.

В ближайшие годы появились данные о влиянии на стеатоз микро-РНК, которые регулируют липидный обмен и дифференцировку клеток жировой ткани, подавляя синтез α -рецепторов, активирующих деление пероксисом (PPAR- α). Блокада этих рецепторов, возможно, имеет патогенетическое значение для развития стеатоза [27, 22, 79].

В настоящее время интерес исследователей вызывает открытие новых белковых структур – псевдокиназ семейства Tribble – Tribble. Ученые возлагают надежды на раскрытие истинных механизмов ИР, в частности, на изучение группы белков, участвующих в передаче сигнала на инсулиновые рецепторы. Возможно, в ближайшем будущем будут известны более тонкие механизмы возникновения ИР при НАЖБП [88].

1.3.3 Факторы прогрессирования фиброза

Учитывая широкую распространенность НАЖБП, практикующих врачей интересует: 1) обратимость фиброза; 2) наличие маркеров прогрессии фиброза; 3) ранняя диагностика фиброза.

Вопросы возможности обратного развития фиброза печени начали рассматривать в последние десятилетия с наступлением эры противовирусной терапии, когда стали появляться сообщения о случаях регрессии фиброза и даже цирроза печени, подтвержденного морфологически. Инициация регрессии фиброза сопряжена с приостановлением повреждающего воздействия этиотропного фактора, а основной механизм его регрессии связан с усилением коллагенолиза [148, 68]. Есть сообщения по обратимости фиброза печени при НАСГ и ожирении [127]. Но, несмотря на явные достижения в медицине в последние годы, в частности, в лечении хронических вирусных заболеваний печени, остается много нерешенных вопросов. Может ли врач фармакологически иницировать регрессию фиброза? Может ли фиброзная ткань полностью вернуть исходно нормальную структуру? Всегда ли фиброз обратим? Какова скорость регрессии фиброза? Ответы на эти и многие другие вопросы предстоит узнать в скором будущем.

Помимо вопросов обратимости фиброза, существуют и другие, связанные с определением скорости прогрессирования фиброза и с поиском маркеров прогрессирования [69]. Ранее считалось, что выраженность фиброза печени коррелирует с активностью воспаления. В настоящее время выяснилось, что это утверждение не всегда соответствует истине. Так, по данным Т. Rounard с соавторами, у 1/3 больных с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) степень активности гепатита не соответствовала выраженности фиброза по результатам пункционной биопсии. Однако у 11,8% пациентов с минимальным фиброзом регистрировалась высокая активность воспаления. Авторы постулировали три варианта скорости прогрессии фиброза (быстрая, средняя и медленная) [98]. В дальнейшем появились данные о непостоянстве темпов развития фиброза, важ-

ности возраста инфицирования вирусом гепатита, влиянии гендерных различий, употребления этанола и пр. Так, в исследовании Kenny-Walsh et al. участвовали 376 женщин Ирландии с ХГС и средним стажем болезни 17 лет. Средний возраст инфицирования женщин составил 28 лет. По результатам биопсии, через 17 лет у половины женщин отсутствовали признаки фиброза, а цирроз развился только у 2 % пациенток. Авторы подчеркивают, что на скорость развития фиброза влиял женский пол, инфицирование ВГС в молодом возрасте и ряд других причин [115].

В 2005 году R. Bataller и D. Brenner опубликовали перечень генетических и негенетических факторов, ассоциированных с прогрессированием фиброза. Для НАСГ генетическими факторами названы ангиотензиноген, трансформирующий фактор роста β и наследуемый ген гемохроматоза. К негенетическим факторам прогрессирования были отнесены возраст, выраженность ожирения, наличие сахарного диабета и гипертриглицеридемия [69].

Попытки найти идеальные серологические маркеры фиброза печени или динамики его прогрессирования ведутся многие годы. В настоящее время выделяют несколько классов (или групп) биологических маркеров прогрессирования фиброза. Так, в обзоре литературы, выполненном в 2010 году, P. Jarcuska и соавторы выделили 27 биомаркеров, связанных с нарушением функций экстрацеллюлярного матрикса и 13 биомаркеров, связанных с нарушением функций печени или структурным повреждением органа [83].

F.-R. Yan с соавторами опубликовали в 2011 году результаты исследования взаимосвязи между прогрессированием фиброза печени и уровнем маркеров сыворотки с использованием математической модели. Исследовав большое количество маркеров сыворотки крыс с индуцированным тиацетамидом фиброзом печени, авторы делают вывод о прогностической значимости сочетания математического анализа и серологического индекса фиброза [164].

Таким образом, наиболее перспективной в настоящее время считается неинвазивная диагностика фиброза печени и выявление маркеров его прогрессирования.

1.4 Современные аспекты диагностики фиброза печени

Диагностика ФП включает в себя как инвазивные, так и неинвазивные методы, оценка значимости и информативности которых может меняться по мере технологического развития медицины, а также в зависимости от характеристики выбранных групп пациентов и конкретной эпидемиологической ситуации.

В современной медицине активно используются как классические диагностические методы, к которым относятся варианты пункционной биопсии печени, так и неинвазивные исследования, включающие ультразвуковую диагностику состояния печени, методы компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

1.4.1 Пункционная биопсия печени

Классическим стандартным диагностическим методом исследования структуры ткани печени в настоящее время является пункционная биопсия печени (ПБП) с последующим морфологическим исследованием биоптата. Она выполняется для диагностики степени активности воспаления, определения наличия/отсутствия фиброза и его выраженности, для дифференциальной диагностики, для выявления альтернативной патологии и для определения лечебной тактики, например, эффективности противовирусной терапии. Оптимальным способом получения биоптата считается чрезкожная пункционная биопсия под ультразвуковым контролем с использованием доплерографического метода. При тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) диаметр иглы составляет менее 1 мм, что снижает травматичность процедуры и минимизирует осложнения биопсии. При использовании техники ТИАБ эффективность ПБП повышается: улучшается качество забора материала, уменьшается содержание количества крови в пунктате, достигается более четкая ультразвуковая визуализация иглы в паренхиме печени [25]. Вторая техника пункционной биопсии называется трепанбиопсия, при ее проведении используются трепан-иглы диа-

метром 1,6 мм и длиной до 200 мм. Материал, забранный такой иглой, позволяет получить гистологическое заключение, соответствующее международным гистологическим стандартам [26]. Результаты исследований показывают, что пункционная биопсия может быть дополнена иммуногистохимическим анализом и компьютерной морфометрией. Кроме того, в 2011-2012 гг. появились публикации о применении метода Мюллеровской матричной поляриметрии для диагностики стадий ФП [124].

Практическая значимость пункционной биопсии не вызывает сомнений, однако в вопросе абсолютной целесообразности ПБП при НАЖБП нет единого мнения. Многие исследователи сходятся во мнении, что ПБП показана далеко не каждому пациенту с хроническим заболеванием печени. Так, в 2010 году V.W. Wong и соавторы опубликовали результаты исследования, где было показано, что ПБП может использоваться в качестве второго диагностического метода после неинвазивных тестов, если исследователем получены результаты, характерные для 2 стадии фиброза [86].

В соответствии с положениями по ведению пациентов в НАЖБП/НАСГ, принятыми Европейской ассоциацией по изучению печени (EASL) в 2009 году, в первую линию диагностических мероприятий у пациентов с ИР включают исследование маркеров сыворотки и ультразвуковое исследование (УЗИ) печени. Пункционная биопсия может быть выполнена в случае получения разноречивых результатов или в случае выявления фиброза продвинутых стадий. ПБП может рассматриваться как диагностическое мероприятие первой линии у пациентов с повышенным уровнем аланинаминотрансферазы (АЛТ) и выявленным по данным УЗИ стеатозом. Данное положение действительно до тех пор, пока не будет проведена обширная валидизация неинвазивных методов диагностики. Биопсию печени также рекомендовано проводить перед оперативным лечением ожирения и холецистэктомией [62].

Широкое применение ПБП лимитируется целым рядом факторов, прежде всего – инвазивным характером процедуры, ее стоимостью, наличием осложнений (вплоть до летальных исходов) и противопоказаний. Помимо указанных

доводов, предметом обсуждения в течение последних пяти лет являются вопросы расхождения мнения экспертов в интерпретации результатов, малый объем исследуемого материала и пр. В связи с вышеизложенным, многие авторы советуют подходить критично к определению показаний для проведения пункции печени [86, 56].

Хотя риск серьезных осложнений весьма невысок (1:4000 – 1:10000), около 30% пациентов, подвергшихся пункционной биопсии, указывали на болевой синдром после процедуры. В литературе описаны такие осложнения, как коллапс, пневмоторакс, кровотечение, пункция билиарного тракта. Случаи смерти вследствие кровотечений после ПБП также встречаются, хотя частота развития подобного осложнения крайне мала и достигает 1:10000 в случае выполнения чрескожной ПБП [66].

Исследователи отмечают высокую стоимость пункционной биопсии. Согласно данным поисковых систем Google и Yandex, стоимость биопсии для пациента без страхового полиса составляет в разных странах от 2000 до 7000 долларов США [88].

Кроме того, малый объем исследуемого материала – всего 1:50000 от общей массы печени – может приводить к гиподиагностике заболеваний [74].

Самой серьезной проблемой является расхождение в интерпретации результатов биопсии. А. Regev с соавторами приводит случаи наличия цирроза печени при изучении образцов биоптатов правой и левой долей печени в 14,5% случаев только в одной доле; в другой доле данных за наличие ЦП выявлено не было [149]. V. Ratziu с соавторами описывали разноречивые результаты, полученные с помощью парных биопсий у пациентов с НАСГ [150]. При этом все авторы отмечали сложность интерпретации полученного материала.

В мировой практике широко используются оценочные шкалы фиброза: Knodell, Batts-Ludwig, Scheuer, Metavir и Ishak. В России часто используется шкала Desmet в модификации В.В. Серова и шкала Е.М. Brunt. В 2005 году экспертами из США была предложена единая шкала оценки морфологических изменений при НАЖБП – NAS (NAFLD Activity Score) – как единая система

оценки морфологических изменений при НАЖБП. В основу положена система оценки стеатоза и фиброза по E. Brunt и классификация жирового гепатоза С. Matteoni от 1999 г [126, 39].

Учитывая все нюансы диагностики фиброза при НАЖБП методом пункционной биопсии, большинство исследователей склоняется к мнению, что необходимы современные, высокочувствительные, воспроизводимые, доступные и неинвазивные методы диагностики ФП при НАЖБП.

1.4.2 Ультразвуковое исследование печени

Ультразвуковое исследование (УЗИ) чрезвычайно распространено в общемедицинской практике благодаря безопасности и возможности выявления гепатомегалии, признаков стеатоза печени и портальной гипертензии. [5]. Описание паренхимы при НАЖБП соответствует выражению «ярче, чем нормальная», сосудистый рисунок нечеткий, наблюдается дистальное затухание эхо-сигнала. При высоком содержании жира в паренхиме метод УЗИ считается высокоточным: чувствительность составляет 93% , специфичность – 89% [39]. К недостаткам метода при НАЖБП относится субъективность (зависимость результата от исследователя). Чувствительность и специфичность метода на начальных этапах развития стеатоза печени существенно снижены. Кроме того, метод не позволяет верифицировать стадии НАЖБП.

1.4.3 Магнитно-резонансная и компьютерная диагностика

При НАЖБП магнитно-резонансная томография (МРТ) используется для количественной оценки объема жировой ткани. МРТ считается высокочувствительным и высокоспецифичным методом (при фиброзе 3 стадии и выше чувствительность и специфичность метода превышают 90%) [117].

В то же время в ряде публикаций указывается на низкую результативность МРТ при НАСЖБ и фиброзе печени. В 2009 г. N. Kalra и соавторы получили несовпадение результатов, полученных методом биопсии, с данными

МРТ. Авторы отмечали, что МРТ была полезна в плане получения информации по стеатозу, однако не дала результатов по диагностике фиброза [81].

Компьютерная томография (КТ) печени используется для оценки степени фиброза/стеатоза. Данные, полученные этим методом, являются косвенными, поэтому КТ не получила широкого распространения для диагностики НАЖБП. Основными признаками стеатоза считаются снижение рентгенологической плотности печени и увеличение плотности сосудов печени в сравнении с печеночной тканью [39].

Магнитно резонансная эластография (МРЭ) – еще один высокотехнологичный метод, представляющий наиболее перспективным за счет объединения возможности МР-диагностики и эластографии печени. МРЭ объединяет визуализацию паренхимы печени с возможностью изучения плотности структуры (эластичности) печеночной ткани. Метод считается наиболее точным для диагностики стеатоза и фиброза, позволяющим напрямую измерить эластичность печеночной ткани [89]. МРЭ применяется с 2008 года и пока остается единственным методом диагностики начальной степени фиброза и верификации ранних проявлений стеатоза. [118].

Кроме того, МРЭ – единственный метод диагностики состояния печени как органа; метод также дает представление о топографии фиброза и проценте распределения фиброзной ткани относительно массы печени в целом [28]. На современном этапе ограничением МРЭ является высокая стоимость исследования, недоступная для широкой клинической практики.

1.4.4 Эластография (эластометрия) печени

При фиброзе печени физические свойства паренхимы меняются, печень становится более плотной, поэтому наиболее перспективными на сегодня становятся методы определения эластичности печеночной ткани или ее плотности. В настоящее время известно три разновидности ультразвуковой эластографии печени: транзиентная эластография (transcient), эластография в реальном вре-

мени (real-time) и денситометрия мягких тканей (acoustic radiation force impulse). Каждый метод имеет свои преимущества и недостатки, главным из которых считается отсутствие возможности определения активности фиброза [113]. Широкое распространение в мире получила транзиентная эластография, преимущества которой перед ПБП очевидны. Клиницистов привлекает простота исполнения теста, быстрота получения результата. По наблюдению автора, среднее время проведения эластографии печени (ЭП) составляет 7,5 минут. ЭП удобна для врача и пациента, безболезненна, не требует специальной подготовки пациента к исследованию, может быть применена независимо от тяжести состояния пациента. Метод не имеет противопоказаний, используется в отделениях стационаров и в амбулаторной практике. ЭП воспроизводима, может быть повторена неограниченное количество раз, что делает ее бесценной для динамического наблюдения за прогрессированием/регрессированием фиброза и эффективностью проводимой терапии [120, 129].

Эластография выполняется на аппарате «Фиброскан», Echosens, Франция, представляющем собой датчик с ультразвуковым преобразователем, подающим механические колебания низкой частоты и средней амплитуды. Объем исследуемой ткани составляет в среднем 6 см^3 , что значительно больше объема ткани при пункционной биопсии. Программа оценивает эластичность печени (Liver stiffness measurement, LSM) по данным нескольких тестов и вычисляет результирующую медиану эластичности в единицах измерения килопаскалях (кПа). В настоящее время определены позиции алгоритма по выполнению ЭП. Для того чтобы результаты были признаны достоверными, необходимо:

- 1) выполнить правильную укладку пациента (положение лежа на спине с заведенной за голову правой рукой) и установку датчика эластографа (VI-VIII межреберья по срединно-подмышечной линии; в зону исследования не должны попасть крупные сосуды и образования, края ребер и легкое; исследование проводится в проекции правой доли печени);

- 2) сделать не менее 10 достоверных тестов. При получении меньшего количества тестов исследование не считается достоверным;

3) коэффициент успешности (отношение успешных тестов к общему количеству выполненных (success rate, SR) должен быть не меньше 60%;

4) допустимый интерквартильный коэффициент (IQR) не должен быть более 1/4 медианы эластичности, т.е. $IQR/LSM \leq 30\%$ [135].

По данным пятилетнего проспективного исследования эффективности использования эластографии печени, причинами неудачи ЭП был назван ряд факторов.

1. Индекс массы тела более 30 кг/м² (OR 7,5; p=0,0001).

2. Опыт исследователя/оператора. При количестве исследований менее 500 достоверность полученных результатов снижается (OR 2,5; p=0,0001).

3. Возраст пациента старше 52 лет (OR 2,3; P=0,0001).

4. Наличие диабета 2 типа (OR 1,6; p=0.009).

В исследовании авторы подробно объясняют необходимость хорошей подготовки исследователя к проведению ЭП, а также обсуждают ряд нюансов, связанных с недостоверными результатами эластографии [135].

Недостатком эластографии является отсутствие количественной оценки активности фиброза печени, что лимитирует использование данного метода в диагностике фиброза. Именно оценка активности фиброза имеет наибольшее значение для прогноза, выбора лечебной тактики и эффективности проводимой терапии [108].

Необходимо отметить, что производители попытались улучшить качество проведения эластографии при ожирении, выпустив датчик XL Probe для тучных пациентов. Датчик «large» выполняет расчет на расстоянии от 35 до 75 мм, что улучшает визуализацию и измерение эластичности у пациентов с ожирением.

К настоящему времени чувствительность и специфичность эластографии были неоднократно рассчитаны [71, 158, 86]. Известно, что эти показатели зависят в первую очередь от стадии фиброза. Так, по данным Ч.С. Павлова с соавторами, при отсутствии фиброза печени (F0) показатель диагностической точности эластографии составил 89% (аурос 0,89), для F1 – 88% (аурос 0,88), для F2 – 92% (аурос 0,92), для F3 – 92,5% (аурос 0,92), для F4 – 96% (аурос 0,96)

[108]. Доказана хорошая корреляция данных эластографии со шкалой фиброза Metavir, парциальный коэффициент корреляции 0,71, $p < 0,0001$ [158]. В проведенном недавно мультицентровом исследовании FIBROSTIC было показано, что использование транзистентной эластографии позволяет определить цирроз с большей долей вероятности, чем с использованием маркеров сыворотки крови: AUROC 0,89 – 0,90 и AUROC 0,77 – 0,86, соответственно [96]. Производитель отмечает, что эластография не рекомендуется беременным женщинам, пациентам с кардиостимулятором и пациентам с асцитом.

С 2007 года эластография печени стала проводиться в России. В настоящее время этот метод занимает достойное место в ряду стандартных диагностических мероприятий [95].

1.4.5 Лабораторные методы оценки фиброза печени

В последние годы возрос интерес к разработке суррогатных серологических маркеров фиброза, что обусловлено неинвазивностью метода, возможным снижением стоимости обследования, относительно быстрым получением результата и доступностью мониторинга динамики фиброза [165, 130]. С позиций современного подхода, идеальный биомаркер должен удовлетворять следующим характеристикам: быть высокочувствительным и специфичным для верификации различных стадий фиброза; быть безопасным, недорогим и воспроизводимым; характеризовать динамику развития или регрессирования фиброза; давать минимальное количество ложноположительных результатов.

В настоящее время используются следующие маркеры:

- отношение аспаратаминотрансферазы (АСТ) к аланинаминотрансферазе (АЛТ) (чувствительность 53%, специфичность 100%);
- PGA (протромбин, гаммаглутанилтранспептидаза (ГГТ), аполипопротеин А1), специфичность 91%, чувствительность – 81%;
- APRI (АСТ/количество тромбоцитов) – чувствительность 89%, специфичность – 85%;

– тест FibroSpect II (гиалуроновая кислота, тканевой ингибитор металлопротеиназы-I (TIMP-I), α 2 макроглобулин) – чувствительность 83,5%, специфичность 66,7%;

– Fibro Test/FibroSure (γ 2 макроглобулин, γ 2 глобулин, γ глобулин, Апо А1, ГГТ, общий билирубин) – чувствительность 75%, специфичность 85%;

– FibroIndex (количество тромбоцитов, АСТ, ГГТ) – чувствительность 78%, специфичность 74%;

– FibroMeter (количество тромбоцитов, протромбиновый индекс, возраст, γ 2 макроглобулин, АСТ, гиалуроновая кислота, остаточный азот) – чувствительность 81%, специфичность 84%;

– Forns (возраст, количество тромбоцитов, ГГТ, холестерин) – чувствительность 94%, специфичность 51%;

– Hepascore (возраст, пол, билирубин, ГГТ, гиалуроновая кислота и γ 2 макроглобулин) – чувствительность 63%, специфичность 89%;

– FIB-4 (тромбоциты, АСТ, АЛТ, возраст) – чувствительность 70%, специфичность 74%;

– индекс SHASTA (гиалуроновая кислота, АСТ, альбумин) – чувствительность 100%, специфичность 52%;

– Simple test (возраст, гипергликемия, тромбоциты, АСТ\АЛТ, альбумин, индекс массы тела) – чувствительность 78%, специфичность 58%;

– OELF/ELF (возраст, гиалуроновая кислота, N-концевой пептид коллагена III типа, TIMP-I) – чувствительность 90%, специфичность 41% [130].

Как правило, маркеры оцениваются в комбинации между собой или в сочетании с такими данными, как пол, возраст, признаки МС и пр. Индексы, используемые для оценки фиброза, легко рассчитать, и они с успехом используются в повседневной практике.

В России распространение получили тесты SteatoScreen (СтеатоСкрин), FibroTest (ФиброТест) и FibroMax (ФиброМакс), выполняемые крупными лабораториями страны. Тесты разработаны французской компанией Биопредиктив, недостатками являются стоимость (до 400 долларов США) и снижение досто-

верности при наличии синдрома холестаза (уровень ГГТ и общего билирубина входят в расчетные формулы теста) [44].

Как видно из приведенных данных, поиски идеального теста или параметра, дающего хотя бы 95% чувствительность и специфичность, все еще продолжаются. В настоящее время для диагностики фиброза печени и оценки активности фиброза применяется комбинация неинвазивных тестов, включающая проведение эластографии печени и исследование сывороточных маркеров для оценки активности фиброза

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование состояло из двух этапов (рис. 1). На первом этапе в **одномоментное исследование** были включены 398 человек, первично обратившихся на амбулаторный прием врача-терапевта в ООО «Преображенская клиника» за период с 1 января 2008 г. по 31 декабря 2009 г. На консультацию терапевта пациенты направлялись врачами других специальностей либо обращались самостоятельно. На данном этапе перед исследователем стояли задачи оценить структуру патологии печени у амбулаторных пациентов и определить частоту факторов риска фиброза печени, выявленного методами неинвазивной диагностики фиброза.

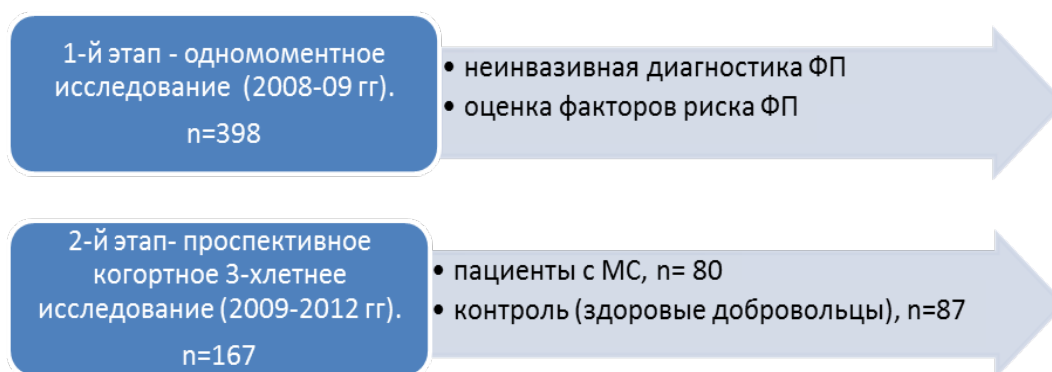


Рисунок 1. Дизайн исследования

Критерии включения пациентов в исследование были следующими:

- Амбулаторный пациент в возрасте старше 18 лет;
- Пациент добровольно согласился участвовать в исследовании и подписал информированное согласие.

Критериями исключения из исследования на I этапе были:

- отсутствие подписанного информированного согласия;
- диагностированный ранее цирроз печени;
- наличие желчнокаменной болезни;

- онкологические заболевания (на период исследования и в анамнезе);
- аутоиммунные, лекарственные, токсические и генетически детерминированные заболевания печени (болезнь Вильсона-Коновалова, гемо-хроматоз и пр.);
- наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (прогрессирующая хроническая сердечная недостаточность и пр.) и декомпенсации хронических заболеваний (учитывались данные амбулаторной карты и другой представленной медицинской документации, анамнез, наследственность, результаты медицинских исследований).

Следующим этапом стало выполнение **проспективного когортного исследования**, в которое из общего количества участников (398) было включено 167 человек для трехлетнего наблюдения.

Включение во 2 этап исследования происходило следующим образом:

1. Группа 1 (n=80) была сформирована методом генерации случайных чисел из 108 пациентов с МС, участвовавших в 1 этапе исследования. Первоначально в группу входило 83 участника, но в дальнейшем из наблюдения выбыло 3 человека, поэтому математический анализ и обработка данных проводились из расчета n=80.
2. Группа 2 (n=87) – здоровые добровольцы, выразившие желание участвовать в исследовании в качестве группы контроля. Группа была сформирована методом генерации случайных чисел из 130 пациентов без признаков заболевания печени, участвовавших в 1 этапе исследования.

Задачи данного этапа состояли в оценке динамики прогрессирования/регрессирования ФП у пациентов с МС за период трехлетнего наблюдения и разработке алгоритма диагностики фиброза, удобного в применении для врача общей практики и терапевта поликлиники. Оценивали следующие позиции: частоту МС у пациентов, обратившихся на прием врача-терапевта; изменения клиничко-инструментальных и лабораторных данных пациентов указанных групп наблюдения; влияние различных факторов на скорость прогрессирова-

ния/регрессирования ФП у пациентов с МС; возможную взаимосвязь между наличием ФП, диагностированного с помощью неинвазивных методов, и заболеваемостью СД, АГ, ИБС. Для решения частных задач из групп формировались подгруппы для исследований «случай-контроль», характеристики приведены ниже в соответствующих разделах. Исследование проводилось по унифицированному протоколу.

Помимо общих критериев включения, принимались критерии включения в группы.

Критериями включения пациентов в группы являлись:

- для первой группы – наличие МС (количество включенных – 80 человек); диагноз МС устанавливали по критериям ВНОК (2007) [21].
- для второй группы – отсутствие МС (контроль); отсутствие жалоб, клинических и лабораторных признаков хронического заболевания печени (количество включенных – 87 человек).

На 2 этапе критерием исключения было наличие вирусного гепатита или указания о перенесенном вирусном гепатите в анамнезе.

На предложенное диспансерное наблюдение согласились все участники исследования. Дизайн 2 этапа исследования был представлен следующим образом (рис. 2):



Рисунок 2. Дизайн 2 этапа исследования

1 визит (начальный) – включение в исследование (апрель 2008 – апрель 2009 гг.).

2 визит (промежуточный) – через 12 месяцев от 1 визита.

3 визит (завершающий) – через 24 месяца от 2 визита.

Длительность наблюдения составила 36 месяцев (3 года).

На 1 визите подписывали документированное информированное согласие, проводили оценку критериев включения и исключения, осуществляли сбор демографических и анамнестических данных, выполняли антропометрические измерения. Врачом-терапевтом выполнялся детальный объективный осмотр. Проводили лабораторную и инструментальную диагностику (исследования крови, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, эластографию печени). Подробное описание лабораторных и инструментальных тестов приведено ниже в разделе «Методы физикального, лабораторного и инструментального обследования».

На 2 и 3 визитах проводили повторные физикальные, лабораторные и инструментальные исследования с последующей статистической обработкой полученных данных.

2.2 Рекомендации в рамках наблюдательной программы

При наличии избыточной массы тела и/или ожирения пациентам объяснялись основы рационального питания с дальнейшими рекомендациями по изменению пищевого поведения. Пациентам предлагалось ограничить потребление жиров до 25% от суточной калорийности, из них животных жиров – до 7% и растительных – до 13-15%. Пациентам рекомендовали уменьшить потребление транс-жиров (содержатся в консервах, молочных продуктах, мясе, спредах, кондитерских изделиях и пр.). В качестве улучшения липидного статуса рекомендовали добавить в пищевой рацион оливковое, рапсовое, льняное масла в количестве 1 столовая ложка в сутки [20, 80].

Доля углеводов в суточном рационе не должна была превышать 55 %, предлагали ограничение сахара до 8-10 % от общей потребляемой калорийности. Пациентам были рекомендованы продукты, богатые пищевыми волокнами и имеющие низкий гликемический индекс (бобовые, свежие несладкие овощи и фрукты, зелень, ягоды, орехи, цельнозерновые злаки и пр.). Количество белка

должно было составлять 20-25% %, пациентам рекомендовали увеличение потребления рыбы и морепродуктов до 3-7 раз в неделю [20, 80].

Всем пациентам предлагали увеличить двигательный режим (рекомендовалась пешая ходьба или эквивалентная физическая нагрузка умеренной интенсивности 100-120 минут в день 5-7 дней в неделю) [2].

При повышении уровня холестерина пациентам рекомендовали повторное изучение липидного спектра через 2-4 недели со строгим соблюдением условий подготовки к обследованию (забор крови после 12-тичасового голодания); также всем пациентам предлагали методы немедикаментозной коррекции гиперлипидемии. При получении повторного результата с повышенным уровнем холестерина пациенты продолжали немедикаментозную коррекцию дислипидемии и, при необходимости, получали медикаментозную терапию в соответствии с общепринятыми стандартами терапии. При выявлении атерогенной дислипидемии оценивали общий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (шкала SCORE), с пациентами обсуждали индивидуальные особенности профилактики сердечнососудистых заболеваний (ССЗ), определяли оптимальный уровень ЛПНП и назначали гиполипидемическую терапию ингибиторами фермента ГМК-КоА редуктазы (статины). Пациенты получали аторвастатин или симвастатин, средние дозы 20 мг. [37].

Всем пациентам с повышенным плазменным уровнем триглицеридов, независимо от того, в состав какой группы они входили, рекомендовали отказ от употребления алкоголя. Пациентам, принимающим алкоголь регулярно (более 30 г/сутки для мужчин и 20 г/сутки для женщин), рекомендовали полное прекращение употребления спиртосодержащих напитков.

Всем курящим пациентам рекомендовали отказаться от употребления никотина и никотинсодержащих продуктов, согласно рекомендациям ВОЗ.

Пациентам с АГ помимо немедикаментозных мер коррекции АД (диета, регулярные физические нагрузки, снижение веса при избыточной массе тела) рекомендовали ограничение употребления поваренной соли до 5 г/сутки. Пациенты с АГ получали антигипертензивную терапию в виде монотерапии или

комбинированной терапии с использованием препаратов следующих групп оригинальных препаратов: антагонист ангиотензина II рецепторов (валсартан), диуретики (гидрохлортиазид), антагонисты кальция (амлодипин), фиксированные комбинации вышеуказанных препаратов, бисопролол. Препараты назначали с учетом Национальных рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии [37].

При диагностике нарушений углеводного обмена пациентам с избыточной массой тела и ожирением давали рекомендации по соблюдению диеты со сниженной калорийностью, рекомендовали увеличение физической активности и ведение дневника питания с последующим анализом записей. При наличии нарушенной тощаковой гликемии, нарушения толерантности к глюкозе в качестве «стартовой» терапии назначался метформин в монотерапии, суточная доза составляла 500-1500 мг/сут. При наличии СД 2 типа назначали метформин в дозе от 500 до 2000 мг в сутки в комбинации с гликлазидом в дозе 30-60 мг/сут или ингибитором дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП 4) вилдаглиптином, суточная доза составляла 50-100 мг [2, 18, 19].

2.3 Лабораторные и инструментальные методы исследования

Всем пациентам проводился унифицированный для целей исследования сбор анамнестических данных, включающий анамнез заболевания и анамнез жизни, исследование факторов риска, оценку симптомов сердечнососудистых заболеваний, эндокринной патологии, онкологических заболеваний и заболеваний печени у пациента и родственников первой линии; оценивающий применение лекарственных средств, употребление алкогольсодержащих напитков. Кроме того, оценивалось наличие в анамнезе указаний на предшествующие заболевания печени (в том числе перенесенные паразитарные инвазии).

На визитах проводилось классическое физикальное исследование для выявления признаков хронических заболеваний печени (включая осмотр кожи, слизистой рта, склер, пальпацию живота, выявление гепатомегалии).

Антропометрия включала измерение массы тела, роста и последующее вычисление индекса массы тела (ИМТ) по формуле, где делимое — масса тела (кг), а делитель — рост (m^2). Избыточная масса тела характеризовалась значениями ИМТ от ≥ 25 до < 30 кг/ m^2 . Ожирение характеризовали как значение ИМТ ≥ 30 кг/ m^2 . Градация ожирения по степеням была представлена в соответствии с общепринятыми подходами к диагностике МС: ИМТ 30,0-34,99 кг/ m^2 — ожирение I степени; ИМТ 35,0-39,99 кг/ m^2 — ожирение II степени; ИМТ $\geq 40,0$ — ожирение III степени [14, 36].

Окружность талии измеряли гибкой сантиметровой лентой в положении стоя. Лента накладывалась строго горизонтально по условной линии, проходящей через середину расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним краем ребер [21]

Диагностику АГ проводили согласно «Российским национальным рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии» второго пересмотра [37]. АД измеряли после 5-минутного отдыха в спокойном состоянии, пациент располагался в удобной позе, рука на столе, манжету накладывали на плечо на уровне сердца при условии положения нижнего ее края на 2 см. выше локтевого сгиба. Для оценки уровня АД на каждой руке выполняли не менее двух измерений с интервалом не менее 2 минут; при разнице ≥ 5 мм. рт. ст. производили дополнительное измерение; за конечное (регистрируемое) значение принимали среднее из 2-3 последних измерений. Для диагностики гипертрофии левого желудочка сердца, гипертонической нефропатии выполняли электрокардиографическое исследование (ЭКГ), эхокардиографию (ЭхоКГ), анализы крови на определение уровня креатинина, анализ мочи на обнаружение микроальбуминурии.

Пациентам с АГ проводили суточное холтеровское мониторирование ЭКГ, АД и дыхания (Кардиотехника, Инкарт, Россия). По результатам мониторирования диагностировали синдром обструктивного апноэ сна (СОАС).

Уровень глюкозы плазмы крови определяли на биохимическом анализаторе Hitachi, модель 905, GmbH, Япония. Диагностика нарушений углеводного

обмена (нарушенная тощаковая гликемия, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет) проводилась согласно рекомендациям ВОЗ от 1999 г. [163].

Исследование 13 биохимических параметров (общий белок, белковые фракции, глюкоза, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, ГГТП, общий холестерин, общий и прямой билирубин, мочеви́на, креатинин, моче́вая кислота) проводили на биохимическом анализаторе Hitachi, Япония.

Диагностику нарушений липидного обмена проводили согласно рекомендациям [52, 4]. Содержание холестерина ЛПВП и триглицеридов определяли на анализаторе Hitachi, Япония. Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле $КА=ОХС/ЛПВП$. Уровень холестерина липопротеидов низкой (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Фридвальда.

Тиреотропный гормон определяли на аппарате VIDAS (анализатор жидкостей флуориметрический, производитель BioMerieux SA, Франция).

Метаболический синдром (МС) диагностировали по критериям ВНОК (2007) при наличии основного признака в комбинации с двумя дополнительными критериями. Основным признаком считали центральный (абдоминальный) тип ожирения, определявшийся как увеличение окружности талии (ОТ) более 80 см. у женщин и более 94 см у мужчин. Дополнительными критериями считали наличие артериальной гипертензии ($АД \geq 140/90$ мм.рт.ст.), повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л), снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин), повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности ($> 3,0$), гипергликемию натощак (глюкоза плазмы крови $\geq 6,1$ ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ ммоль/л и $\leq 11,1$ ммоль/л) [21].

Всем пациентам выполняли ультразвуковое исследование печени на аппарате «Sonoline-G60S», Siemens, и эластографию печени на аппарате «FibroScan», Echosens, в положении пациента лежа на спине с максимально заведенной за голову правой рукой в проекции правой доли печени по средней подмышечной линии в 9-10 межреберных промежутках. Для изучения выбира-

лись участки на глубине 25-65 мм от поверхности кожи, оценку проводили по ориентиру – синхронной ультразвуковой картине. В выбранных участках не должны были находиться крупные сосуды, расположенные рядом структуры: ребра, плевра или ткань легкого, кишечник. Проводили 10 измерений в разных точках, датчик располагали перпендикулярно по отношению к поверхности кожи над исследуемым участком. Среднее значение в каждом исследовании характеризовало эластический модуль печени, результат выражался в кПа.

Хронический вирусный гепатит диагностировался по критериям ВОЗ с учетом всех данных клинического и лабораторно-инструментального обследования (клинический осмотр, данные ультразвукового исследования, биохимические показатели, маркеры вирусных гепатитов, ДНК/РНК диагностика) [50]. Признаками хронического вирусного гепатита В считали наличие HBsAg, anti-HBc IgM, HBcor, HBe; фазу репликации верифицировали по обнаружению ДНК ПЦР ВГВ. Признаками хронического вирусного гепатита С считали наличие в сыворотке крови anti-HCV, фазу репликации диагностировали по обнаружению РНК вируса в крови. Пациентам с выявленной репликацией вируса гепатитов В или С проводили дальнейшую диагностику: определение в сыворотке крови анти-HDV, HDV РНК, анти HGV и HGV РНК. Всем пациентам с их согласия были проведены тесты анти ВИЧ и реакция Вассермана. Вирусологическую диагностику проводили в лаборатории «ХЕЛИКС» г. Санкт-Петербург методом ИФА и ПЦР-диагностики.

Исключение лекарственных повреждений печени проводили с помощью тщательного опроса и сбора анамнеза.

Для выявления пациентов, регулярно употребляющих алкоголь, применяли опросник «CAGE» (приложение А). Сумма ответов 2 балла и более трактовалась как признак регулярного употребления алкоголя. Для оценки объема употребляемых спиртных напитков применялась анкета «AUDIT» (приложение Б). Одна стандартная доза алкоголя была приблизительно равна 25 мл крепких спиртных напитков (водка, коньяк) или 125 мл вина, или 250 мл пива. Исследователями оценивались следующие ситуации:

1. Употребление алкоголя в объеме одной-двух стандартных доз для мужчин и одной стандартной дозы для женщин ИЛИ редкое употребление алкоголя ИЛИ полное отсутствие употребления спиртных напитков – 0 баллов.

2. Регулярное употребление алкоголя в количестве 3-4 стандартных доз в день для мужчин или 2 стандартных доз для женщин – 1 балл.

3. Систематическое употребление 5 и более стандартных доз алкоголя (60 мл чистого спирта) ИЛИ пребывание в состоянии алкогольного опьянения 1 раз в неделю и чаще – 2 балла.

Для определения приверженности пациентов к лечению исследователь использовал опрос, на основании чего делались выводы о большей/меньшей приверженности к терапии. Результаты опроса были отражены в виде баллов. Ниже приведена условная градация ответов.

1. Пациент не выполнял врачебные рекомендации или выполнял их частично (менее чем 50% выполнение рекомендаций), то есть не принимал лекарственные препараты или принимал их 1-2 раза в неделю – 0 баллов.

2. Пациент выполнял врачебные рекомендации нерегулярно: допускал пропуски в приеме препаратов или принимал препараты 3-4 раза в неделю (50-80% выполнение рекомендаций) – 1 балл.

3). Пациент соблюдал врачебные предписания 5-7 раз в неделю (80% выполнение рекомендаций) – 2 балла.

Пункционную биопсию печени выполняли в сложных диагностических случаях, в том числе для верификации степени фиброза печени и проведения морфологической диагностики цирроза печени. Исследование проводили с окрашиванием суданом, гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону в гистологической лаборатории патологоанатомического бюро СОКБ №1. В ходе исследования за период трехлетнего наблюдения в сложных диагностических случаях и/или при неуспешности эластографии печени было выполнено 7 пункционных биопсий.

2.4 Методы статистической обработки

Статистическую обработку проводили с помощью статистических пакетов «Statistica for Windows 5,0», Statsoft Inc., USA; NCSS и SPSS, версия 18 (SPSS Inc.) [13, 46, 55]. При нормальном распределении данные приводили в виде средних и стандартных отклонений. Различия оценивали с помощью вариационной статистики. При распределении, отличном от нормального, для характеристики групп и различий между ними использовали медианы, 25% и 75% критерии Манна-Уитни, Краскала-Уоллиса; корреляционный анализ (коэффициент корреляции Спирмена) и анализ выживаемости (метод Каплан-Мейера), точный критерий Фишера, критерий χ^2 [55]. Изучение выборки для определения нормальности распределения осуществляли с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Данные представлены в виде медианы, размаха выборки и в формате «среднее арифметическое \pm стандартное квадратичное отклонение» в случае наличия распределения, близкого к нормальному.

Набор пациентов в группы для трехлетнего исследования проводили по номерам регистрационных карт методом генерации случайных чисел (продукт программы Statistica, генерация случайных чисел с непрерывным распределением с использованием стандартного метода инверсии).

Статистическую значимость различий частот в группах оценивали с помощью критерия χ^2 и, при малой частоте переменных и численности групп менее 100 человек, точного критерия Фишера. С помощью пакета статистической обработки EXCEL 2010 выстраивали ящичковые диаграммы Тьюки, а также производили вычисление уравнения множественной регрессии.

Консультативная помощь в математической обработке результатов осуществлялась кандидатом технических наук А. А. Лившицем.

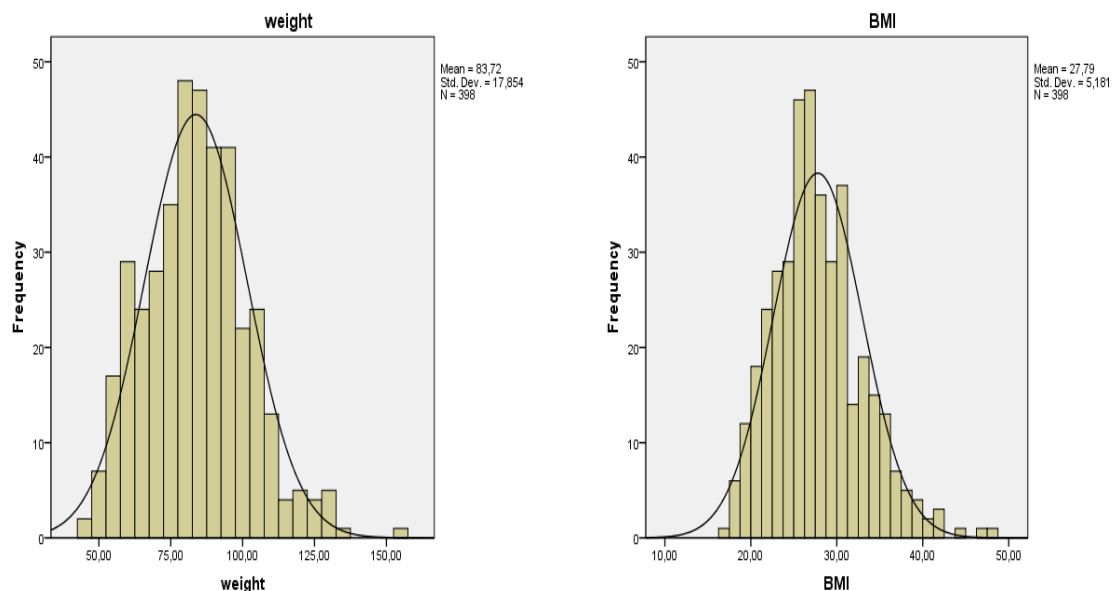
Проведение исследования одобрено этическим комитетом ГБОУ ВПО УГМА Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ГЛАВА 3. ОЦЕНКА ЧАСТОТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ФАКТОРОВ РИСКА ФИБРОЗА (1 ЭТАП)

3.1 Общая характеристика пациентов

На первом этапе исследования проводили включение пациентов в группу наблюдения. Участие в исследовании было предложено пациентам, обращавшимся на амбулаторный прием врача-терапевта Преображенской клиники самостоятельно для проведения ежегодного медицинского обследования или по направлению врача любой специальности. Период включения составлял 12 месяцев: с 1 апреля 2008 г. по 1 февраля 2009 г. В исследование включено 398 человек в возрасте от 17 до 73 лет, медиана 39,87, 25% ДИ 38,81; 75% ДИ 40,93. Среди включенных преобладали мужчины – 274 человек (68,84%); количество включенных женщин – 124 (31,16%).

Превалировали пациенты с нормальной и избыточной массой тела с доминированием абдоминального типа ожирения (таблица 1, рисунки 3, 4). Кривые соответствовали параметрическому типу распределения.



a)

б)

Рисунок 3. Графики распределения пациентов по массе тела (а) и ИМТ (б) в начале исследования

На рисунке 4 представлены диаграммы, характеризующие показатели массы тела и ИМТ всех пациентов, включенных в исследование.

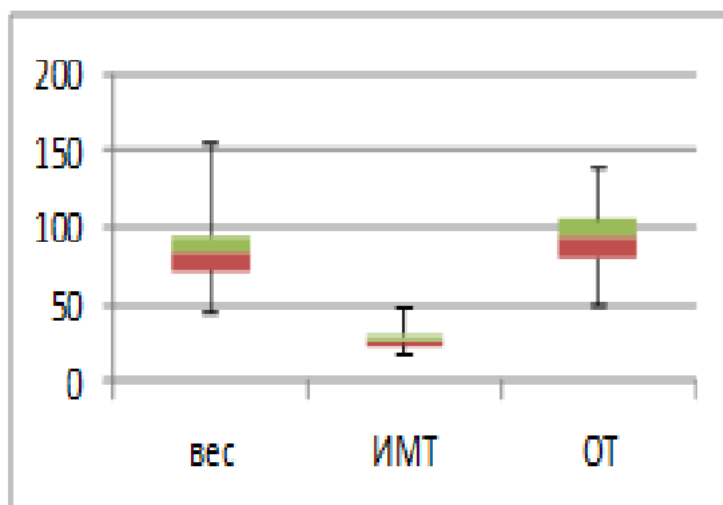


Рисунок 4. Некоторые антропометрические характеристики (медианы, минимальные и максимальные значения, интерквартильный размах)

Исследователем была оценена частота МС среди пациентов, обратившихся на прием терапевта. На рисунке 5 приведены диаграммы, иллюстрирующие частоту избыточной массы тела, ожирения и МС.

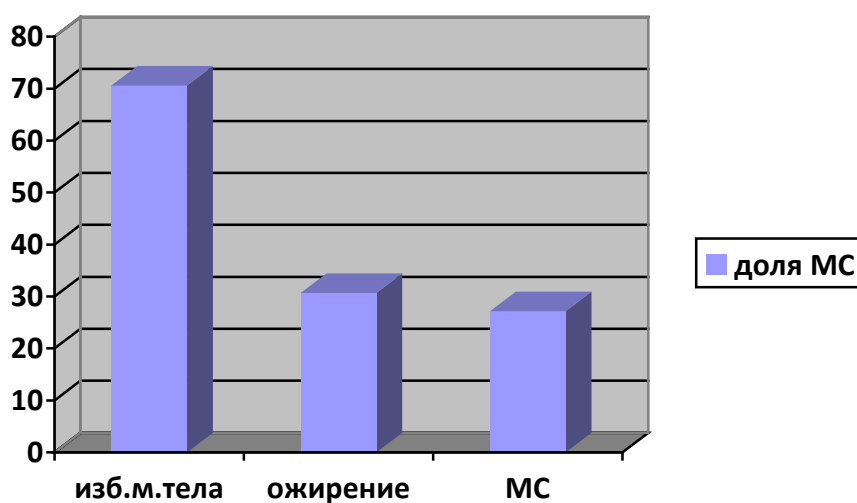


Рисунок 5. Частота МС среди пациентов, обратившихся на обследование

У 281 человека (70,6%) были выявлены отклонения в виде увеличения ИМТ более 25 кг/м². Из этого количества пациентов ожирение разных степеней выраженности было диагностировано у 122 человек (30,65% от общего количества обследованных), а наличие МС – у 108 пациентов. Доля пациентов с МС составила 27,14%, что согласуется с известными научными данными по распространенности МС [11, 99, 123].

Средний возраст женщин составил 39,48±11,11 лет, мужчин – 40,06±10,61 лет. Средний ИМТ у мужчин составил 28,6±24,62 кг/м², женщин – 25,98±5,87 кг/м². В таблице 1 представлены антропометрические характеристики пациентов.

Таблица 1

Антропометрические характеристики пациентов

Характеристика группы	Рост, см	Масса тела, кг	ИМТ кг/м ²	Объем талии (ОТ), см	Возраст, лет
Женщины, n = 124	165,41±6,45	71,00±16,05	25,98±5,87	81,96±17,17	39,48±11,11
Мужчины, n = 274	176,78±6,96	89,48±15,51	28,62±4,62	99,25±14,47	40,06±10,61

У большинства пациентов увеличение печени было выявлено при проведении планового ультразвукового исследования органов брюшной полости или при врачебном осмотре. У пациентов, направленных на прием терапевта врачами других специальностей, основными поводами для обращения явились заболевания и изменения лабораторных параметров. На рисунке 6 представлены диаграммы некоторых лабораторных параметров на момент включения пациентов в исследование.

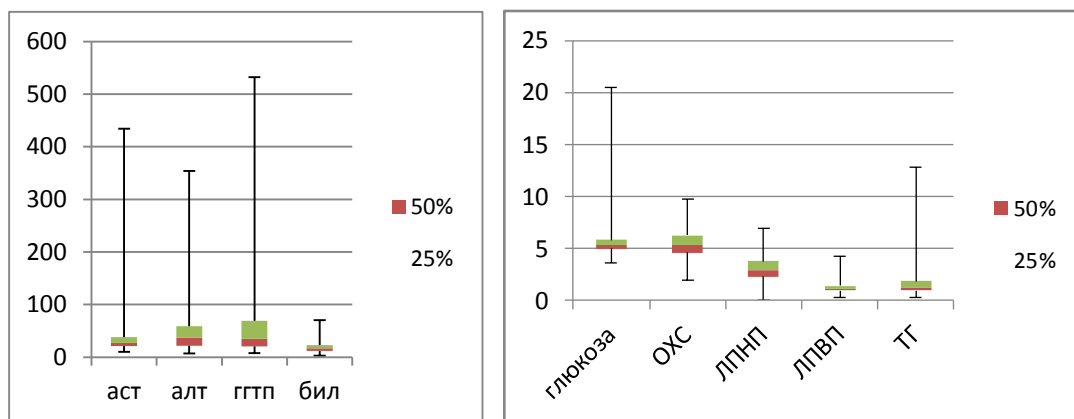


Рисунок 6. Некоторые лабораторные параметры (медианы, минимальные и максимальные значения, интерквартильный размах)

Всем пациентам проводилась эластография печени, медиана показателя эластичности в целом составила 6,17 кПа, стандартное отклонение 4,594. Представленный ниже рисунок 7 демонстрирует увеличение частоты регистрации показателей эластичности печени выше 7 кПа у пациентов с массой тела 100 кг и более.

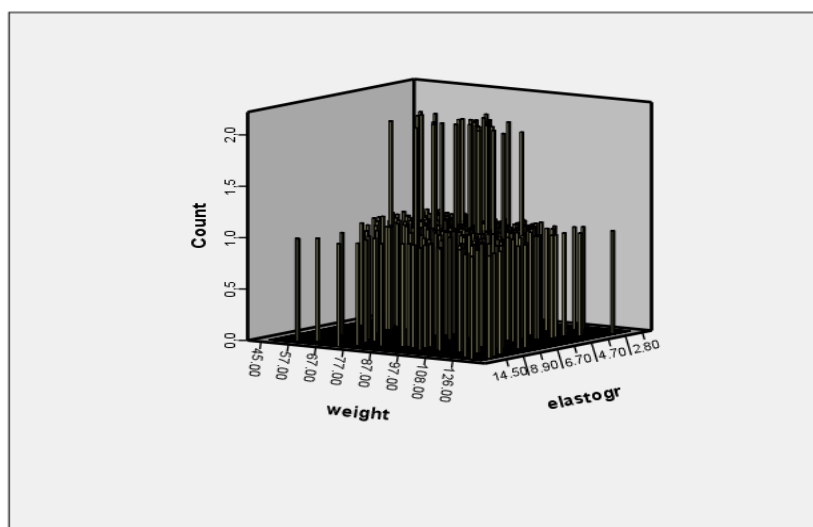


Рисунок 7. Частота выявления избыточной массы тела и результаты эластографии

Пациенты были распределены по подгруппам в зависимости от степени фиброза, выявленного по данным эластографии. Деление проводилось исходя из следующих характеристик:

- 1) F0 – эластичность до 5.8 кПа;
- 2) F1 – 5,8-7,2 кПа;
- 3) F2 – 7,3-9,5 кПа;
- 4) F3 – 9,6-12,1 кПа;
- 5) F4 – более 12,2 кПа.

В дальнейшем группы с F3 и F4 были объединены в группу выраженного, «продвинутого» фиброза (Fibrosis advance, Fadv.). На диаграмме (рисунок 8) представлено распределение пациентов в группы по стадиям фиброза, выявленного методом эластографии.

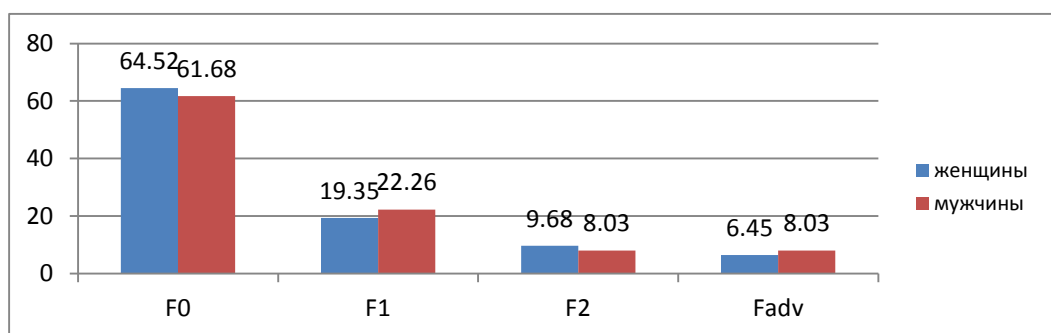


Рисунок 8. Диаграмма распределения пациентов с различными стадиями фиброза по данным эластографии, %

Значения эластограммы, соответствовавшие наличию фиброза, были выявлены более чем у трети участников исследования (рисунок 9).

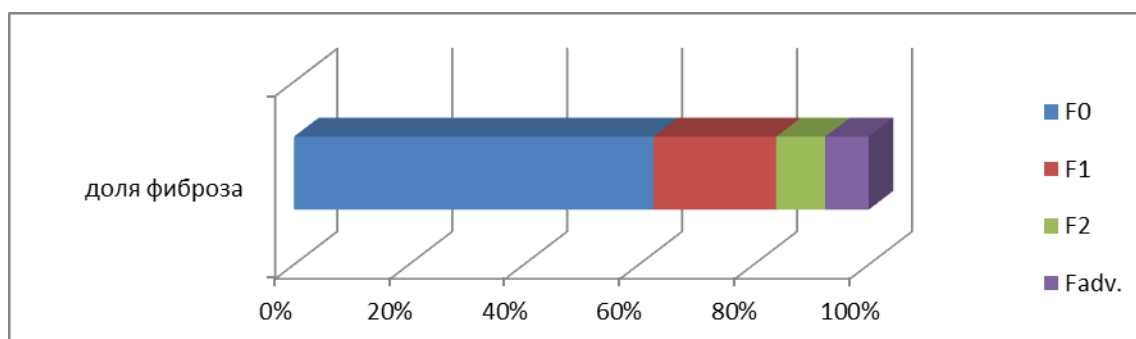


Рисунок 9. Частота различных стадий фиброза у пациентов, n=398, данные эластографии, %

Частота выявления фиброза различных стадий не различалась у мужчин и женщин и составила в целом 37,44% (149 человек), мужчин – 26,38% (105 чел.), женщин 11,06% (44 чел.). Фиброз выраженных стадий, F adv., встречался в 7,54% случаев (у 8 жен. и 22 муж.). Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2

Частота выявления фиброза печени среди обследованных пациентов

Параметры	F0, n (%), кПа	F1, n (%), кПа	F2, n (%), кПа	F adv. n (%), кПа
Всего чел. в группе (n=398)	249 (62,56%) 4,62±0,68	85 (21,36%) 6,45±0,42	34 (8,54%) 8,21±0,64	30 (7,54%) 15,87±12,64
Женщин всего (n=124)	80 (64,52%) 4,51±0,83	24 (19,35%) 6,42±0,35	12 (9,68%) 8,24±0,73	8 (6,45%) 21,93±21,92
Мужчин всего (n=274)	169 (61,68%) 4,67±0,75	61 (22,26%) 6,46±0,45	22 (8,03%) 8,19±0,61	22 (8,03%) 13,67±6,43

Примечание: F0 – нет фиброза, F1 – фиброз печени 1 стадии, F2 – 2 стадии, Fadv.-фиброз печени 3 и 4 стадий.

Характеристика биохимических параметров в группах по выделенным стадиям фиброза представлена в таблице 3. Статистически значимые различия получены в группах пациентов с F1-3 в сравнении с F0.

Таблица 3

Характеристика биохимических параметров у пациентов с различными стадиями фиброза

Биохимические параметры	Стадии фиброза			
	F0	F1	F2	F adv.
АСТ, Ед/л	29,90±22,61	48,54±64,42*	49,84±44,24*	58,17±31,48*
АЛТ, Ед/л	39,15±34,03	68,18±82,02**	69,58±57,65**	84,63±61,00**
ГГТ, Ед/л	43,60±44,86	63,76±63,07**	104,63±107,61**	91,97±69,67**

Билирубин общий, мкмоль/л	18,08±8,87	17,97±8,08 ^{НЗ}	19,26±6,55 ^{НЗ}	17,35±6,00 ^{НЗ}
Билирубин прямой, мкмоль/л	4,03±1,56	4,15±1,61 ^{НЗ}	4,49±1,16 ^{НЗ}	4,51±1,50 ^{НЗ}
Мочевая кислота, мкмоль/л	344,13±123,42	362,52±125,80 ^{НЗ}	432,03±140,89*	401,23±139,16*
Глюкоза, ммоль/л	5,39±1,25	5,39±0,72 ^{НЗ}	6,04±0,72*	6,00±1,02*
Общий холестерин, ммоль/л	5,48±1,22	5,43±1,51 ^{НЗ}	6,14±1,54*	5,30±1,39 ^{НЗ}
ЛПВП, ммоль/л	1,27±0,38	1,22±0,47 ^{НЗ}	1,23±0,37 ^{НЗ}	1,15±0,38 ^{НЗ}
ЛПНП, ммоль/л	3,10±1,05	3,09±1,28 ^{НЗ}	3,74±1,14 ^{НЗ}	2,95±1,14 ^{НЗ}
ТГ, ммоль/л	1,47±1,02	1,51±0,92 ^{НЗ}	1,68±0,83 ^{НЗ}	1,50±1,06 ^{НЗ}
ТТГ, мкМЕ/мл,	2,48±1,92	2,40±1,32 ^{НЗ}	3,00±1,26 ^{НЗ}	2,11±1,11 ^{НЗ}
РПД, мм	136,78±16,55	141,18±18,10**	151,56±15,00**	146,83±19,52**
РЛД, мм	68,61±13,01	72,68±13,49*	75,41±14,16*	79,90±16,82*
ЭП, кПа	4,62±0,78	6,47±0,37**	8,21±0,64**	15,87±12,64**

Примечание: РПД – размеры правой доли печени, РЛД – размеры левой доли печени, ЭП – эластичность печени; *статистически значимые различия с группой пациентов, не имеющих фиброза ($P < 0,05$), ** ($P < 0,001$), НЗ – нет значимых различий.

На рисунке 10 в качестве примера приведен характер распределения холестерина ЛПНП у пациентов с различными стадиями фиброза печени.

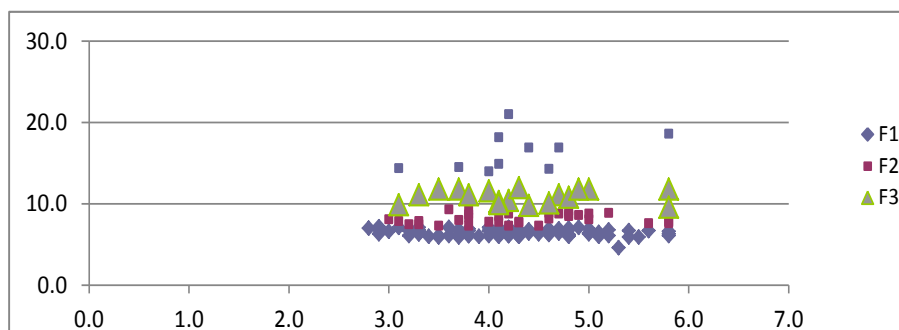


Рисунок 10. Характер распределения индивидуальных показателей уровня ЛПНП у пациентов с различными стадиями фиброза печени

3.2 Оценка частоты факторов риска фиброза печени

В исследовании оценивали частоту основных факторов риска ФП, таких как наличие ДНК/РНК вирусов гепатита, избыточная масса тела, употребление алкогольных напитков, курение, наличие в анамнезе указаний на перенесенные паразитарные инвазии (описторхоз или лямблиоз), а также наличие СД и АГ (таблица 4). Наиболее часто встречались следующие факторы риска ФП: наличие хронических вирусных гепатитов, артериальной гипертензии, избыточной массы тела; употребление алкоголя, курение. Реже встречались такие факторы риска как сахарный диабет, наличие в анамнезе паразитарных инвазий (лямблиоза или описторхоза).

При проведении лабораторных исследований было выявлено, что наличие изменений, характерных для ФП, сопровождалось отклонением от нормы значений АЛТ, АСТ, ГГТ, а также параметров углеводного и липидного обмена. Так, при Fadv. медианы АСТ и АЛТ составили 58,17 и 84,63 Ед/л, соответственно; различия с группой не имевших фиброза были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Таблица 4
Частота выявления факторов риска

Факторы риска		F0	F1	F2	F adv.
ВГ: ДНК/РНК «-» (n=57)	жен (n=18)	12 (66,67%)	3* (16,67%)	3* (16,67%)	—
	муж (n=39)	21 (53,85%)	10 (25,64%)	3* (7,69%)	5* (12,82%)
ВГВ, ДНК «+» (n=34)	жен (n=10)	5* (50%)	3* (30%)	1* (10%)	1* (10%)
	муж (n=24)	9 (37,5%)	7 (29,17%)	1* (4,17%)	7 (29,16%)
ВГС, РНК «+»	жен (n=21)	9	6	3*	3*

(n=44)		(42,86%)	(28,57%)	(14,29%)	(14,28%)
	муж (n=23)	8 (34,78%)	9 (39,13%)	1* (4,35%)	5* (21,74%)
ВГВ «+», ВГС «+» (n=9)	жен (n=4)	2* (50%)	1* (25%)	–	1* (25%)
	муж (n=5)	3* (60%)	2* (40%)	–	–
Избыточная масса тела (ИМТ >25) (n=279)	жен (n=63)	32 (50,79%)	16 (25,40%)	9 (14,29%)	6 (9,52%)
	муж (n=216)	123 (56,94%)	53 (24,54%)	22 (10,19%)	18 (8,33 %)
Употребление алкоголя (n=232)	жен (n= 74)	46 (62,16%)	13 (17,57%)	8 (10,81%)	7 (9,46%)
	муж (n=158)	80 (50,63%)	49 (31,01%)	15 (9,49%)	14 (8,86%)
Наличие в анамнезе описторхоза/лямблиоза (n=24)	жен (n= 11)	1* (9,09%)	2* (18,18%)	3* (27,27%)	5* (45,45%)
	муж (n=13)	1* (7,69%)	5* (38,46%)	4* (30,77%)	3* (23,07%)
Курение (n=204)	жен (n= 52)	23 (44,23%)	15 (28,85%)	6 (11,54%)	8 (15,38%)
	муж (n=152)	56 (36,84%)	58 (38,16%)	23 (15,13%)	15 (9,87%)
Сахарный диабет (n=13)	жен (n= 4)	1* (25%)	–	1* (25%)	2* (50%)
	муж (n=9)	1* (11,11%)	3* (33,33%)	3* (33,33%)	2* (22,22%)
Артериальная гипертензия (n=294)	жен (n= 94)	54 (57,45%)	22 (23,40%)	11 (11,70%)	7 (7,45%)
	муж (n=200)	97 (48,50%)	60 (30,00%)	22 (11,00%)	21 (10,5%)

Примечание: $\chi^2 = 69,086$; $p=0,04$, число степеней свободы =397; * нет условий для

применения критерия χ^2 .

Методами вариационного анализа были выделены факторы риска, значительно влияющие на эластичность печени: мужской пол ($p=0,001$, $t=3,47$); возраст старше 50 лет ($p=0,039$, $t=2,07$); ИМТ более 30 кг/м^2 ($p=0,012$, $t=2,52$); наличие гепатита любой этиологии ($p=0,01$, $t=2,59$); уровни ГГТП более 40 ЕД/л ($p=0,008$, $t=2,68$); уровень общего билирубина более 20 мкмоль/л и прямого билирубина более $5,5 \text{ мкмоль/л}$ ($p=0,038$, $t=2,08$ и $p=0,001$, $t=3,43$, соответственно); повышение холестерина выше $6,0 \text{ ммоль/л}$ ($p<0,0001$, $t=4,46$).

Также был проведен корреляционный анализ пары переменных: выделенного фактора риска развития фиброза и показателей эластографии (табл.5).

Таблица 5

Оценка ассоциации некоторых параметров с показателем эластичности печени

Параметры:	Коэффициент Спирмена, r_s	Уровень значимости, p
пол	-0,057	0,259
возраст	0,163	0,001
масса тела	0,347	<0,001
ИМТ	0,365	<0,001
Обхват талии	0,299	<0,001
АСТ	0,346	<0,001
АЛТ	0,355	<0,001
ГГТП	0,370	<0,001
Билирубин общий	0,074	0,14
Билирубин пр.	0,110	0,028
Мочевая кислота	0,164	0,001
Глюкоза плазмы	0,269	<0,001
ОХС	0,044	0,382
Холестерин ЛПВП	-0,147	0,003
Холестерин ЛПНП	0,029	0,565
Триглицериды	0,095	0,059
ТТГ	0,068	0,177
РПД печени	0,259	<0,001
РЛД печени	0,244	<0,001

По данным анализа были выделены параметры, обладающие положительной корреляционной связью с показателями эластичности печени: возраст, масса тела, ИМТ, обхват талии, АСТ, АЛТ, ГГТ, глюкоза, размеры печени. Также была выявлена отрицательная корреляция показателей пол vs эластичность ($r_s = -0,057$).

В дальнейшем для прогнозирования риска развития фиброза печени с учетом данных факторов было выведено уравнение линейной множественной регрессии (глава 5).

3.3 Оценка морфофункционального состояния печени

В одномоментном исследовании приняли участие пациенты с различными нозологиями и условно здоровые добровольцы, последовательно обращавшиеся на прием терапевта. Преобладали пациенты с избыточной массой тела и ожирением различных стадий (таблица 6, рисунок 11).

Таблица 6
Частота ожирения у мужчин и женщин на 1 этапе исследования.

Пол	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела	Ожирение I степени	Ожирение II степени	Ожирение III степени
Мужчины n=274	57 (20,8 %)	127 (46,35%)	62 (22,63%)	22 (8,03%)	6 (2,19%)
Женщины n=125	61 (48,8%)	32 (25,6%)	23 (18,4%)	7 (5,6%)	2 (1,6%)

Из 398 включенных пациентов только 118 человек (29,65%) имели нормальную массу тела, 159 человек (39,95%) избыточную массу тела, у остальных пациентов (122 человека, 30,65%) диагностировалось ожирение различных степеней выраженности (рисунок 11). Ниже, в таблице 7, представлены данные о частоте фиброза печени по результатам эластографии в зависимости от ИМТ.

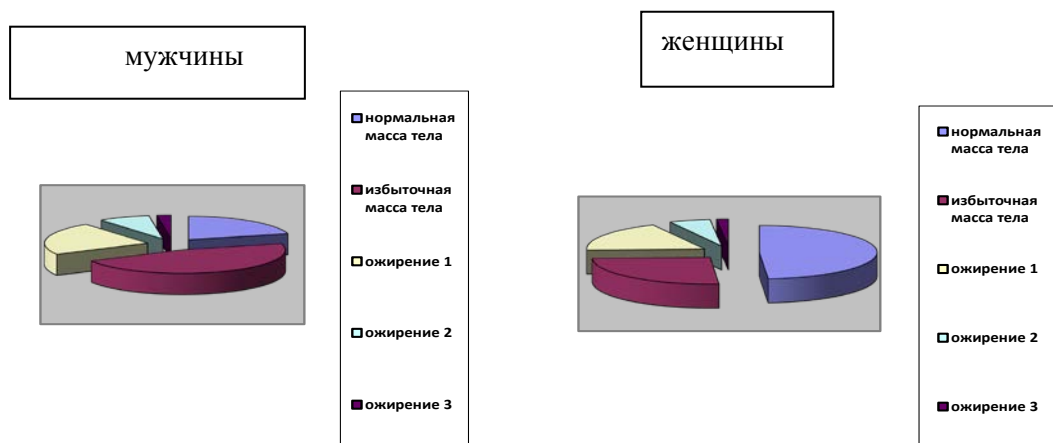


Рисунок 11. Распределение по ИМТ в группах мужчин и женщин

Таблица 7
Частота выявления фиброза печени по данным эластографии у пациентов с различным ИМТ

Масса тела/фиброз		F0	F1	F2	F adv.
Нормальная (n=118)	жен (n=61)	48 (78,69%)	8 (13,11%)	3 (4,92%)	2 (3,28%)
	муж (n=57)	46 (80,70%)	7 (12,28%)	–	4 (7,02%)
Избыточная (n=159)	жен (n=31)	19 (61,29%)	6 (19,35%)	3 (9,68%)	3 (9,68%)
	муж (n=127)	87 (68,50%)	33 (25,98%)	5 (3,94%)	2 (1,57%)
Ожирение 1 ст. (n=85)	жен (n=23)	11 (47,83%)	6 (26,09%)	4 (17,39%)	2 (8,70%)
	муж (n=62)	29 (46,77%)	17 (27,42%)	8 (12,90%)	8 (12,90%)
Ожирение 2 ст. (n=29)	жен (n=7)	1 (50%)	4 (25%)	1	1 (25%)
	муж (n=22)	6 (27,27%)	5 (22,73%)	6 (27,27%)	5 (22,73%)
Ожирение 3 ст. (n=8)	жен (n=2)	1 (50%)	–	1 (50%)	–
	муж (n=6)	–	–	3 (50%)	3 (50%)

В ходе выполнения исследования было заключено, что существует связь ИМТ с наличием ФП: при увеличении ИМТ возрастает количество пациентов, имеющих те или иные стадии ФП по результатам эластографии. Так, например, мужчины с нормальной массой тела не имели отклонений по данному тесту в 80% случаев (коэффициент корреляции Спирмена $R_s = -0,79$). С увеличением ИМТ доля пациентов без ФП уменьшалась. Мужчины с избыточной массой тела имели нормальные показатели эластографии лишь в 68,5 % случаев ($R_s = -0,31$). При наличии ожирения доля мужчин с нормальными показателями эластичности составляла 46,77-50% (для ожирения 2 степени $R_s=0,068$, для ожирения 3 степени $R_s=0,486$). Таким образом, установлено наличие прямой связи между наличием ожирения и ФП.

Результаты 1 этапа:

1. Среди пациентов, обратившихся на амбулаторный прием терапевта, выявлено значительное количество лиц с избыточной массой тела, ожирением и метаболическим синдромом. Из общего количества обследованных пациентов 70,6% имеют отклонения по ИМТ.
2. Наличие МС выявлено у 27% из всех обследованных пациентов; у 1\3 пациентов, обратившихся на прием врача-терапевта, были диагностированы такие состояния, как избыточная масса тела, нарушение углеводного и липидного обменов, а также наличие АГ.
3. На основании анализа эластограмм печени в качестве метода, диагностирующего фиброз, установлено, что у 37,44% пациентов выявлялись показатели, отличные от нормальных значений. В 7,54% случаев регистрировались эластичность, характерная для выраженного ФП (Fadv.).
4. У пациентов с ожирением выраженность фиброза была прямо пропорциональна стадии ожирения; в группе пациентов с ожирением 3 стадии в 87,5% случаев встречался фиброз печени 2 стадии и выраженный фиброз.
5. Ожирение и МС являются независимыми факторами риска развития фиброза печени ($R_s=0,365$, $P<0,005$).

ГЛАВА 4. ОЦЕНКА ДИНАМИКИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ (2 ЭТАП)

На 2 этапе из 108 человек с МС, участвующих в первом этапе исследования, методом генерации случайных чисел была сформирована группа для дальнейшего трехлетнего наблюдения, в которую были включены 83 пациента с МС – *группа 1 («основная»)*. Во вторую группу подобным методом из 130 человек без заболеваний печени («здоровые добровольцы») были набраны 87 человек без МС, подтвердивших свое желание участвовать в проспективном исследовании – *группа 2 («контроль»)*. Из наблюдения в основной группе выбыли 3 человека: одна пациентка не явилась на 3 визит, 2 участницы уехали на постоянное место жительства в другие страны через год после начала наблюдения. Конечный состав участников в этой группе изменился, полученные данные были цензурированы; в статистической обработке и анализе промежуточных и конечных результатов присутствуют данные 80 участников, успешно его завершивших (рис.12).



Рисунок 12. Схема проспективного исследования (2 этап)

4.1 Характеристика когорты

4.1.1 Характеристика антропометрических параметров

В основной и контрольной группах было равное количество мужчин (по 55 чел.), средний возраст в основной группе был несколько выше, чем в группе контроля ($42,56 \pm 9,8$; ДИ 95% $39,91 \div 45,21$). В группе контроля средний возраст участников был $38,02 \pm 12,97$ лет, (ДИ 95% $34,51 \div 41,53$). Самому молодому участнику исследования на момент включения во 2 этап было 24 года, самому старшему – 62 года.

В контрольную группу было включено 32 женщины, в основной группе было меньшее количество женщин – 25. Средний возраст участниц составил $47,00 \pm 10,03$ (ДИ95% $32,35 \div 39,21$) и $35,78 \pm 9,49$ (ДИ95% $42,85 \div 51,15$) лет. Самой молодой участнице было 26 лет, самой старшей -67 лет. В таблице 8 представлены антропометрические характеристики пациентов на момент 1 визита.

Таблица 8

Антропометрические характеристики на момент первого визита

Параметры	Основная группа	Контрольная группа	P =
мужчины	n=55	n=55	
Рост, см	$175,96 \pm 7,05$	$176,56 \pm 7,55$	0,67
Масса тела, кг	$107,73 \pm 13,48$	$78,53 \pm 9,58$	<0,005
ИМТ, кг/м ²	$34,79 \pm 3,84$	$25,21 \pm 2,96$	<0,005
ОТ, см	$117,25 \pm 8,4$	$91,22 \pm 11,27$	<0,005
Возраст, лет	$42,56 \pm 9,8$	$38,02 \pm 12,97$	0,04
женщины	n=25	n=32	
Рост, см	$164,80 \pm 6,15$	$163,66 \pm 6,64$	0,51
Масса тела, кг	$93,08 \pm 10,61$	$60,84 \pm 8,21$	<0,005
ИМТ, кг/м ²	$34,31 \pm 3,95$	$22,78 \pm 3,33$	<0,005
ОТ, см	$105,08 \pm 11,25$	$73,25 \pm 10,25$	<0,005
Возраст, лет	$47,00 \pm 10,03$	$35,78 \pm 9,49$	<0,005
Кол-во участников в группе	n=80	n=87	

Представленные в таблице данные демонстрируют тот факт, что по массе тела, ИТМ и ОТ различия в группах были достоверными. Кроме этого, женщины основной и контрольной групп достоверно различались по возрасту. Женщины из основной группы были в среднем на 12 лет старше женщин из группы контроля ($47,00 \pm 10,03$ и $35,78 \pm 9,49$ соответственно).

4.1.2 Частота сердечнососудистых заболеваний

В группе пациентов с метаболическим синдромом АГ и АО встречались в 100% случаев. В контрольной группе не было пациентов с ИБС, СД, ХСН и наличием в анамнезе инфарктов и инсультов. Синдром обструктивного апноэ сна встречался в 72,5% случаев у пациентов основной группы, и лишь в 6,9% случаев в группе контроля. Таким образом, ожирение и МС у пациентов основной группы ассоциировались с сердечнососудистыми заболеваниями (табл. 9).

Таблица 9
Частота сердечнососудистой патологии в основной группе

Патологические состояния	Основная N=80	Контроль N=87	p<0,05 ОШ; 95%ДИ
Артериальная гипертензия	80 (100%)	2 (2,30)	p<0,05
Ишемическая болезнь сердца	5 (6,25%)	нет	p<0,05
Нарушение толерантности к глюкозе	6 (7,5%)	нет	p<0,05
Сахарный диабет 2 типа	6 (7,5%)	нет	p<0,05
Хроническая сердечная недостаточность	2 (2,5%)	нет	p<0,05
Инфаркт или инсульт в анамнезе	1 (1,25%)	нет	p<0,05
Абдоминальное ожирение	80 (100%)	3 (3,45%)	p<0,05
Синдром обструктивного апноэ сна	58 (72,5%)	6 (6,90%)	ОШ 32,60 (12,8-83,05); p<0,05

Отношение шансов (ОШ) было рассчитано только для СОАС; поскольку в контрольной группе не встречались СД, ИБС и ХСН, данный параметр не подлежал расчету.

4.1.3 Характеристика нарушений углеводного обмена

В основной группе 49 человек имели нарушения углеводного обмена. Данные приведены в таблице 10 и на рисунке 13.

Таблица 10
Нарушение углеводного обмена в основной группе

Показатели гликемии	Мужчины	Женщины	Общее количество
Нормальные показатели гликемии	19 (23,75%)	12 (15%)	31 (38,75%)
Нарушенная тощаковая гликемия	30 (37,5%)	7 (8,75%)	37 (46,25%)
Нарушение толерантности к глюкозе	2 (2,5%)	4 (5%)	6 (7,5%)
Сахарный диабет 2 типа	4 (5%)	2 (2,5%)	6 (7,5%)
Итого	55 (68,75%)	25 (31,25%)	80 (100%)

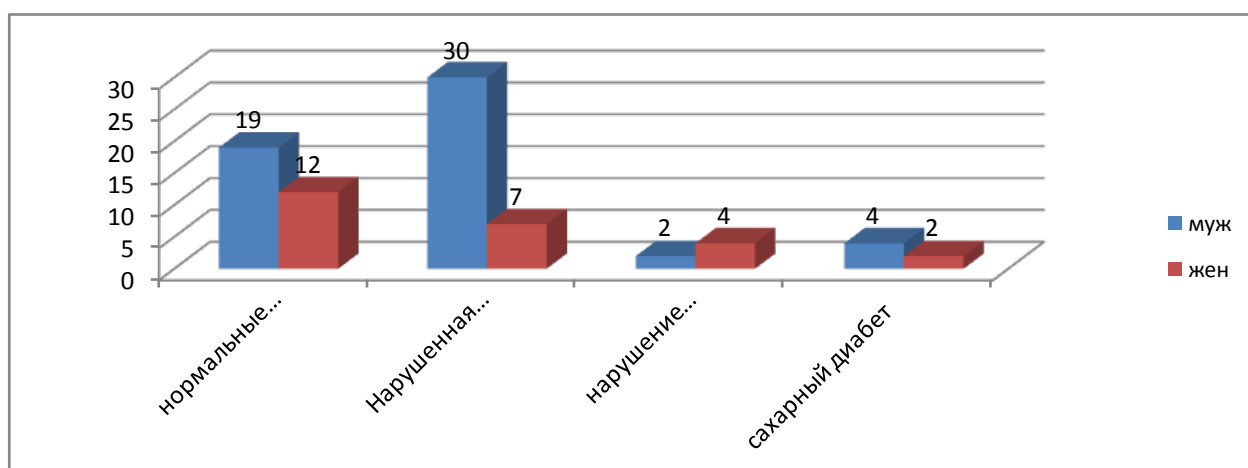


Рисунок 13. Частота нарушений углеводного обмена в группах на момент включения в исследование, чел.

Часть пациентов основной группы (19 человек) до включения в исследование принимала метформин и/или сахароснижающие препараты (гликлазид), назначенные эндокринологом по причине нарушений углеводного обмена (табл.11, рис. 14).

Таблица 11

Терапия метформином и/или сахароснижающими препаратами до включения в исследование

N=19	Мужчины	Женщины	Средняя суточная доза, мг
Метформин (Мет)	6 (54,54%)	4 (50%)	820
Гликлазид (Гл)	1 (9,09%)	1 (12,5%)	95
Комбинированная терапия (Мет+ Гл)	4 (36,36%)	3 (37,5%)	957,14/108
Итого	n= 11 (100%)	n= 8 (100%)	

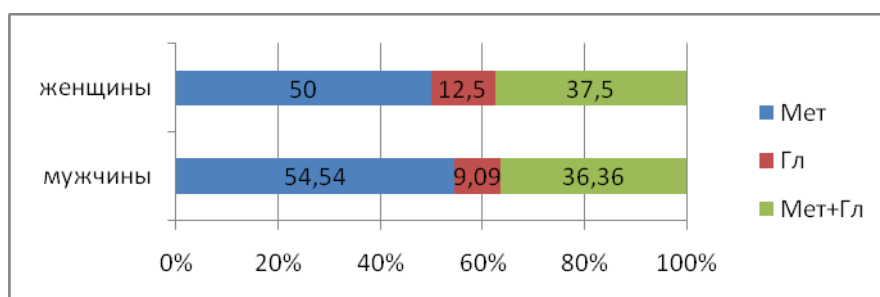


Рисунок 14. Медикаментозная коррекция нарушений углеводного обмена у пациентов основной группы до включения в исследование, %

У 16 пациентов из группы контроля (13 муж. и 3 жен.) на момент включения в исследование также регистрировались нарушения углеводного обмена – повышенная гликемия натощак. Нарушение толерантности к глюкозе не было выявлено ни у одного пациента из группы контроля. Пациенты этой группы не получали метформин и/или сахароснижающие препараты на момент включения в исследование (табл. 12).

Таблица 12

Нарушение углеводного обмена в группе контроля

Показатели гликемии	Мужчины, n=55(%)	Женщины, n=32(%)	Всего, n=87
Нормальные показатели гликемии	42 (76,36%)	29 (90,62%)	71
Нарушенная тощаковая гликемия	13 (23,64%)	3 (9,38%)	16

Пациентам с МС назначался метформин в дозе 1000-2000 мг/сут., При необходимости для контроля углеводного обмена назначался гликлазид 60 -120 мг. или комбинация метформина и гликлазида. С 2010 года пациенты с СД получали вилдаглиптин в дозе 50-100 мг/сут в комбинации с метформином 1000-2000 мг\сут.

Все пациенты в обязательном порядке были консультированы эндокринологом, в дальнейшем ведение осуществлялось двумя специалистами.

4.1.4 Избыточная масса тела и ожирение

Все пациенты основной группы имели абдоминальное ожирение. В исследование не включались пациенты, принимавшие сибутрамин и/или подвергшиеся хирургической коррекции веса. Распределение в группе по степеням выраженности ожирения приведено в таблицах 13 и 14, приведены данные по группе контроля.

Таблица 13
Распределение по степеням ожирения

Градация ожирения	Мужчины	Женщины	Общее количество
Ожирение I степени (ИМТ 30-34,99)	32 (40%)	19 (23,75%)	51 (63,75%)
Ожирение II степени (ИМТ 35-39,99)	17 (21,25%)	4 (5%)	21 (26,25%)
Ожирение III степени (ИМТ 40 и более)	6 (7,5)	2 (2,5%)	8 (10%)
Итого	55 (63,22%)	25 (36,78%)	80 (100%)

Представленные данные иллюстрируют тот факт, что в основной группе преобладали пациенты с ожирением I степени.

У пациентов из группы контроля регистрировались разные значения ИМТ, соответствовавшие ожирению I степени без метаболического синдрома, нормальному весу, а также дефициту массы тела (табл.14).

Таблица 14

Масса тела у пациентов контрольной группы

Градации по массе тела	Мужчины; n (%)	Женщины; n (%)	Общее кол-во; n (%)
Дефицит массы тела (ИМТ менее 18)	–	2 (2,30%)	2 (2,3%)
Нормальная масса тела (ИМТ 18-24,99)	28 (32,18%)	23 (26,44%)	51 (58,62%)
Избыточная масса тела (ИМТ 25-29,99)	25 (28,74%)	6 (6,90%)	31 (35,63%)
Ожирение I степени (ИМТ 30-34,99)	2 (2,3%)	1 (0,87%)	3 (3,45%)
Итого	55 (63,22%)	32 (36,78%)	87 (100%)

4.1.5. Базовая оценка липидного спектра у пациентов обеих групп

При включении в исследование оценивалось наличие атерогенной дислипидемии. В основной группе все пациенты имели атерогенную дислипидемию, причем лишь 19 человек (13 мужчин и 6 женщин) принимали по данному поводу статины (симвастатин, аторвастатин, розувастатин) на момент включения в исследование (табл. 15). Пациенты принимали как оригинальные препараты, так и дженерики, дозы симвастатина были в среднем 15,83 мг/сут., аторвастатина - 22,0 мг/сут., розувастатина- 10 мг/сут.

Таблица 15

Липидснижающая терапия

Статины	Мужчины	Женщины	Средняя суточная доза, мг
Симвастатин	9 (69,23%)	3 (50%)	15,83
Аторвастатин	3 (23,08%)	2 (33,33%)	22,00
Розувастатин	1 (7,69%)	1 (16,67%)	10
Итого	N=13 (100%)	N=6 (100%)	

Базовые показатели липидного спектра у пациентов с МС характеризовались увеличением уровня ОХС, ЛПНП, ТГ и снижением уровня

ЛПВП, что характерно для атерогенной дислипидемии. В таблице 16 представлены показатели липидного спектра у пациентов основной группы.

Таблица 16

Базовые показатели липидного обмена в основной группе

Показатели липидного спектра	Мужчины, чел.	Женщины, чел.	Общее количество, чел.
ОХС более 5.2 ммоль\л	42 (68,85%)	19 (31,15%)	61
ЛПНП более 2.5 ммоль\л	47 (71,21%)	19 (28,79%)	66
ЛПВП менее 1,0 ммоль\л	15 (83,33%)	3 (16,67%)	18
Триглицериды более 2.5 ммоль\л	2 (50%)	2 (50%)	4

Пациенты основной группы в большинстве случаев имели умеренный риск по шкале SCORE ($\geq 1\%$ и $< 5\%$).

В группе контроля повышение уровня ОХС были выявлены у 32 человек (20 мужчин и 12 женщин), из них у 2 человек уровень ОХС исходно был выше 8,0 ммоль/л. Повышение ЛПНП (значения более 2,5 ммоль/л) были выявлены у 48 человек (31 мужчина и 17 женщин). Значения ЛПВП менее 1,0 ммоль/л регистрировались у 33 человек (22 мужчины и 11 женщин). Все пациенты этой группы имели низкий риск по шкале SCORE ($< 1\%$).

Таблица 17

Базовые показатели липидного спектра у пациентов из группы контроля

Показатели липидного спектра	Мужчины	Женщины	Всего чел.
ОХС более 5,2 ммоль/л	20 (62,5%)	12 (37,5%)	32
ЛПНП более 2,5 ммоль/л	31 (64,58%)	17 (35,42%)	48
ЛПВП менее 1,0 ммоль/л	22 (66,67%)	11 (33,33%)	33
Триглицериды более 2,5 ммоль/л	2 (50%)	2 (50%)	4

Всем пациентам с атерогенной дислипидемией назначались статины: симвастатин в дозе 20-40 мг/сут., аторвастатин 10-80 мг/сут, розувастатин 10 мг/сут.

4.1.6 Оценка объема антигипертензивной терапии

Все пациенты основной группы имели МС и артериальную гипертензию. На момент включения в исследование все пациенты имели назначения для контроля уровня артериального давления в виде антигипертензивной терапии. Информация, полученная из данных, присутствовавших в амбулаторных картах и сведений, сообщенных пациентами, была систематизирована, результаты представлены в таблице 18 и на рисунке 15. У большинства пациентов объем антигипертензивной терапии был недостаточным для контроля артериальной гипертензии. Обращает внимание доля бета-блокаторов в монотерапии у мужчин с МС и АГ (21,82%).



а)

б)

Рисунок 15. Исходные врачебные назначения моно- и комбинированной терапии АГ у мужчин (а) и женщин (б) основной группы, %

Антигипертензивная терапия у пациентов основной группы

	Мужчины, n=55.	Женщины, n=25.	Средняя су- точная доза группе, мг
монотерапия			
ИАПФ (эналаприл)	4 (7,28%)	1 (4%)	16
Сартаны (лозартан)	2 (3,64%)	1 (4%)	41,67
Диуретики (гидрохлортиазид)	3 (5,45%)	2 (8%)	17,5
В-блокаторы (бисопролол или метопролол)	12 (21,82%)	2 (8%)	5/41,67
Амлодипин	1 (1,82%)	–	5
комбинации			
ИАПФ +ГХТ	7 (50%)	2 (8%)	20/12,5
ИАПФ +амл	3 (5,45%)	2 (8%)	14/5
β -бл + иАПФ	3 (5,45%)	1 (4%)	5/10
β –бл + ГХТ	2 (3,64%)	1 (4%)	5/12,5
β –бл + амл	3 (5,45%)	2 (8%)	5/5
Амл + ГХТ	1 (1,82%)	4 (16%)	5/12,5
Сартан +амл	2 (3,64%)	1 (4%)	50/12,5
Сартан + ГХТ	8 (14,56%)	1 (4%)	50/5
Сартан +β -бл.	1 (1,82%)	2 (8%)	50/20/5
Сартан + иАПФ+β-бл	2 (3,64%)	2 (8%)	50/20/10
Сартан +иАПФ+β-бл +ГХТ	1 (1,82%)	1 (4%)	50/20/10/12,5

Доля монотерапии для контроля АД составляла у мужчин 40%, у женщин – 24% (рис.15).

В группе контроля из 87 человек 13 пациентов (8 мужчин и 5 женщин) имели высокое нормальное АД (цифры систолического АД 130-139 мм.рт.ст. и/или цифры диастолического давления 85-59 мм.рт.ст.). Артериальная гипертензия 1 степени регистрировалась у 2 пациентов (мужчины), данные приведены на рисунке 16. Пациенты группы контроля не получали антигипертензивную терапию на момент включения в исследование.

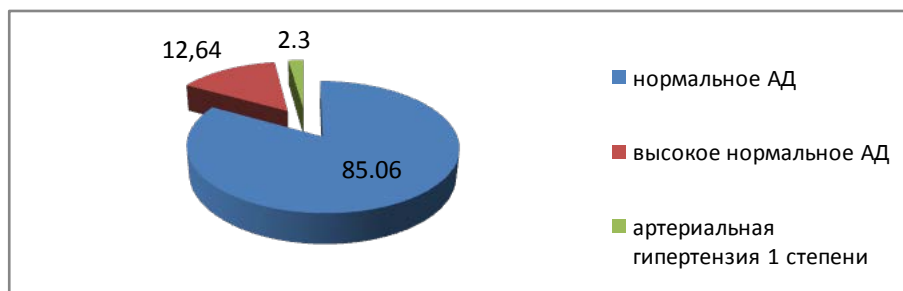


Рисунок 16. Доля пациентов контрольной группы с артериальной гипертензией и высоким нормальным АД

На первом визите пациентам назначалась антигипертензивная терапия с применением валсартана в дозе 80-160 мг/сут., амлодипина (5-10 мг/сут), гипотиазид (12,5 мг/сут). При необходимости пациенты получали бисопролол (2,5-5 мг/сут), акридиллол (12,5-25 мг/сут).

4.2 Результаты лабораторных и инструментальных исследований

На момент включения в исследование пациенты из основной группы и группы контроля имели следующие лабораторные и инструментальные показатели (табл .19):

Таблица 19

Лабораторные и инструментальные параметры в группах

Характеристика параметров	Основная группа (n=80)		Контрольная группа (n=87)		p (муж.; основная/контр.)	p (жен.; основная/контр.)
	Мужчины, n=55	Женщины, n=25	Мужчины, n=55	Женщины, n=32		
АСТ, Ед/л	36,07±18,32	28,73±14,27	23,87±7,98	23,83±12,34	<0,005	0,177
АЛТ, Ед/л	63,10±43,54	35,54±26,31	28,10±14,21	22,7±10,54	<0,005	0,025
ГГТ, Ед/л	86,17±62,40	35,12±21,07	30,07±18,17	23,38±18,12	<0,005	0,030
Бил. общий, мкмоль/л	17,00±7,26	16,94±7,36	20,24±9,89	14,99±7,17	0,053	0,319

Бил. прямой, мкмоль/л	3,95±1,31	3,89±1,38	4,43±1,72	3,68±1,75	0,103	0,614
Моч. кислота, мкмоль/л	487,4±109,8	368,88±81,23	348,3±109,29	252,9±93,9	<0,005	<0,005
Глюкоза, ммоль/л	6,01±1,2	5,75±0,8	5,35±0,46	5,07±0,51	<0,005	<0,005
ОХС, ммоль/л	6,24±1,27	6,03±1,12	5,23±1,05	5,14±1,17	<0,005	<0,005
ЛПВП, ммоль/л	1,13±0,31	1,26±0,26	1,41±0,4	1,52±0,37	<0,005	<0,005
ЛПНП, ммоль/л	3,79±1,26	3,47±0,94	2,79±0,87	2,68±1,11	<0,005	0,005
ТГ, ммоль/л	2,04±1,88	1,78±0,71	1,2±0,56	1,3±0,67	<0,005	0,012
ТТГ, мкМЕ/мл,	2,58±1,32	2,75±1,25	2,0±0,95	2,65±1,29	0,009	0,769
РПД печени, мм	153,89±17,2	143,36±13,98	136,49±16,02	124,81±11,2 1	<0,005	<0,005
РЛД печени, мм	82,35±14,21	70,96±8,88	69,45±13,4	58,84±10,79	<0,005	<0,005
ЭП, КПа	7,11±3,03	6,87±2,54	4,54±0,97	4,14±0,98	<0,005	<0,005

По результатам обследования значимые различия между группами касались таких характеристик как эластичность печени, размеры правой и левой долей печени, уровни мочевой кислоты, глюкозы, общего холестерина, холестерина ЛПВП, ЛПНП.

У мужчин в основной и контрольной группах были выявлены значимые различия по уровням АСТ, АЛТ и ГГТ. У женщин незначимыми были различия в уровнях тиреотропного гормона (ТТГ), АСТ и билирубина общего и прямого.

В контрольной группе значимыми факторами риска фиброза печени были ИМТ и уровень ГГТ. Повышение АЛТ, билирубина и увеличенные размеры печени оказывали меньшее влияние на показатели эластографии (p более 0,05), результаты представлены в таблице 20.

Коэффициент ранговой корреляции Спирмена между различными переменными (факторы риска фиброза) в группе контроля

Параметры:	Коэффициент Спирмена, r_s	Уровень значимости, $p=$
Пол vs эластичность	-0,210	0,050
Возраст vs эластичность	0,043	0,694
ИМТ vs эластичность	0,271	0,011
АГ vs эластичность	-0,075	0,491
АСТ vs эластичность	0,095	0,382
АЛТ vs эластичность	0,165	0,126
ГГТ vs эластичность	0,271	0,011
Бил. общ vs эластичность	0,194	0,072
Бил. пр. vs эластичность	0,136	0,209
Мочевая кислота vs эластичность	-0,042	0,698
Глюкоза vs эластичность	0,009	0,935
ОХС vs эластичность	-0,163	0,131
РПД vs эластичность	0,147	0,174
РЛД vs эластичность	0,125	0,210

При анализе данных пациентов основной группы также рассчитывался коэффициент корреляции Спирмена. Наибольшие значения были получены при последовательном анализе пар переменных эластография Vs масса тела ($R_s=0,23$), ИМТ ($R_s=0,276$), глюкоза ($R_s=0,311$), размеры правой доли печени ($R_s=0,356$), употребление алкоголя ($R_s=0,350$), СОАС ($R_s=0,340$), отсутствие регулярной физической нагрузки ($R_s=0,67$), перенесенного описторхоза ($R_s=0,234$). Значение R-квадрата (объясненная дисперсия) было равным 0,465, что являлось показателем достаточно высокой корреляции.

На этапе включения оценивались параметры эластичности печени. Из приведенных данных видно, что в основной группе преобладали пациенты с фиброзом печени 1 стадии и с отсутствием фиброза. Фиброз 2 стадии и выраженный фиброз встречались у мужчин основной группы в 20 и 7%, соответственно (таблицы 21, 22 и рисунок 17).

Таблица 21
Частота фиброза печени в группах на момент 1 визита

Стадии фиброза по данным ЭП, кПа.	Основная группа, чел	Контрольная группа, чел.
мужчины		
F0	21 (38,18%)	50 (90,91%)
F1	16 (29,09%)	5 (9,09%)
F2	11 (20%)	–
F adv.	7 (12,73%)	–
женщины		
F0	11 (44%)	30 (93,75%)
F1	9 (36%)	2 (6,25%)
F2	3 (12%)	–
F adv.	2 (8%)	–
Итого:	n=80	n=87

Примечание: F0 – нет фиброза, F1 – фиброз печени 1 стадии, F2 – 2 стадии, Fadv.– фиброз печени 3 и 4 стадий.

Из приведенных в таблице данных следует, что фиброз 1-2 стадий встречался у 50% мужчин и 48% женщин с МС. У мужчин из контрольной группы показатели эластографии в основном соответствовали норме, лишь у 5 мужчин были выявлены данные за наличие начального фиброза (F1). В этой группе не было получено данных за наличие фиброза печени 2 и более стадий. Идентичная картина сложилась по распределению фиброза сообразно стадийности у женщин основной и контрольной групп (рис. 17).

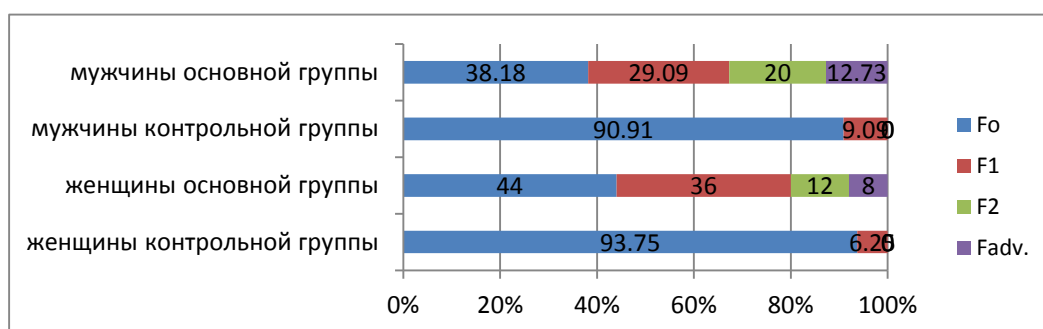


Рисунок 17. Доля ФП по данным ЭП у пациентов основной и контрольной групп на момент включения в исследование, %

Частота встречаемости фиброза печени по данным эластографии у пациентов с МС в зависимости от степени ожирения

Масса тела/фиброз		F0	F1	F2	F adv.
Ожирение 1 ст.(n=85)	жен (n=19)	9 (47,37%)	5 (26,32%)	3 (15,79%)	2 (10,53%)
	муж(n=32)	15 (46,88%)	13 (40,63%)	4 (12,5%)	–
Ожирение 2 ст.(n=29)	жен (n=4)	1 (25%)	3 (75%)	–	–
	муж(n=17)	5 (29,41%)	2 (11,76%)	6 (35,29%)	4 (23,53%)
Ожирение 3 ст. (n=8)	жен (n=2)	1 (50%)	–	1 (50%)	–
	муж (n=6)	–	–	3 (50%)	3 (50%)

Приведенные данные иллюстрируют тот факт, что в основной группе нормальные показатели эластичности из общего количества 80 человек имели лишь 26,25% мужчин и 13,75% женщин. В контрольной группе из 87 человек 2,3% женщин и 5,75% мужчин имели характеристики эластичности печени, характерные для начальной стадии фиброза.

Характер распределения фиброза печени по стадиям в зависимости от ИМТ был таким же, как в группе одномоментного исследования 1 этапа, схожесть данных свидетельствует о значимом влиянии ожирения как фактора риска на формирование фиброза печени (рис. 18).

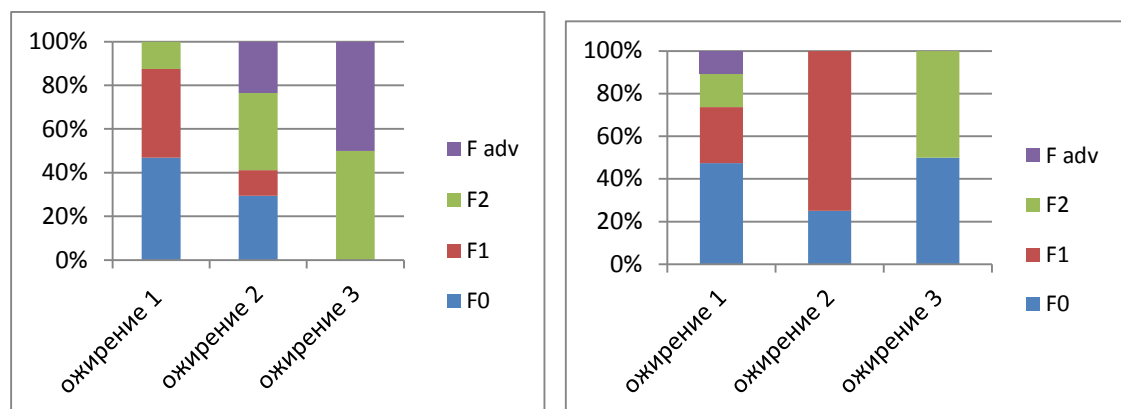


Рисунок 18. Стадии фиброза печени у мужчин (справа) и женщин (слева) с различными степенями ожирения

В качестве препаратов с гепатопротективными свойствами всем пациентам с повышением трансаминаз назначался S-адеметионин в суточной дозе 800 мг., длительность курсов от 1 до 3-х мес.; препараты урсодезоксихолевой кислоты в дозе 750-1000 мг/сут. Длительность курсов составляла от 2 мес. до 3 лет.

4.3 Динамическое наблюдение

4.3.1 Дизайн 2 этапа исследования

В ходе трехлетнего проспективного исследования обязательными считались 3 посещения врача: 1 визит (включение во 2 этап исследования), 2 визит – промежуточный и 3 визит – завершающий. Средняя продолжительность наблюдения составила 3,48 лет. Количество дополнительных визитов не ограничивалось, пациенты могли обращаться на прием терапевта по мере необходимости в индивидуальном порядке. Среднее количество визитов к терапевту в основной группе составило за весь период наблюдения 5,76 раза. Все участники исследования имели возможность обращаться на приём врача - консультанта (эндокринолога, кардиолога, ревматолога и пр.); получать консультацию по телефону в случае возникновения вопросов в ходе врачебного наблюдения. Также каждый из участников мог получить консультацию на сайте [www. pg-clinica.ru](http://www.pg-clinica.ru), а с 2011 года – очно связаться с врачом-исследователем через Skype.

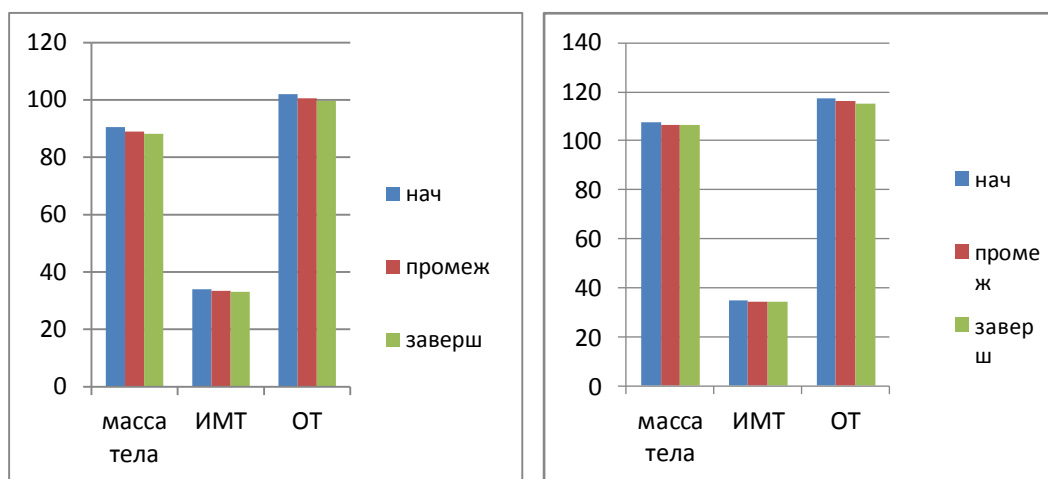
Все включённые в исследование пациенты на каждом визите получали индивидуальные консультации терапевта, напечатанное заключение врача с рекомендациями по изменению образа жизни, отказу от курения и избыточного употребления алкоголя (для тех, у кого данный вид рекомендаций был актуален). Во врачебном заключении также указывался рекомендуемый рацион питания, режим физических нагрузок, вид нагрузок и их кратность.

4.3.2 Антропометрические характеристики

Через 12 и 36 месяцев оценивались антропометрические параметры, лабораторные и инструментальные данные, употребление алкоголя и приверженность (глава 2). В таблице 23 и на рисунке 19 представлены антропометрические характеристики пациентов основной и контрольной групп за период трехлетнего наблюдения.

Таблица 23
Антропометрические данные пациентов основной группы

Характеристика параметра	Мужчины, n=55, среднее, 95% ДИ			Женщины, n=25, среднее, 95% ДИ		
	Исходно	Промежуточный визит	Завершающий визит	Исходно	Промежуточный визит	Завершающий визит
Масса тела, кг	107,73 (104,08-111,37)	106,45 (102,79-110,12)	106,27 (102,49-110,06)	90,46 (83,63-97,3)	88,96 (82,39-95,53)	88,12 (81,24-94,99)
ИМТ, кг/м ²	34,79 (34,75-35,83)	34,42 (33,27-35,56)	34,37 (33,17-35,57)	33,96 (32,23-35,68)	33,45 (31,66-35,25)	33,13 (31,18-35,07)
ОТ, см	117,26 (114,98-119,53)	116,2 (113,8-118,6)	115,13 (112,18-118,07)	102 (94,25-109,75)	100,58 (92,44-108,72)	99,69 (91,1-108,28)
Возраст, лет	42,56 (39,91-45,21)	43,56 (40,91-46,21)	45,56 (42,91-48,21)	46,15 (41,82-50,49)	47,08 (42,72-51,43)	49,04 (44,6-53,48)



а)

б)

Рисунок 19. Антропометрические данные женщин (а) и мужчин (б) основной группы: медианы массы тела, ИМТ, ОТ за 3 года наблюдения

Изменения за 3 года в группах в сравнении с исходными показателями не были статистически значимыми как у мужчин, так и у женщин ($p > 0,05$). Это объяснялось перераспределением состава групп, сформированных по принципу отношения пациентов к лечению.

В частности, в группу «приверженных» вошли пациенты, которым удалось достичь комплаенса и выйти из группы частично приверженных и неприверженных к терапии (глава 4).

В группе контроля пациенты не имели статистически значимых различий по антропометрическим характеристикам ($p > 0,05$). Так, например, средняя масса тела у мужчин исходно составляла 78,53 кг (95% ДИ 68,95÷88,11), на завершающем визите – 80,33 кг (95%ДИ 70,03÷90,66); $p=0,092$ и $p=0,13$, соответственно. У женщин исходная масса тела в среднем по группе составляла 60,84 кг (95%ДИ 52,63÷69,05), на завершающем визите – 62,06 кг (95%ДИ 54,08÷70,04); $p=0,084$ и $p=0,103$, соответственно. Данные представлены в таблице 24.

Таблица 24

Антропометрические данные пациентов контрольной группы исходно, через год и через 3 года наблюдения

Характеристика параметра	Мужчины, n=55, среднее, 95% ДИ			Женщины, n=32, среднее, 95% ДИ		
	Начало наблюдения	Промежуточный визит	Конечные данные	Начало наблюдения	Промежуточный визит	Конечные данные
Масса тела, кг	78,53 (68,95-88,11)	78,89 (69,29-88,49)	80,33 (70,03-90,66)	60,84 (52,63-69,05)	61,09 (53,41-68,77)	62,06±7,98 (54,08-70,04)
ИМТ, кг/м ²	25,21 (22,25-28,17)	25,32 (22,38-28,26)	25,78 (22,58-28,98)	22,78 (19,45-26,11)	22,81 (19,6-26,02)	23,24 (19,95-26,53)
ОТ, см	91,22 (79,95-102,49)	91,55 (80,63-102,47)	92,62 (91,13-94,11)	73,25 (63,0-83,5)	73,59 (63,25-83,93)	74,06 (63,33-84,79)
Возраст, лет	38,02 (25,05-50,99)	39,02 (26,05-51,99)	41,05 (28,09-54,01)	35,78 (26,29-45,27)	36,78 (27,29-46,27)	38,81 (29,29-48,33)

Рисунки 20 и 21 иллюстрируют изменения антропометрических параметров у женщин и мужчин контрольной группы за 3 года наблюдения.

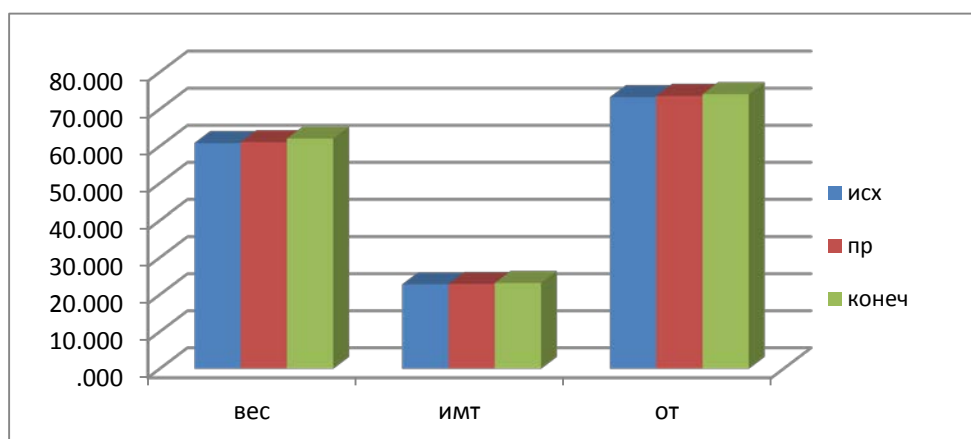


Рисунок 20. Динамика антропометрических параметров у женщин контрольной группы за 3 года наблюдения; медианы

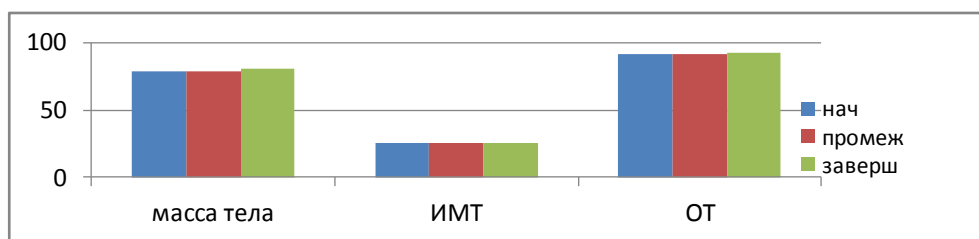


Рисунок 21. Антропометрические данные мужчин контрольной группы: за 3 года наблюдения; медианы

У мужчин основной группы динамика массы тела за 3 года наблюдения не имела достоверных различий в сравнении с периодом начала наблюдения ($p=0,69$, $t=1,96$, $df=54$) (рис. 22):

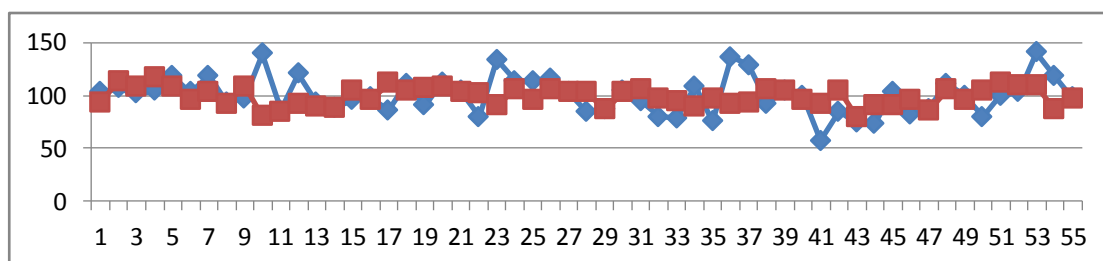


Рисунок 22. Динамика массы тела у мужчин с МС (ромбы – через 1 год наблюдения по отношению к исходному, квадраты – на завершающем визите по отношению к исходному).

Динамика ИМТ у мужчин и женщин основной группы представлена на графиках, изображенных на рисунках 23 и 24.

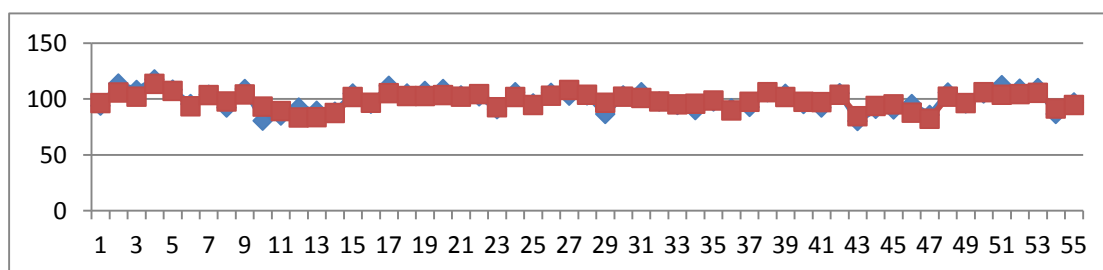


Рисунок 23. Динамика ОТ (квадраты) и ИМТ (ромбы) у мужчин основной группы за 3 года наблюдения

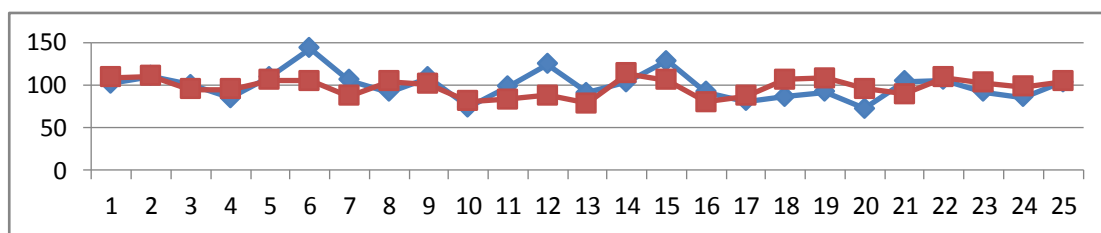


Рисунок 24. Изменения массы тела у женщин в основной группе: ромбы – через 1 год наблюдения по отношению к исходному, квадраты – на завершающем визите по отношению к исходному

График иллюстрирует снижение массы тела у половины пациенток (12 чел.); у 13 женщин за период трехлетнего наблюдения масса тела увеличилась. Различия по массе тела в группе женщин с МС на момент начала исследования и через 3 года наблюдения не были достоверными, $p=0,64$, $t=2,02$, $df = 24$.

4.3.3 Результаты лабораторных и инструментальных исследований

За 3 года наблюдения был проведен анализ лабораторных и инструментальных данных пациентов обеих групп. Представлены результаты сравнения между значениями показателей на завершающем этапе и исходными данными. В таблице 25 показана динамика лабораторных и инструментальных параметров у мужчин основной и контрольной групп от исходного визита к завершающему. Статистически значимые различия в обеих группах были получены в значениях АСТ, ГГТ, билирубина прямого и общего ($p<0,05$). Кроме того, в группе контроля статистически значимыми были различия в показателях мочевой кислоты, параметрах липидного спектра и эластичности печени ($p<0,05$).

Представленные в таблице 25 результаты иллюстрируют интересный факт: эластичность печени за 3 года наблюдения увеличилась как в группе мужчин с МС ($P=0,097$, $df 54$), так и у мужчин контрольной группы ($P=0,003$, $df 54$). При этом в группе мужчин с МС различия показателей ЭП за 3 года не были статистически значимыми ($p>0,05$); у мужчин контрольной группы были вы-

явлены статистически достоверные различия показателей эластичности печени, т.е. наблюдался рост эластичности ($p < 0,05$).

Таблица 25
Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования у мужчин обеих групп за период трехлетнего наблюдения

Характеристика параметров	Основная, n=80			Контрольная, n=87		
	Начальный визит	Промежуточный визит	Завершающий визит	Начальный визит	Промежуточный визит	Завершающий визит
АСТ, Ед/л	36,07±18,32	34,15±11,03	44,07±20,08 *	24,42±9,95	25,71±13,10	29,27±13,32*
АЛТ, Ед/л	63,1±43,54	48,82±25,31	62,66±40,09 **	31,20±22,9	35,11±24,40	38,53±29,45**
ГГТ, Ед/л	86,17±62,40	68,55±39,93	109,33±76,21*	30,56±19,15	36,14±20,63	38,58±21,29*
Бил. общий, мкмоль/л	17,0±7,26	18,58±3,21	23,79±7,33 *	20,24±9,89	20,77±7,28	21,09±8,98*
Бил. прямой, мкмоль/л	3,95±1,31	3,95±0,80	4,66±1,16 *	4,44±1,73	4,23±1,38	3,97±0,94*
Моч. кислота, мкмоль/л	487,42±109,48	435,82±110,46	501,84±124,80 **	348,33±109,29	387,12±108,62	388,38±109,75*
Глюкоза, ммоль/л	6,01±1,2	5,57±1,02	6,1±0,79 **	5,35±0,46	5,39±0,41	5,38±0,50**
ОХС, ммоль/л	6,24±1,27	5,33±0,88	6,39±1,25 **	5,23±1,05	5,34±0,74	5,51±0,87**
ЛПВП, ммоль/л	1,13±0,31	1,17±0,21	1,08±0,23 **	1,41±0,41	1,35±0,47	1,27±0,36**
ЛПНП, ммоль/л	3,79±1,26	2,68±0,69	3,65±1,06 **	2,79±0,87	2,87±0,70	3,21±0,75*
ТГ, ммоль/л	2,04±1,88	1,64±0,56	1,88±0,86 **	1,2±0,56	1,32±0,61	1,5±0,59*
ТТГ, мкМЕ/мл	2,58±1,32	2,47±0,87	2,6±1,31 **	2,0±0,96	2,04±0,97	2,71±1,06*
РПД печени, мм	153,89±17,12	153,75±15,8	156,58±15,68 **	136,49±16,02	137,55±14,04	138,87±13,28**
РЛД печени, мм	82,35±14,21	79,38±11,62	81,13±10,94 **	69,46±13,40	70,02±12,34	70,73±12,72**
ЭП, КПа	7,12±3,03	7,26±2,34	7,8±2,37**	4,54±0,97	4,87±0,89	5,1±1,05*

Примечание: * статистически значимо, $P < 0,05$; ** статистически незначимо, $P > 0,05$.

Ниже приведены результаты лабораторных и инструментальных методов исследования у женщин основной и контрольной групп (табл. 26).

Таблица 26

Результаты лабораторных и инструментальных методов исследования у женщин за период трехлетнего наблюдения

Характеристика параметров	Основная, n=80			Контрольная, n=87		
	Начальный визит	Промежуточный визит	Завершающий визит	Начальный визит	Промежуточный визит	Завершающий визит
АСТ, Ед/л	28,78±14,67	29,96±8,15	34,61±18,10*	23,83±12,34	23,47±7,82	24,47±12,83**
АЛТ, Ед/л	35,54±26,21	36,58±11,92	53,13±40,35*	22,7±10,54	27,44±10,76	27,5±18,41**
ГГТ, Ед/л	35,12±21,07	44,58±20,92	57,55±29,67*	23,38±18,12	28,00±12,27	30,77±41,83**
Бил. общий, мкмоль/л	16,94±7,36	17,92±2,88	22,57±6,54*	14,99±7,17	16,93±4,64	15,34±5,84*
Бил. прямой, мкмоль/л	3,89±1,38	3,94±0,61	4,14±1,29*	3,68±1,75	3,9±0,9	3,43±0,95**
Моч. кислота, мкмоль/л	368,88±81,23	357,58±88,96	341,52±99,64**	252,9±93,9	286,38±67,6	258,56±98,34**
Глюкоза, ммоль/л	5,75±0,8	5,47±0,43	5,95±0,71**	5,07±0,51	5,4±0,5	5,13±0,66**
ОХС, ммоль/л	6,03±1,12	5,57±1,05	6,32±1,43**	5,14±1,17	5,62±0,92	5,35±0,81**
ЛПВП, ммоль/л	1,26±0,26	1,23±0,23	1,17±0,15**	1,52±0,37	1,36±0,32	1,34±0,37*
ЛПНП, ммоль/л	3,47±0,94	2,78±0,82	3,54±1,19**	2,68±1,11	2,97±0,66	2,92±0,77**
ТГ, ммоль/л	1,78±0,71	1,62±0,56	1,86±0,80**	1,3±0,67	1,34±0,55	1,47±0,63**
ТТГ, мкМЕ/мл	2,75±1,25	2,41±0,64	2,61±1,24**	2,65±1,29	2,73±0,77	2,58±1,02**
РПД печени, мм	143,36±13,98	143,00±13,2	143,48±14,60**	124,81±11,21	127,63±7,84	126,66±8,38**
РЛД печени, мм	70,96±8,88	69,08±6,21	69,7±9,01**	58,84±10,79	60,22±8,48	59,81±9,03**
ЭП, КПа	6,87±2,54	6,88±2,15	7,57±2,44**	4,14±0,98	4,76±0,96	4,57±1,09*

Примечание: * статистически значимо, $P \leq 0,05$, ** статистически незначимо, $P > 0,05$

Различия по данным эластографии у женщин основной группы за 3 года наблюдения не были статистически значимыми, $P=0,188$, $df\ 24$, также как и в группе мужчин с МС. На рисунке 25 представлены медианы значений эластичности печени у мужчин и женщин основной группы.



Рисунок 25. Динамика эластичности печени у мужчин (а) и женщин (б) основной группы; непрямая эластометрия, кПа

В качестве иллюстрации к вышеизложенному приведен график динамики эластичности печени за 3 года наблюдения у женщин с МС (рисунок 26):



Рисунок 26. Динамика показателей эластичности печени у женщин с МС за 3 года наблюдения

У женщин контрольной группы были выявлены различия показателей эластичности за 3 года наблюдения, которые могут трактоваться как статистически значимые при $P=0,053$ ($df\ 31$), т.е. отмечалось увеличение

параметров эластичности (как и среди мужчин контрольной группы). Данные проиллюстрированы рисунком 27.

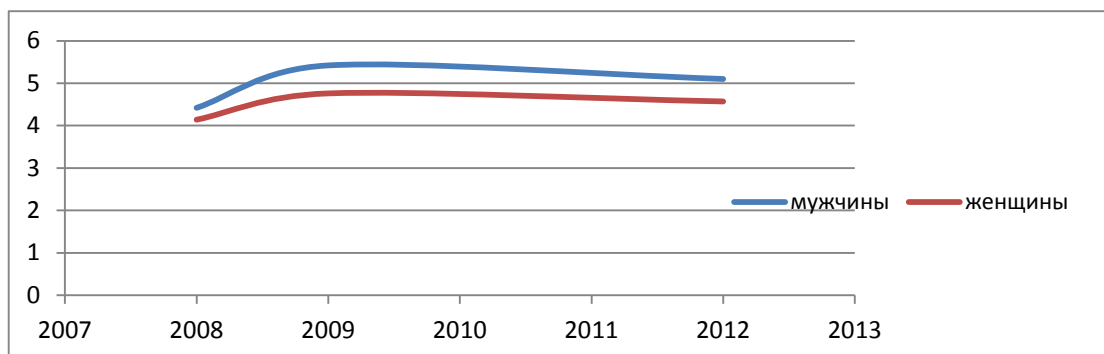
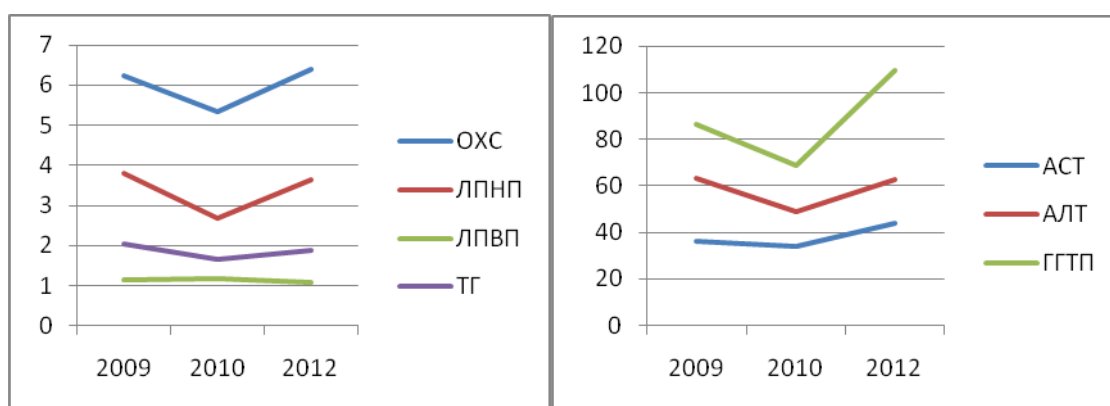


Рисунок 27. Динамика эластичности печени у мужчин и женщин контрольной группы; непрямая эластометрия, кПа

Таким образом, за 3 года наблюдения в группе пациентов с метаболическим синдромом не произошло значительного роста показателя эластичности печени, и в среднем в группе эластичность печени соответствовала фиброзу 1 стадии по шкале Metavir.

Трехлетняя динамика лабораторных показателей у мужчин основной группы выглядела следующим образом (рис. 28):



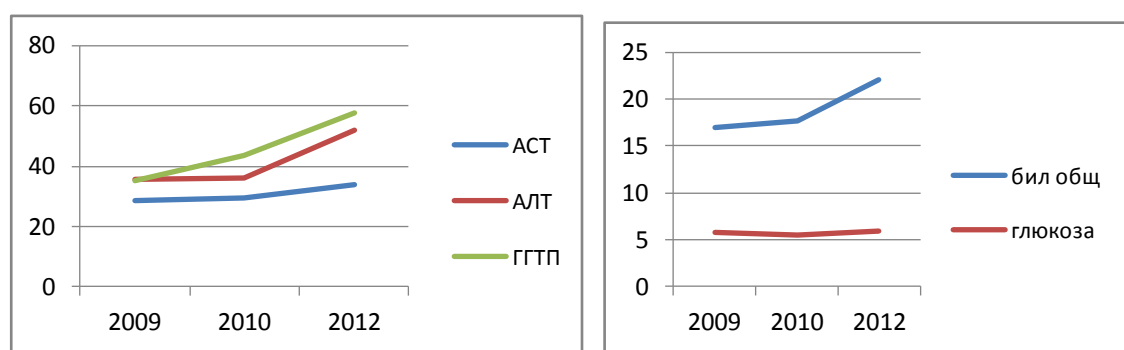
а)

б)

Рисунок 28. Динамика некоторых параметров липидного спектра (а) и трансаминаз (б) у мужчин с МС за 3 года наблюдения; медианы.

У мужчин основной группы за период исследования наблюдался статистически значимый рост уровня трансаминаз; увеличение показателей липидного спектра не было статистически значимым.

У женщин с МС также наблюдался рост трансаминаз и уровня билирубина. Статистически значимые отличия показателей липидного спектра и глюкозы получены не были (рисунки 29 и 30).



а)

б)

Рисунок 29. Динамика лабораторных показателей: трансаминаз (а), глюкозы и билирубина (б) у женщин с МС за 3 года наблюдения, (МЕ\л, медианы)

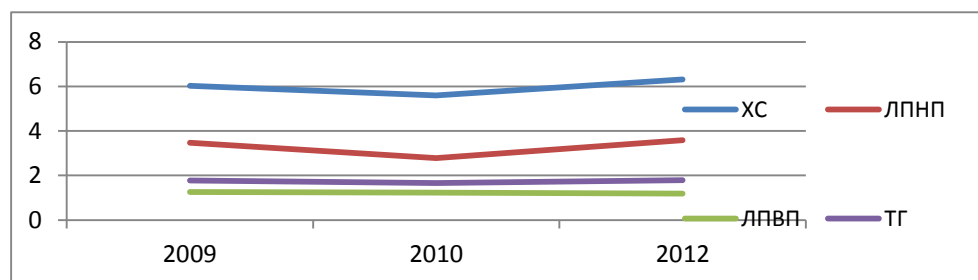
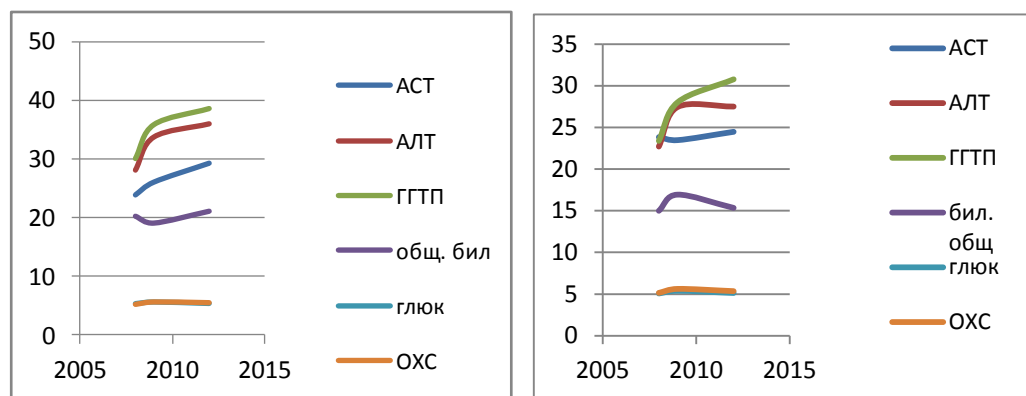


Рисунок 30. Динамика липидного спектра у женщин с МС за 3 года наблюдения, медианы, ммоль/л, кПа

У пациентов контрольной группы также были зарегистрированы изменения лабораторных показателей за 3 года наблюдения. Как у женщин, так и у мужчин наблюдалось повышение уровня трансаминаз. У мужчин статистически значимыми были изменения уровня ГГТ, АСТ, общего

билирубина (таблица 25 и рисунок 31). У женщин статистически значимых различий по данным параметрам получено не было (таблица 26, рисунок 31).



а)

б)

Рисунок 31. Динамика некоторых лабораторных показателей у женщин (а) и мужчин (б) контрольной группы

Таким образом, полученные за период трехлетнего наблюдения данные позволяют предположить, что результаты исследования могли быть связаны с различной приверженностью к терапии пациентов основной группы, поскольку пациенты с МС и ожирением относятся к категории пациентов с недостаточным комплаенсом. В связи с данным предположением исследователем была изучена приверженность пациентов с МС к терапии. Ниже рассмотрены некоторые аспекты, ставшие отдельной частью исследования.

4.4 Оценка приверженности пациентов с метаболическим синдромом к терапии

4.4.1 Выполнение врачебных назначений пациентами основной группы

Для определения приверженности пациента к выполнению врачебных назначений использовался опрос. Исследователем были выделены пациенты, строго следовавшие врачебным назначениям и пациенты, пренебрегающие регулярным приемом препаратов и обращавшиеся в клинику лишь для проведе-

ния ежегодного медицинского осмотра. Обобщенные результаты представлены на рисунках 32 и 33.

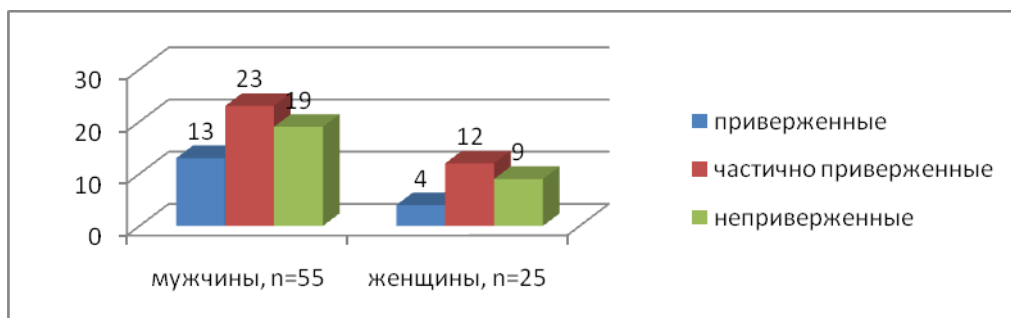
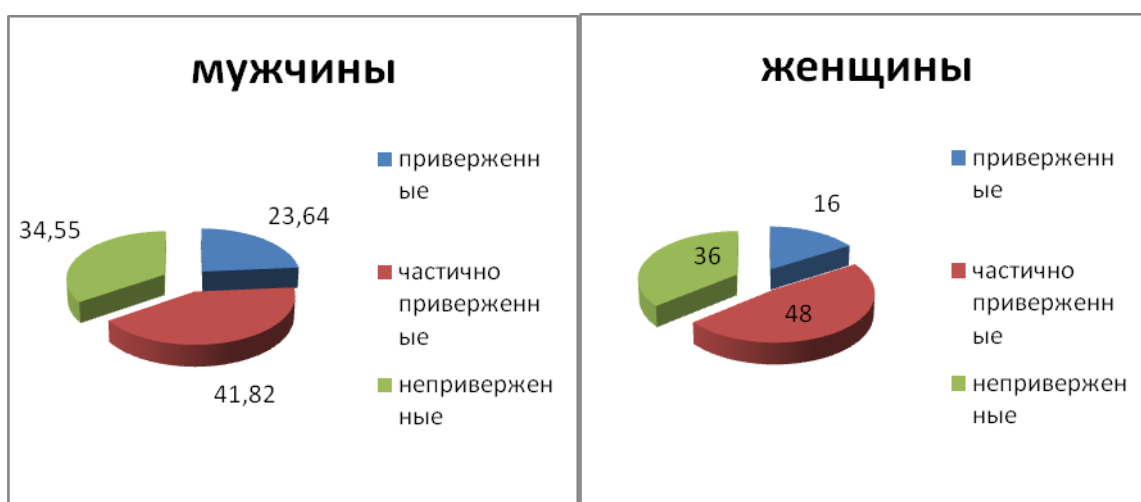


Рисунок 32. Выполнение врачебных рекомендаций пациентами основной группы через 12 мес. от начала исследования, n=80



а)

б)

Рисунок 33. Доля приверженных мужчин (а) и женщин (б) через год наблюдения, %

Доля приверженных к лечению мужчин после 1 года наблюдения составляла 23,64%, женщин – лишь 16%. Эти пациенты, как правило, уже наблюдались в клинике, имели доверительные отношения с врачом и устойчивую мотивационную основу для соблюдения врачебных рекомендаций. «Активные» визиты у пациентов этой группы планировались 1 раз в 3-6 месяцев. Реально пациенты этой подгруппы совершили $3,62 \pm 0,98$ визитов в год.

Частично выполняли рекомендации врача 41,82% мужчин и 48% женщин; в данной подгруппе преобладали пациенты, впервые обратившиеся в клинику для проведения ежегодного осмотра. Пациенты вызывались на плановые «активные» визиты через месяц от начала наблюдения, а далее не реже 1 раза в 3 мес. Пациенты этой подгруппы совершили $2,93 \pm 0,77$ визитов за год наблюдения.

Доля неприверженных к лечению мужчин и женщин была практически одинаковой – 34,55% мужчин и 36% женщин. Эти пациенты вообще не выполняли рекомендации или прекращали начатое лечение через 1-1,5 мес. после начала терапии. Пациенты этой группы также вызывались на активные визиты через 1 месяц от начала исследования, а в дальнейшем – через 1-3 месяца. Необходимо отметить, что в этой группе пациенты посетили клинику в среднем $1,23 \pm 0,99$ раза за год, многие обратились повторно лишь через год на второй, промежуточный, визит. Все пациенты этой группы были с высшим образованием и имели высокий социальный статус. Подавляющее большинство пациентов этой группы отмечали, что прием препаратов осуществлялся в назначенном врачом режиме лишь первые 1-2 месяца от начала лечения, в дальнейшем курсовое лечение возобновлялось на такой же период при возникающей необходимости приема препаратов (например, при появлении гипертонических кризов).

4.4.2 Показатели эластичности печени в группах

На промежуточном визите исследователем оценивались показатели эластичности печени и наличие фиброза печени у пациентов выделенных подгрупп. Результаты представлены в таблице 27 и на рисунке 34. Обращает внимание снижение количество неприверженных к терапии пациентов из группы мужчин с отсутствием фиброза (F0), и увеличение группы частично приверженных к лечению мужчин. В группе женщин с МС также уменьшилось количество неприверженных к лечению женщин с отсутствием фиброза печени.

Важным, на взгляд исследователя, явился тот факт, что состав групп существенно не изменился, и приверженность пациентов с МС к терапии оставалась слабой. Так, лишь малая доля женщин в данном исследовании через год сохраняла приверженность к терапии (n=4). У мужчин большую часть составляли частично приверженные лечению пациенты (n=23).

Таблица 27

Встречаемость фиброза печени у пациентов с МС через 1 год наблюдения в сравнении с исходными данными (приведены в скобках)

Стадии фиброза печени	Мужчины, n=55			Женщины, n=25		
	Приверженные, n=13	Частично приверженные n=23	Неприверженные, n=19	Приверженные, n=4	Частично приверженные, n=12	Неприверженные, n=9
F0	6 (2)	6 (8)	1 (10)	3 (2)	5 (4)	2 (5)
F1	4 (4)	10 (7)	12 (4)	0 (1)	3 (4)	4 (3)
F2	1 (5)	3 (3)	5 (5)	0 (0)	3 (3)	3 (1)
F adv.	2 (2)	4 (5)	1 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)

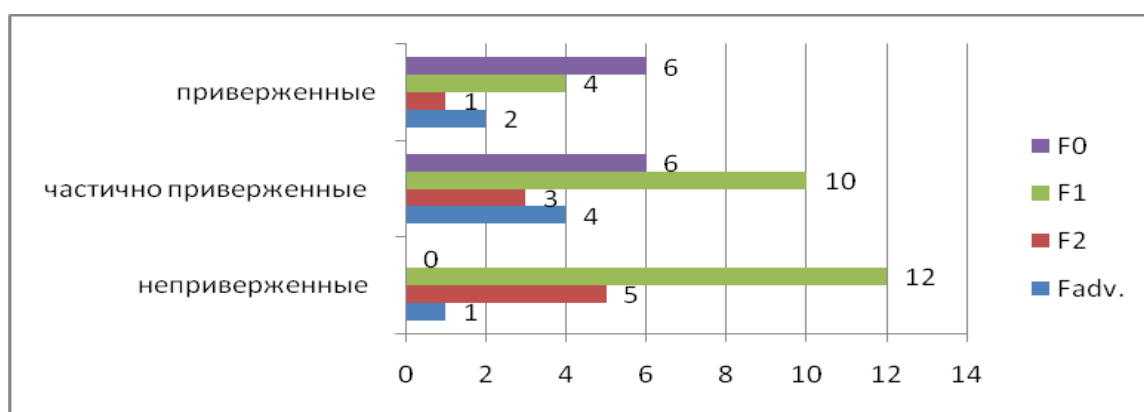


Рисунок 34. Доля фиброза печени различных стадий у мужчин с МС через 1 год наблюдения

Заметно преобладание пациентов с фиброзом 0 и 1 стадий (F0-F1). Поскольку через год наблюдения состав группы изменился, в группе мужчин, приверженных терапии, преобладали пациенты с начальным фиброзом или без него (рис. 35).

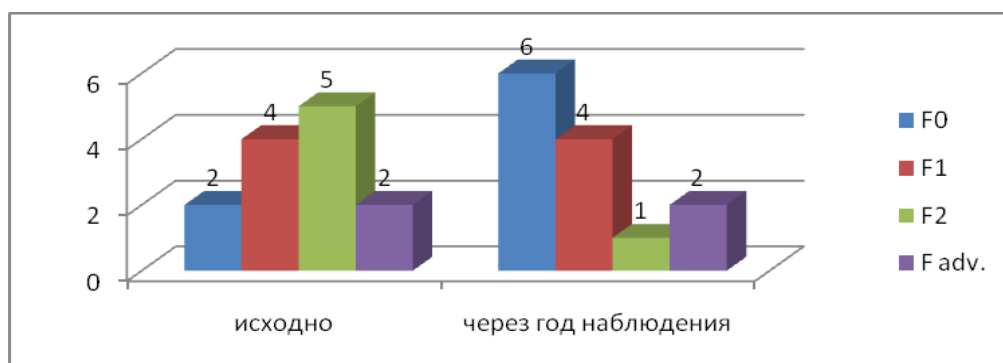


Рисунок 35. Сравнительная характеристика частоты фиброза печени разных стадий у приверженных мужчин исходно и через год наблюдения

Рисунок наглядно иллюстрирует увеличение количества пациентов, не имеющих признаков фиброза печени по данным эластографии, в группе приверженных к терапии через год от начала наблюдения. Кроме этого, у 4-х пациентов данной группы, имеющих ранее 2 стадию фиброза по данным эластографии, через год наблюдения диагностировалась 1 стадия (рис. 36).

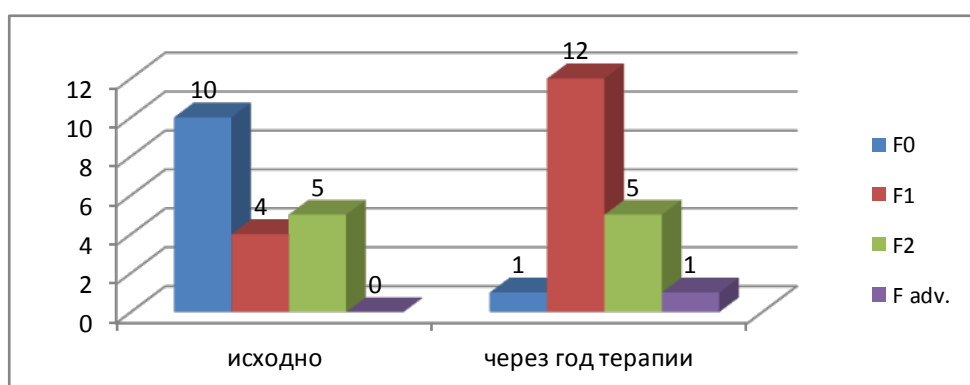


Рисунок 36. Сравнительная характеристика частоты фиброза печени разных стадий у мужчин из подгруппы неприверженных терапии, исходно и через год наблюдения

Полученные данные отражают тенденцию к увеличению частоты фиброза печени начальной стадии (F1) через год наблюдения у пациентов, исходно не имеющих фиброза (F0) и неприверженных к терапии.

У женщин наблюдалась сходная картина (рис. 37):

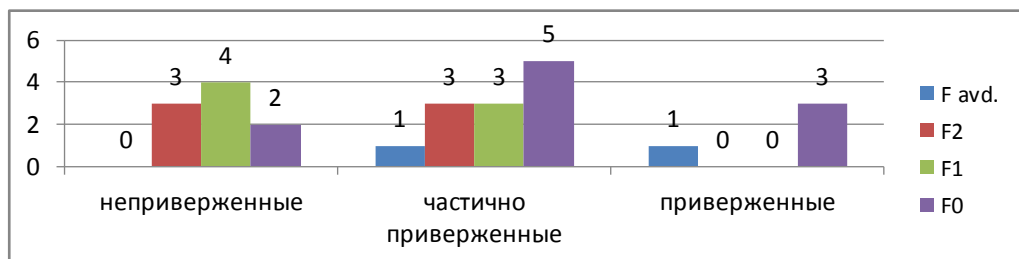


Рисунок 37. Выраженность фиброза печени у женщин с МС через 1 год наблюдения

Обращает внимание увеличение в группе «неприверженных» к лечению количества пациенток, имеющих показатели эластичности печени, соотносимые с наличием фиброза 2 стадии. Кроме того, доля пациенток без фиброза через год наблюдения уменьшилась (через год показатели, характерные для F0, регистрировались лишь у 2 женщин из 5, рисунок 38).

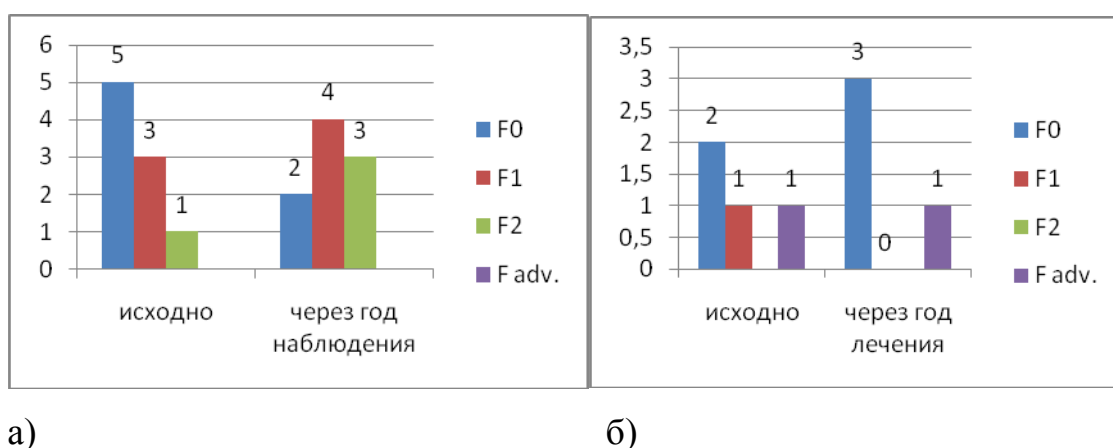


Рисунок 38. Сравнительная характеристика встречаемости фиброза печени разных стадий у приверженных (а) и неприверженных (б) женщин исходно и через год наблюдения

В качестве иллюстрации к приведенному тезису о зависимости показателя эластографии от приверженности к терапии, исследователем на завершающем этапе исследования оценивались некоторые параметры в зависимости о приверженности пациента к выполнению рекомендаций. Состав групп, оцениваемый по приверженности пациентов к терапии, изменился и выглядел следующим образом (табл. 28 и рис. 38):

Таблица 28
Приверженность к терапии за 3 года наблюдения

Подгруппы	Исходно	Через год	Через 3 года	Изменение по отношению к исходному
<i>Мужчины, n=55</i>				
Приверженные	8	13	22	+14
Частично приверженные	35	23	28	-7
Неприверженные	12	19	5	-7
<i>Женщины, n=25</i>				
Приверженные	4	4	9	+5
Частично приверженные	9	12	14	+5
Неприверженные	12	9	2	-10
Итого	80	80	80	80

За годы исследования заметно возросло количество пациентов, согласных на сотрудничество с врачом, причем рост приверженности к терапии за 3 года наблюдения демонстрировали как мужчины (+9 чел), так и женщины (+5 чел.).

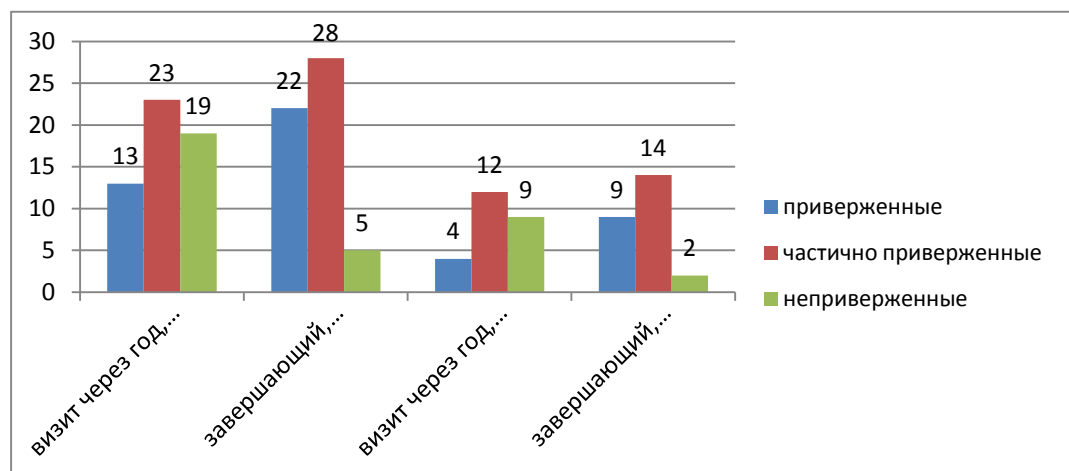


Рис.39. Состав подгрупп по приверженности к терапии.

4.4.3 Взаимодействие с врачом как основа приверженности

За годы наблюдения возросло количество пациентов, придерживающихся врачебных рекомендаций полностью или частично и снизилось количество пациентов, не выполняющих врачебные назначения. Количество визитов, совершенных пациентами в клинику для получения врачебной консультации терапевта, было иным, в отличие от первого года наблюдения. Так, в подгруппе приверженных к терапии, среднее количество визитов, совершенных с 2009 по 2012 годы, составило $7,58 \pm 0,56$ раз. В подгруппе частично приверженных пациентов – $5,23 \pm 0,64$ раза, в подгруппе неприверженных – $3,59 \pm 0,74$ раза. Данные приведены на рис. 40.

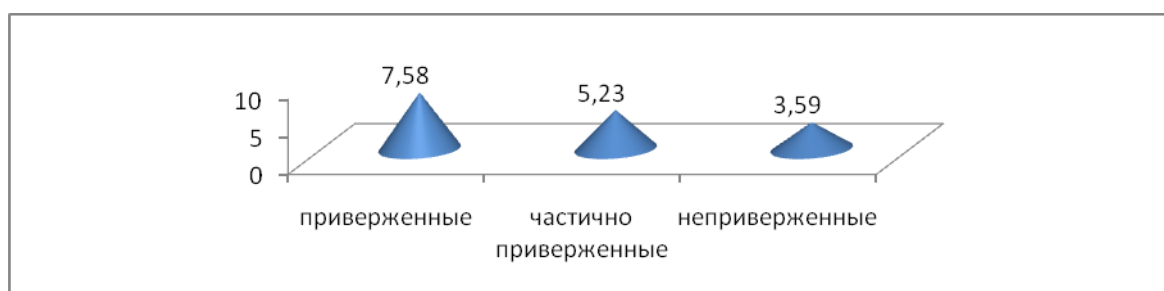


Рисунок 40. Среднее количество визитов пациентов с МС в клинику за период 2009-2012 гг.

Помимо описания динамики лабораторных и инструментальных данных, перед исследователем стояла задача выявить факторы, влияющие на прогрессию фиброза печени у пациентов с МС, поэтому часть работы была посвящена изучению факта приверженности пациентов к терапии, рекомендованной врачом.

Исследователь проводил опрос участников для выявления основных причин отказа от терапии. Несмотря на общую информированность касательно заболевания (гипертоническая болезнь, ожирение, сахарный диабет), пациенты имели относительно низкую информированность о факторах риска и осложнениях данных состояний.

В результате опроса был выявлен ряд закономерностей.

1. Женщины лучше мужчин информированы о заболеваниях и их возможных осложнениях.
2. На уровень знаний о заболеваниях влиял такой фактор, как наличие родственников, знакомых или супруга, имеющих данные заболевания.
3. Побуждающим мотивом к обращению на врачебную консультацию у мужчин являлись такие причины, как смерть или тяжелая болезнь близкого родственника или знакомого, у женщин – просмотр телепередач на медицинскую тематику.
4. Информированность была выше у тех пациентов, кто обследовался ранее и/или принимал ранее антигипертензивные препараты.
5. Лучшая информированность была у пациентов, которых совместно вели терапевт и эндокринолог. Преемственность в работе специалистов и идентичные рекомендации усиливали и приверженность к лечению у этих пациентов.

По результатам опроса пациентов было выяснено, что приверженность к лечению определяется не столько экономическими показателями стоимости лечения, как принято считать в повседневной практике, а рядом причин, зачастую зависящих только от личного мнения пациента и степени его доверия действиям врача.

Среди причин, приводящих к недостаточно четкому выполнению рекомендаций, пациенты с отсутствием приверженности к терапии наиболее часто называли следующие:

1. Неуверенность в необходимости постоянного приема лекарственных средств (90% мужчин и 75% женщин).
2. Боязнь побочных явлений и осложнений лекарственной терапии (53% мужчин и 94% женщин).

3. Сомнение в необходимости продолжения лечения при достижении результата (например, оптимального АД) – 79% мужчин и 36% женщин.
4. Недоверие к медицине в целом и врачу в частности (68% мужчин и 87% женщин).

Иллюстрацией вышеизложенных тезисов служит рисунок 41.

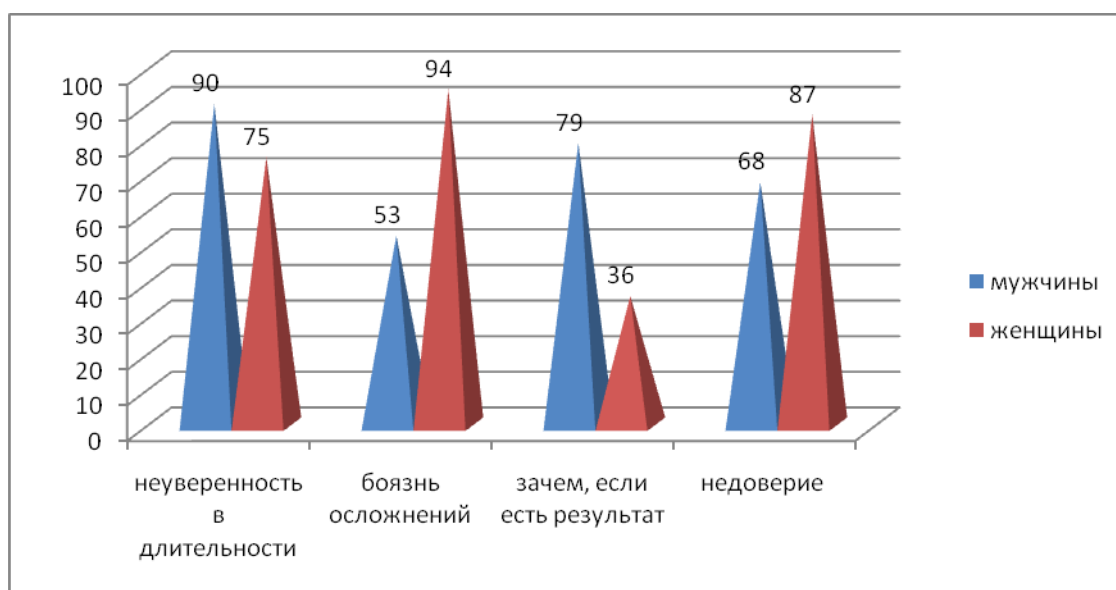


Рисунок 41. Наиболее частые причины отказа от продолжения лекарственной терапии у пациентов с МС

Из приведенных данных видно, насколько высок уровень недоверия к рекомендациям врача в современном обществе, причем женщины называли эту позицию как причину отмены терапии чаще, чем мужчины. Из ответов опрошенных понятно, что среди населения низок уровень информированности о причинах МС и гипертонической болезни, а также о возможных осложнениях данных состояний. Боязнь развития побочных явлений и осложнений заставляет отказаться от терапии более 50% мужчин и 94% женщин. Данные факты требуют повышенного внимания врача к рассмотрению и обсуждению этих вопросов с пациентом на приеме.

У пациентов, частично выполняющих врачебные назначения, в ответах на вопросы о приверженности к терапии присутствовали следующие причины пропуска приема препаратов:

1. Забывчивость (96% мужчин и 77% женщин).
2. Желание «защитить» печень от ежедневного приема лекарств (61% мужчин и 98% женщин).
3. Сознательный пропуск приема препарата в связи с разными причинами (совершение поездок, перелетов, употребление спиртного и прочее) – 74% мужчин и 62% женщин.
4. Уменьшение рекомендуемой дозы препарата для более «щадящего» лечения или для экономии. (82% мужчин и 99% женщин).

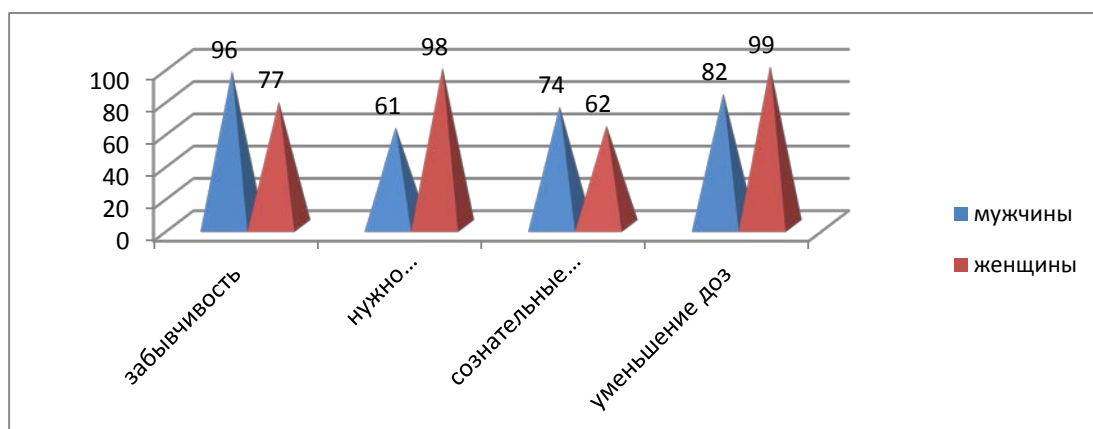


Рисунок 42. Наиболее частые причины недостаточно четкого выполнения врачебных рекомендаций у пациентов с МС

На представленной выше иллюстрации показано, что мужчины чаще совершают сознательные пропуски приема лекарственных препаратов и/или забывают принимать их вовремя. У женщин преобладают сомнения и страхи в отношении безопасности терапии (отсюда желание снизить рекомендуемую дозу, уменьшить кратность приема лекарств или потребность устроить «отдых для печени»).

У неприверженных к лечению пациентов практически в 100% случаев присутствовала боязнь «привыкания» к лекарствам с опасениями, касающимися невозможности отмены препаратов в последующем. Также респонденты описывали чувство боязни возникновения зависимости от врачей и лекарств.

Все участники исследования отмечали наличие собственных установок, связанных с получением негативной информации из средств массовой информации о коммерциализации медицины и фарминдустрии. Опасения пациента стать источником получения выгоды высказывали практически все опрошенные.

Необходимо отметить, что пациенты, как неприверженные, так и приверженные частично, не называли в качестве аргумента против лечения стоимость препаратов. Из этого следует, что вопрос стоимости лечения не является основным для пациента, а цена препарата не влияет на приверженность к терапии в той мере, как это до сих пор принято считать в практической медицине.

Помимо приведенных выше причин появления недостаточной приверженности и неприверженности к лечению, была выявлена прямая зависимость от количества посещений клиники пациентом и длительности приема. Так, после 12 месяцев наблюдения, в клинике были пересмотрены правила проведения врачебного приема: были введены регулярные тренинги врачебного персонала (не реже 1 раза в неделю); также было увеличено время повторного приема с 30 минут до 50 минут. Совместное ведение пациентов терапевтом и эндокринологом, консилиумы с обсуждением врачебной тактики и прием пациента одновременно двумя специалистами с выдачей совместных рекомендаций также повышал приверженность пациента к лечению.

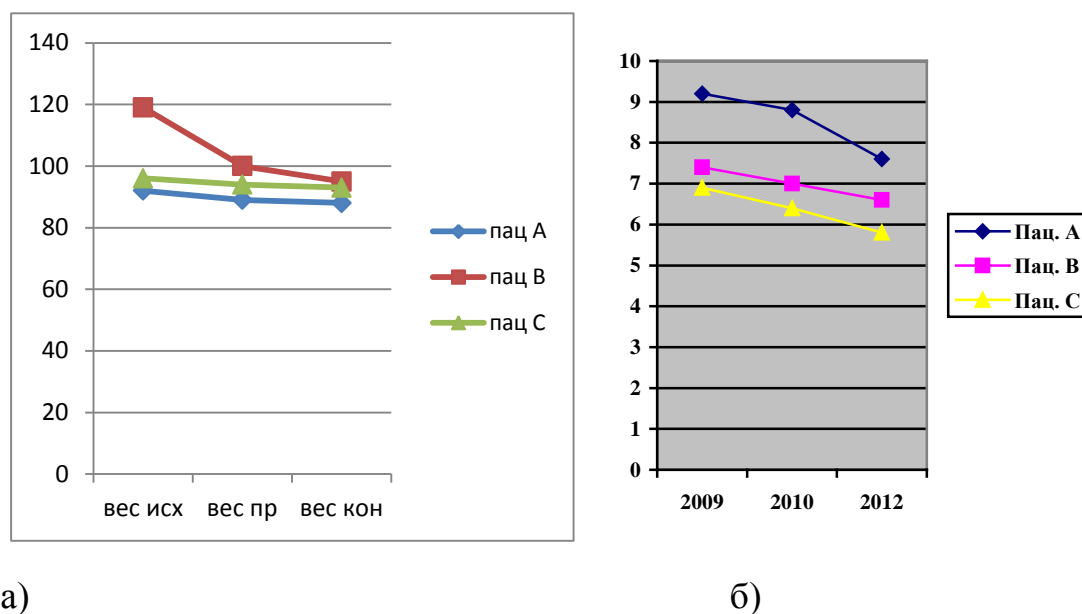
Кроме этого, с согласия врача пациент мог контактировать с ним по телефону при появлении любых вопросов, касающихся терапии и обследования. На взгляд исследователя, данные факторы также способствовали

лучшему контакту врача с пациентом и увеличению приверженности пациента к лечению.

4.4.4 Пример динамики массы тела у приверженных пациентов

В исследовании оценивалась приверженность пациентов к терапии и влияние приверженности на основные антропометрические характеристики.

В качестве иллюстрации приведен пример динамики массы тела и эластичности печени за 3 года у мужчин, с метаболическим синдромом, приверженных к терапии. Во всех трех случаях снижение массы тела сопровождалось уменьшением эластичности печени по данным эластографии (рис. 43).



а)

б)

Рисунок 43. Пример динамики массы тела (а) и эластичности печени (б) у 3 пациентов, приверженных к терапии на протяжении всего периода исследования

4.4.5 Результаты трехлетнего наблюдения

В ходе выполнения исследования было сделано несколько наблюдений:

1. Метаболический синдром является независимым фактором риска фиброза печени.
2. За период трехлетнего наблюдения статистически значимого увеличения эластичности печени у пациентов с МС выявлено не было, что может свидетельствовать о стагнации фиброза печени на фоне терапии.
3. Коррекция массы тела, и, как следствие, снижение ИМТ, способствуют регрессии фиброза печени у пациентов с МС.
4. Приверженность к терапии положительно влияет на динамику фиброза печени у пациентов с МС.

ГЛАВА 5. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОЦЕНКИ ЭЛАСТИЧНОСТИ ПЕЧЕНИ

5.1 Уравнение линейной регрессии

По результатам множественного регрессионного анализа было выведено линейное уравнение регрессии, содержащее наиболее значимые переменные. Уравнение предполагалось использовать для прогноза рисков развития фиброза у пациентов с МС.

Уравнение имело вид $Y = m_1xX_1 + m_2xX_2 + m_3xX_3 + m_4xX_4 + b$,

где переменная Y обозначает вероятную степень фиброза печени, то есть, возможные значения эластичности печени;

переменная X_1 – возраст (лет);

переменная X_2 – ИМТ (кг/м²);

переменная X_3 – уровень АЛТ (Ед/л);

переменная X_4 – уровень ГГТ (Ед/л);

m - коэффициенты, соответствующие каждому значению X ;

b – постоянную, равную « -11,87 ».

После произведения необходимых вычислений были найдены коэффициенты для каждой переменной. Таким образом, было получено следующее уравнение:

$$Y = 0,085x_{\text{возраст}} + 0,399x_{\text{ИМТ}} + 0,019x_{\text{АЛТ}} + 0,003x_{\text{ГГТ}} - 11,87$$

Примеры использования данной модели на практике представлены в приложении В.

Вычисление предполагаемой эластичности печеночной ткани с использованием созданной прогностической модели было использовано в группе пациентов с МС. Для расчета брались медицинские данные на момент обращения пациента в клинику, т.е. до начала терапии. Сознавая, что точность прогностической модели, основанной на статистическом методе расчета, будет

зависеть от времени прогноза, предлагалось использование данной модели для краткосрочного прогноза (до одного года).

5.2 Оценка качества регрессионной модели

Исследователем была проведена оценка статистической значимости модели по критерию Фишера. Была выдвинута нулевая гипотеза о статистической незначимости параметров регрессии и показателя корреляции $m = b = r_{xy}$. Был рассчитан F-критерий Фишера ($F_{\text{факт.}} = 7,3987$). Критическое значение F-критерия было взято из F-таблицы распределения. Для определения табличного значения критерия были рассчитаны коэффициенты $k_1 = m = 1$ и $k_2 = n - m - 1$ ($80 - 1 - 1$). Найденное F табл. при уровне значимости $P = 0,95$ соответствовало значению 3,9635. Путем сравнения фактического и табличного значения критериев F, было получено, что $F_{\text{факт.}} > F$ табл. Нулевая гипотеза была отклонена, и был сделан вывод о статистической значимости и надежности полученной модели.

Методы математической статистики были применены для интервальных оценок регрессионного уравнения. Исследователь допустил условие, когда коэффициент b считался значимым для регрессионного уравнения, то есть должна была быть отвергнута нулевая гипотеза $H_0: m = 0$ (регрессор не входит в уравнение). В качестве генерального регрессора был выбран показатель ИМТ. При стандартном уровне надежности 95% соответствующий критерий t должен был попадать в 5% двухстороннюю критическую область. Была вычислена граница критической области: $t_{\text{кр}}$ равно $\pm 2,006$, что было меньше полученного показателя t -статистики 2,42 (т.е. регрессор оказался значимым).

Для заданного гипотетического среднего генеральной совокупности была вычислена функция Z-ТЕСТ (возвращение вероятности того, что среднее по выборке будет больше среднего значения наблюдаемой выборки), например,

для математического значения 47 (47 лет) Z-тест был равен 0,997; двустороннее значение вероятности сигма =0,0008.

Исследованы чувствительность и специфичность предложенной модели с учетом ранее изученных переменных (возраст, ИМТ, АЛТ, ГГТ, эластичность печени). На графике (рисунок 44) представлены результаты сравнительного анализа ROC-кривых заданных переменных: показателей эластографии (FibroScan) и рутинных биохимических методов у пациентов с МС, рассчитанные на гипотетический возраст 47 лет (справа) и 50 лет (слева).

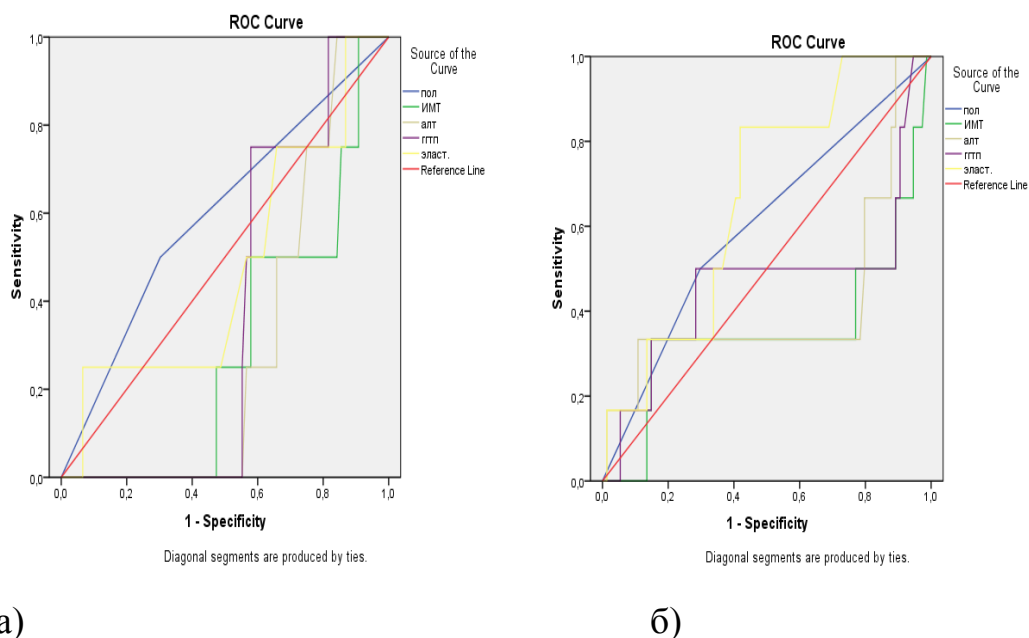


Рисунок 44. Результаты сравнительного анализа ROC-кривых эластография vs биохимические параметры на возраст 50 лет (а) и 47 лет (б)

Сравнительный анализ чувствительности и специфичности различных биохимических маркеров и показателя эластичности (эластография) у пациентов с МС показал информативность эластографии (AUROC 0,667, ДИ 0,63–0,79), что совпадает с данными, приведенными российскими исследователями [44, 56].

Для оценки качества полученной регрессионной модели было проведено ее тестирование на группе пациентов с МС, участвовавших в 1 этапе, но не

вошедших в трехлетнее наблюдательное исследование. Методом случайной генерации чисел из указанного массива была сформирована выборка, включающая 10 человек. По полученной и приведенной выше формуле были высчитаны прогнозируемые показатели эластичности печени. Полученные данные представлены в таблице 29.

Таблица 29

Предсказанная принадлежность пациентов с МС к группе с легким (1 ст.), умеренным (2 ст.) и выраженным фиброзом (3 ст.) и группе отсутствия фиброза (0), n =10

Пациент	Возраст	ИМТ	АЛТ	ГГТ	Предсказанные значения ЭП	Реальные значения ЭП
А	41	34,37	14,00	24,29	5,67 (0)	4,4 (0)
Б	38	35,51	66,00	52,00	6,94 (1)	7,7 (2)
В	52	36,45	47,00	34,36	8,09 (2)	7,8 (2)
Г	44	37,04	150,7	37,80	9,68 (3)	9,34 (3)
Д	34	37,87	69,00	88,00	7,71 (1)	6,7 (1)
Е	47	38,58	176,0	166,5	11,36 (3)	18,2 (3)
Ж	42	40,40	73,00	72,91	9,43 (2)	8,1 (2)
З	53	41,52	48,00	98,70	10,41 (3)	8,8 (2)
И	42	44,82	131,0	86,00	12,33 (3)	8,6 (2)
К	28	46,88	60,00	118,0	10,71 (3)	9,9 (3)

Предсказанная точность прогноза составила 70%, что согласуется с результатами предыдущих выкладок. Обращает внимание тот факт, что у пациентов с ИМТ выше 40 предсказанное значение эластичности печени выше, чем реально полученное, что может быть объяснено погрешностью самого метода эластографии у пациентов с выраженным ожирением.

В дальнейшем исследователем предполагалось создать алгоритм отбора пациентов с МС на эластографию печени с применением модели для прогноза. Кроме того, планировалось использовать модель у пациентов, которым по любым причинам (материальным, техническим и т.п.) не могла быть проведена эластография печени и изучена эластичность печени на предмет обнаружения фиброза.

5.3 Клиническое значение прогнозирования и оценки стадии фиброза печени

Пациенты с метаболическим синдромом обращались на прием врача-терапевта по поводу АГ и/или повышения «печеночных» трансаминаз. Поскольку избыточная масса тела служит фактором риска развития сердечнососудистых заболеваний, исследователь проанализировал частоту встречаемости любых из нижеперечисленных событий (комбинированная конечная точка) у пациентов с МС за 3 года исследования. Оценивались следующие события: 1) госпитализация по любой причине; 2) оперативное вмешательство; 3) новые случаи заболевания ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, мозговым инсультом, сахарным диабетом, транзиторными нарушениями мозгового кровообращения, облитерирующим атеросклерозом, желчнокаменной болезнью. В группе мужчин с МС (n=55) встречались следующие события (табл.30):

Таблица 30
Встречаемость событий в группе мужчин с МС за 3 года наблюдения

Событие	Количество пациентов	Манифестация	Госпитализация	Количество дней в стационаре
ИБС	1	+	–	–
СД	2	+	–	–
ЖКБ	1	+	–	–
ПНМК ¹	1	–	+	17
Облит. АС ²	1	+	+	12
Пневмония	2	–	+	15; 17
Оперативное вмешательство:				
АКШ	1	–	+	28
Тромбоз вены	1	–	+	15
Артроскопия	2	–	+	3; 3
Грыжесечение	1	–	+	3
ВСЕГО	13		7	133

Примечание: 1-преходящее нарушение мозгового кровообращения; 2-облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей.

По оценке исследователя, из 5 случаев развития событий у пациентов без фиброза или с начальной (1) степенью фиброза печени были зарегистрированы следующие: манифестация ЖКБ -1, артроскопия по поводу разрыва мениска и повреждения внутренних связок коленного сустава -2, грыжесечение -1, пневмония -1. Остальные 8 событий, гораздо более серьезных и затратных экономически, были зарегистрированы в группе пациентов с фиброзом печени ≥ 2 степени. В этой группе были длительные госпитализации по поводу АКШ, тромбоза глубоких вен голени и пр.

Ниже представлены данные по количеству событий у мужчин с различной степенью фиброза печени.

Таблица 31
Количество событий у мужчин с МС и различной степенью фиброза

F	Всего	Количество событий	Цензурировано	
			N	%
0	20	4	16	80,0
1	15	1	14	93,3
2	13	4	9	69,2
3	4	3	1	25,0
4	3	1	2	66,7
Всего	55	13	42	76,4

На основе полученных данных были построены кривые Каплана-Мейера (рис. 45) и оценен риск развития любого из вышеперечисленных событий. К рассмотрению была принята нулевая гипотеза H_0 : нет различий между кривыми в группах пациентов с выраженным фиброзом и пациентов без фиброза.

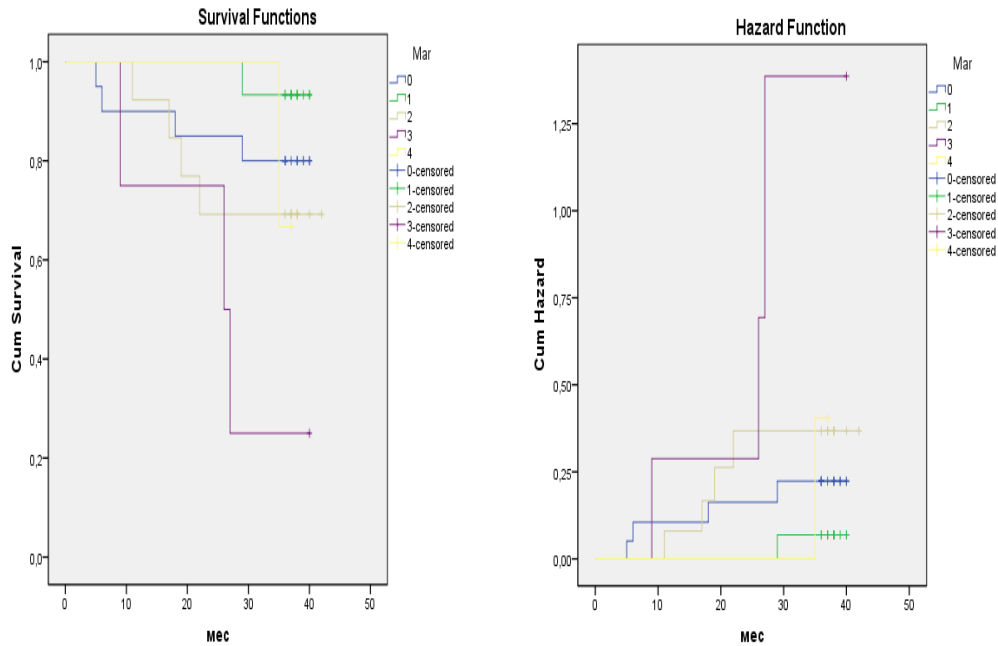


Рисунок 45. Кривые Каплана – Мейера; сравнительный анализ по степеням фиброза у мужчин с МС

Пациенты с фиброзом 2 и 3 стадий имели значительные риски развития клинических событий. В таблице 32 приведены данные статистической значимости оценки возникновения событий в зависимости от различных стадий фиброза печени.

Таблица 32
Оценка статистической значимости возникновения событий у мужчин с МС в зависимости от различных стадий фиброза печени

Критерии	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10,537	4	0,032
Breslow (Generalized Wilcoxon)	9,969	4	0,041

С учетом вышеприведенных критериев статистическая значимость событий сопряжена с наличием фиброза печени 2 стадии и выше ($p=0,032$). Нулевая гипотеза отвергнута. Для оценки чувствительности и специфичности эластографии при метаболическом синдроме была оценена площадь под кривой AU-

ROC=0,646; статистическая значимость $p=0,112$; 95%ДИ=0,453-0,838. Чувствительность и специфичность 69,2% и 61,9%, соответственно.

У женщин с МС ($n=25$) встречались следующие события: новые случаи развития СД, ЖКБ, ПНМК, бронхиальной астмы и язвенной болезни. Женщины этой группы также подвергались оперативным вмешательствам (артроскопия, удаление липомы). Всего в группе за 3 года было зафиксировано 7 событий. Данные приведены в табл. 33.

Таблица 33
Встречаемость событий в группе женщин с МС за 3 года наблюдения

ИБС	Количество пациентов	Манифестация	Госпитализация	Количество дней в стационаре
СД	1	+	–	–
ЖКБ	1	+	–	–
ПНМК	1	+	+	21
Бронхиальная астма	1	+	–	
Язвенная болезнь	1	+	–	
Оперативное вмешательство:				
Удаление липомы	1	–	+	3
Артроскопия	1	–	+	3
ВСЕГО	7		3	27

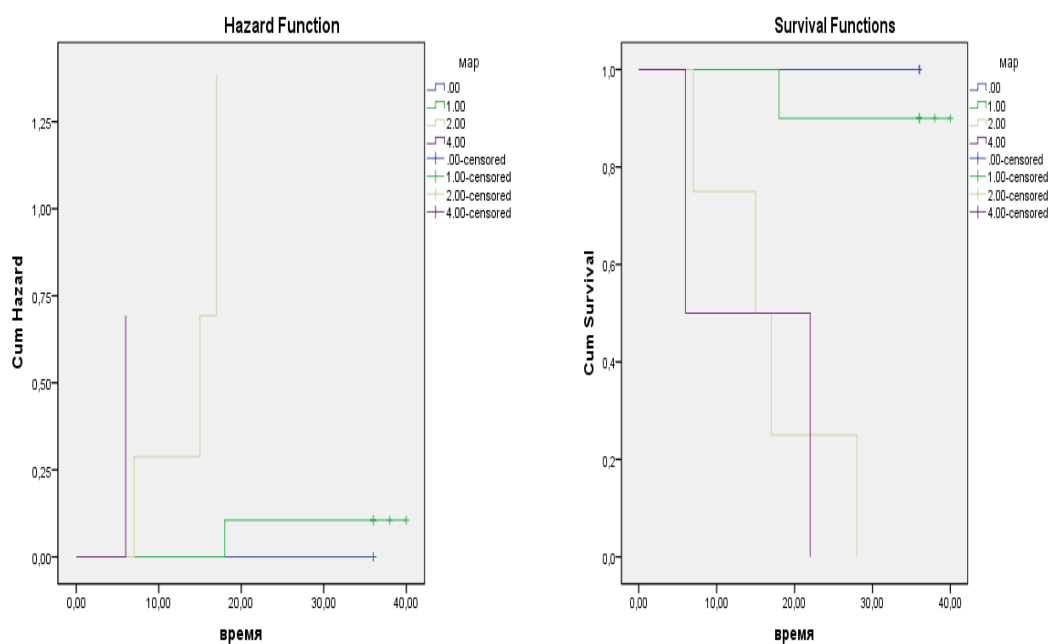
Примечание: ПНМК-преходящее нарушение мозгового кровообращения

В таблице 34 представлены данные по количеству событий у женщин с МС. Оценка проведена по выделенным группам с различной степенью фиброза печени. Статистическая значимость приведена в таблице 35.

Количество событий у женщин с МС и различной степенью фиброза

F фактическое	Всего	Количество событий	цензурировано	
			N	%
F0	9	0	9	100,0
F1	10	1	9	90,0
F2	4	4	0	0,0
Fadv.	2	2	0	0,0
Overall	25	7	18	72,0

На основе полученных данных были построены кривые Каплана-Мейера и оценен риск развития любого из вышеперечисленных событий. По представленным данным фиброз 2 и 4 степени соотносился с частотой развития оцениваемых событий (рис. 46).



а)

б)

Рисунок 46. Риск развития событий (а) и кривые выживания (б) у пациентов с МС: сравнение по степеням фиброза

Оценка статистической значимости возникновения событий у женщин с
МС в зависимости от различных стадий фиброза печени

Критерии	Chi-Square	df	Sig. (p)=
Log Rank (Mantel-Cox)	30,149	3	0,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	28,220	3	0,000

Площадь под кривой AUROC составила 0,964; 95%ДИ 0,945-0,997. Статистическая значимость $p < 0,005$. Чувствительность и специфичность 69,2% и 61,9% соответственно (рис. 47).

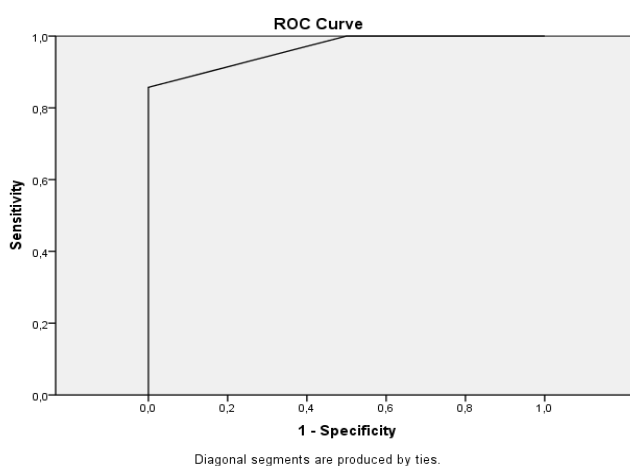


Рисунок 47. ROC-кривые для оценки специфичности и чувствительности
у женщин

Посредством ROC-анализа рассчитана площадь под кривой (AUROC) для оценки связи любых событий с приверженностью пациентов к терапии. У женщин статистически значимой была связь между низкой приверженностью и возникновением любых событий (AUROC 0,453; $p=0,027$), наличием фиброза печени 2 стадии и выше (AUROC 0,815; $p=0,032$), уровнем АЛТ (AUROC 0,845; $p=0,019$). Приверженность не зависела от возраста (AUROC 0,49; $p=0,946$) и изменения массы тела (AUROC 0,54; $p=0,786$). У мужчин статистически значи-

мой была связь комплаенса и возникновением любых событий (AUROC 0,94; $p < 0,001$), наличием ИМТ более 35 кг/м^2 (AUROC 0,826; $p = 0,001$), наличием фиброза печени 2 стадии и выше (AUROC 0,622; $p = 0,03$).

Таким образом, у мужчин основной группы частота развития новых случаев заболеваний, оперативных вмешательств и госпитализаций по любому поводу была выше в группе пациентов с МС и фиброзом печени и составила 23,64% (16,25% от $n=80$). В группе женщин с МС частота развития событий (госпитализации, оперативные вмешательства, новые случаи заболеваний) составила за 3 года 28% (или 8,75% от $n=80$), при этом количество событий в группе пациенток с фиброзом печени было максимальным. В группе женщин с МС без фиброза подобных событий зарегистрировано не было.

5.4 Валидизация уравнения линейной регрессии

Полученное ранее уравнение линейной регрессии было использовано исследователем в научных интересах для определения риска развития фиброза печени у пациентов с МС. Для валидизации уравнения была взята группа пациентов с МС, не являющихся участниками 3-хлетнего периода наблюдения ($n=28$) в возрасте от 35 до 67 лет, обратившихся в 2008-09 г.г. для проведения эластографии печени. Используя имеющиеся ретроспективно оцененные данные обследования, была составлена следующая таблица, где по уравнению была рассчитана предполагаемая степень фиброза. Далее результат сравнивался с реальными значениями, полученными при исследовании в указанные годы (табл. 36 и рис. 48):

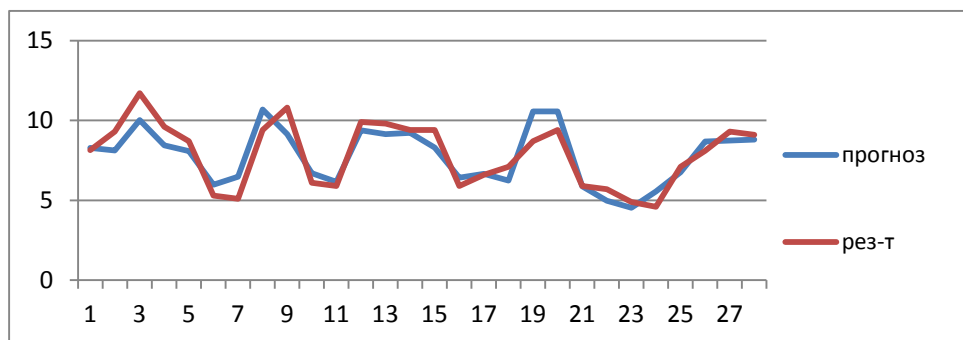


Рисунок 48. Соотношение фактического и прогнозируемого значения эластичности печени у пациентов с МС

Из приведенных в таблице 36 данных видно, что рассчитанные значения прогнозируемой эластичности печени (и вероятной стадии фиброза) выше у пациентов старшей возрастной группы. Результативность уравнения регрессии составила 67,87%, что соотносится с приведенными ранее в тексте данными расчета предполагаемой эластичности печени у 10 пациентов с МС, на примере которых был выполнен прогноз эластичности (таблица 29).

В приведенной ниже таблице 36 показаны значения фактической и спрогнозированной эластичности печени (столбцы «прогноз» и «результат»), а также принадлежность к той или иной стадии фиброза (столбцы «F прогн.» и «F факт.»).

У 9 человек из группы $n=28$ были получены расхождения предсказанных и фактических значений эластичности, причем у 5 – завышение стадии фиброза. Необходимо отметить, что сама градация эластичности по степеням является условной и представляет медиану общего количества тестов у пациента, что может влиять на интерпретацию результатов.

В обсуждаемой группе были пациенты с МС, подвергшиеся пункционной биопсии печени (4 человека). Результаты гистологического исследования имели соответствие с данными эластографии и прогностической модели в 3 случаях. У 1 пациента результат гистологического исследования совпал с с результатом эластографии, и имел расхождение с прогнозируемым по математической модели. Этот клинический случай представлен в приложении Г.

Лабораторные данные и эластичность у пациентов с МС (n=28)

№ пац	Возр	ИМТ	АЛТ	ГГТ	Прогноз	F прогн	Рез-т	F факт
1	45	38,4	45	51	8,28	2	8,14	2
2	52	35,6	60	72	8,11	2	9,3	2
3	54	40,3	51	83	10,02	3	11,7	3
4	61	35,2	48	54	8,43	2	9,6	3
5	58	35,7	34	41	8,07	2	8,7	2
6	41	33,5	43	60	5,98	1	5,3	0
7	44	32,7	69	82	6,47	1	5,1	0
8	53	39,4	103	126	10,69	3	9,4	2
9	50	37,2	87	91	9,15	2	10,8	3
10	47	33,8	47	62	6,69	1	6,1	1
11	48	31,6	58	77	6,15	1	5,9	1
12	54	38,2	60	94	9,38	2	9,9	3
13	44	40,2	55	62	9,14	2	9,8	3
14	49	37,6	81	126	9,21	2	9,4	2
15	50	36,4	62	74	8,3	2	9,4	2
16	39	35,5	32	63	6,41	1	5,9	1
17	41	34,8	48	78	6,65	1	6,6	1
18	46	32,5	53	71	6,23	1	7,1	1
19	67	37,7	74	98	10,57	3	8,7	2
20	66	35,9	109	140	10,56	3	9,4	2
21	35	32,1	87	91	5,87	1	5,9	1
22	39	31,5	41	63	4,98	0	5,7	0
23	43	30,5	23	50	4,54	0	4,9	0
24	47	32,4	19	47	5,55	0	4,6	0
25	52	32,6	54	60	6,76	1	7,1	1
26	56	36,0	62	83	8,68	2	8,1	2
27	44	39,3	52	64	8,73	2	9,3	2
28	55	36,3	69	70	8,81	2	9,1	2

Методом сравнения предсказанных и фактических значений эластичности печени был получен коэффициент корреляции Пирсона r , равный 0,885, что может свидетельствовать о надежности уравнения регрессии.

На основании полученных результатов можно сделать вывод об эффективности использования полученного уравнения регрессии у пациентов с МС. На рисунке 50 представлены кривые чувствительности и специфичности данного теста. Площадь под кривой AUROC составила в среднем 0,7305 (рис.50). Чувствительность и специфичность теста были выше для предсказанных значений эластичности, равных F2 (78,8 и 79,23%, соответственно), данные приведены в таблице 37.

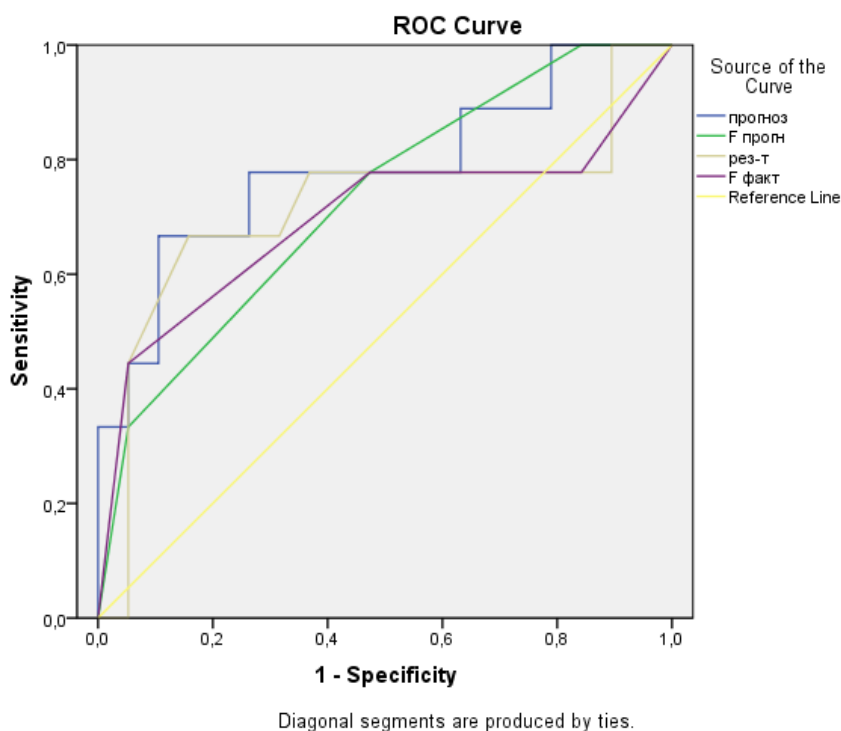


Рисунок 50. Чувствительность и специфичность уравнения регрессии для прогнозируемых и реальных значений эластичности у пациентов с МС

Таблица 37

Площадь под кривой для предсказанных и фактических значений

Переменные	AUROC	Ошибка Т-критерия	Асимптотическая ошибка	ДИ	
				25%	75%
Эластичность прогн.	0,784	0,103	0,017	0,582	0,985
Степень F прогн.	0,728	0,102	0,055	0,527	0,929
Эластичность реальная	0,716	0,123	0,069	0,475	0,958
Степень F факт.	0,696	0,125	0,099	0,450	0,942

Следующим этапом исследования стало проведение устного опроса пациентов, чьи данные были взяты для тестирования уравнения регрессии.

Исследователя интересовало наличие факта госпитализации, оперативного вмешательства и/или манифестации заболевания за ближайшие 3 года. Данные обобщены и представлены ниже в таблице 38.

Таблица 38

Встречаемость событий в группе пациентов с МС (n=28) за ближайший трехлетний период (2009-2012 гг)

ИБС	Количество пациентов		Госпитализация	Количество дней в стационаре
ИБС	1	+	+	17
СД	1	+	-	-
Пневмония	1	+	+	16
ЖКБ	2	+	+	5
Бронхиальная астма	1	+	-	-
Оперативное вмешательство:				
Венесекция	1		+	3
Геморроидэктомия	1		+	5
Онкозаболевание	2	+	+	17; 19
ВСЕГО	10		6	82

В таблице 39 представлены данные по количеству событий у пациентов с МС и различной степенью фиброза печени:

Таблица 39

Количество событий у пациентов с МС и различной степенью фиброза (n=28)

F фактический	Всего	Количество событий	Цензурировано	
			Без событий, n	%
0	5	0	5	100,0
1	7	2	5	71,4
2	11	5	6	54,5
3	5	3	2	40,0
Всего	28	10	18	64,3

Количество событий на группу (10 при n=28) составило 35,71%, что несколько выше, чем в представленных выше примерах по частоте развития событий в группе пациентов с МС, участвовавших в трехлетнем исследовании (n=80, количество событий на группу в целом 25%).

С учетом полученных данных были построены кривые Каплана-Мейера, результаты представлены на рисунке 51.

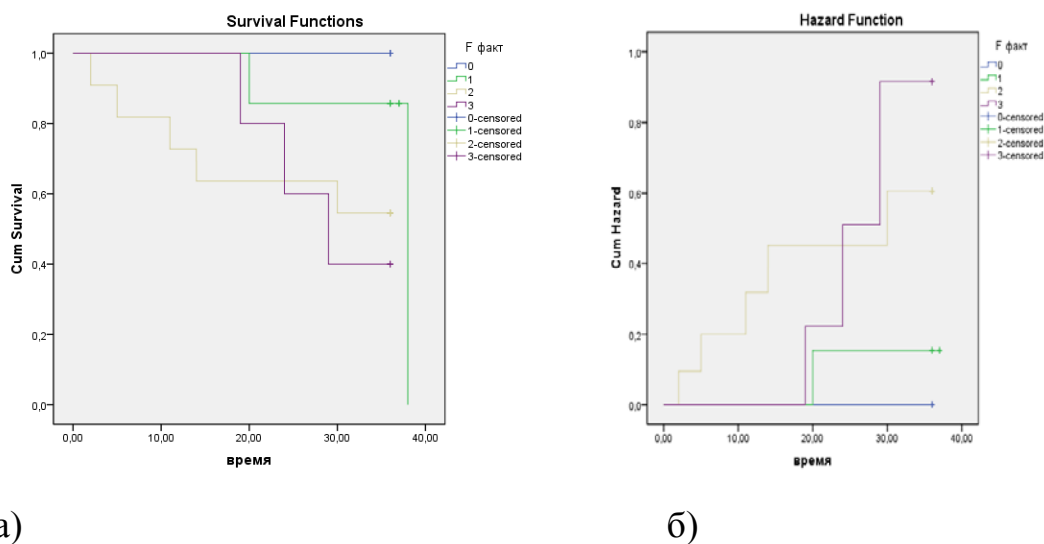


Рисунок 51. Графики выживаемости (а) и риска развития любых событий (б) у пациентов с МС за трехлетний период (n=28)

В таблице 40 приведены результаты статистического анализа с использованием логрангового критерия и критерия Вилкоксона. За нулевую

гипотезу принято утверждение: эластичность в группах одинакова и не влияет на развитие событий, различия случайны.

Таблица 40
Результаты статистического анализа

Критерий	Chi-Square	Sig. (p)=
Log Rank (Mantel-Cox)	4,999	0,025
Breslow (Generalized Wilcoxon)	4,588	0,032

С учетом статистической значимости полученных данных нулевая гипотеза была отвергнута, различия в группах по количеству возникших событий соотносились со стадией фиброза ($p=0,032$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Увеличение количества пациентов с МС на амбулаторном приеме врача-терапевта требует от специалиста разносторонних познаний в области современной диагностики и возможностей терапии. Наличие МС увеличивает риски развития сердечнососудистых заболеваний, сахарного диабета, неалкогольной жировой болезни печени, поэтому присутствие МС рассматривается как независимый фактор риска фиброза печени [69, 87]. Наличие стеатогепатита, характерного для НАЖБП, обуславливает фиброгенез, конечными точками которого становятся цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома [69, 93, 106, 116, 153].

В проведенном исследовании общее количество пациентов с избыточной массой тела, обратившихся на прием терапевта, составило 70,6%; из них ожирение разных степеней выраженности было зафиксировано у 30,65%, а встречаемость МС составила 27,14%. Полученные результаты согласуются с некоторыми данными, приведенными в отечественных и зарубежных работах. Так, в частности, в проведенном в 2011 кросс-секционном эпидемиологическом исследовании DYSIS (Российская часть), была показана картина по распространенности избыточной массы тела, ожирения и МС, идентичная результатам обсуждаемого трехлетнего исследования [57].

Присутствие ФП разных стадий, выявленного методом непрямой эластографии, составляло 37,44%; у мужчин фиброз встречался чаще и составлял 26,38%, у женщин – 11,06%. В 7,54% случаев встречался выраженный фиброз (фиброз 3 или 4 стадий). Полученные в исследовании реальные значения по распространенности ФП в популяции сходны с данными, приведенными в ряде научных публикаций последних лет [39, 42, 56, 63, 134, 136, 137].

Исследователем была оценена частота различных факторов риска фиброза, из них наиболее часто встречались следующие: выявление хронических вирусных гепатитов, наличие избыточной массы тела, употребление алкоголя,

наличие АГ, курение. Наиболее значимыми факторами развития фиброза у пациентов с МС в данном исследовании были признаны: мужской пол ($P=0,001$), возраст старше 50 лет ($P=0,039$), ИМТ более 30 кг/м^2 ($p=0,012$), уровни ГГТП более 40 ЕД/л ($p=0,008$), общего билирубина более 20 мкмоль/л и прямого билирубина более $5,5 \text{ мкмоль/л}$ ($p=0,038$ и $p=0,001$ соответственно), повышение ОХС выше $6,0 \text{ ммоль/л}$ ($p<0,0001$). Полученные результаты перекликаются с данными китайских ученых, отмечавших влияние подобных факторов риска развития ФП, за исключением повышения уровня ГГТ [140, 165].

Наличие ожирения 2 и 3 степени было признано отдельным фактором риска (для ожирения 2 степени $R_s=0,068$, для ожирения 3 степени $R_s=0,486$). У пациентов с ожирением выраженность фиброза была прямо пропорциональна стадии ожирения; в группе пациентов с ожирением 3 стадии в 87,5% случаев встречался ФП 2 стадии и выраженный фиброз 3-4 стадий. В данном исследовании ожирение и МС являлись независимыми факторами риска развития ФП ($R_s=0,365$, $p<0,005$). Известные исследования последних 3 лет подтверждают этот тезис [66, 141]. Так, в недавнем исследовании показана 27% распространенность фиброза по данным пункционной биопсии печени у 435 пациентов с ожирением, подвергшихся лечению с помощью бариатрической хирургии [142].

По результатам проведенного трехлетнего исследования, употребление алкоголя не было статистически значимым фактором риска фиброза. В оригинальном исследовании, опубликованном в 2012 г. Hamaguchi M. с соавторами, и посвященном изучению влияния употребления спиртосодержащих напитков на печень при МС и НАЖБП, было убедительно показано, что регулярный прием малых доз спиртного не ухудшает состояние печени при НАЖБП у японцев. В исследовании принял участие 18 571 пациент в возрасте от 18 до 88 лет; авторы не выявили негативного воздействия малых доз алкоголя на статус печени при НАЖБП [144].

Наличие в анамнезе паразитарных инвазий было значимым фактором риска ФП, однако малочисленность наблюдаемой группы не позволяет исследователю судить о влиянии данного фактора на фиброгенез.

Синдром обструктивного апноэ сна был сопряжен с МС и встречался в 72,5% случаев у пациентов основной группы. В группе контроля СОАС был выявлен лишь в 6,9% случаев. В данном исследовании не проводилось изучение выраженности фиброза у пациентов с СОАС, однако есть опубликованные и ставшие хорошо известными работы по изучению СОАС при МС, например, труд Sharma S.K. и соавторов, где показана связь СОАС, МС и жировой трансформации печени [151]. Изыскания ведутся и в настоящее время, что позволит в будущем сделать вывод о влиянии данного патологического состояния на фиброгенез.

Нарушения углеводного обмена имели 68% пациентов с МС. В сравнении с группой контроля, пациенты с МС страдали СД (5%) или нарушенной толерантностью к глюкозе (2,5%). У большинства пациентов регистрировалась нарушенная гликемия натощак (37,5%).

Атерогенную дислипидемию имели 100% пациентов с МС. Эти пациенты в большинстве случаев имели умеренный риск по шкале SCORE ($\geq 1\%$ и $< 5\%$). Настораживающим явился тот факт, что пациенты основной группы не достигли целевых значений ЛПНП, несмотря на назначаемую гиполипидемическую терапию, что может быть обусловлено низкой приверженностью к выполнению врачебных рекомендаций. Данный факт обусловлен, вероятно, как недостаточной настойчивостью пациента в выполнении рекомендаций, так и недостаточной активностью врача в плане достижения целевых уровней ЛПНП и других показателей липидного спектра [57].

В группе контроля 36,78% пациентов имели повышение уровня ОХС, однако атерогенная дислипидемия встречалась значительно реже – в 11% случаев. Учитывая, что средний возраст пациентов в группах был 42,56 года (основная группа) и 38,12 (контрольная), предполагается, что данная ситуация характерна для современного общества в целом.

Значимые различия были выявлены между группой пациентов с МС и группой контроля по уровням АСТ, АЛТ и ГГТ ($p < 0,05$). Также статистически значимыми были различия по ИМТ, ОТ, массе тела, размерам правой и левой долей печени. Подобные данные приводят многие авторы, занимающиеся изучением МС [132, 134, 141].

За период исследования была прослежена динамика ФП в группах наблюдения. По представленным данным не было получено статистически значимых различий у пациентов с МС в сравнении с исходными параметрами, хотя наблюдался небольшой рост средних показателей эластичности. Так, в группе мужчин с МС, среднее значение эластичности было равным 7,12 кПа исходно, через 3 года – 7,8 кПа, $p < 0,05$. Данный факт может быть объяснен как стагнацией фиброгенеза, так и отсутствием полной приверженности пациентов к рекомендованной терапии и образу жизни и недостаточным комплаенсом в отношении немедикаментозных мероприятий по изменению образа жизни (контролю массы тела, увеличению регулярных физических нагрузок и т.п.).

Интересным оказался тот факт, что в группе контроля и мужчины, и женщины через 3 года имели показатели эластичности печени, отличные от исходных параметров; различия были статистически значимы при $p \leq 0,05$. Данный факт был сопряжен с увеличением уровня трансаминаз, в частности АСТ и ГГТ (у мужчин различия в исходных и конечных параметрах были статистически значимыми, $p < 0,05$), и увеличением уровня билирубина (у мужчин и женщин контрольной группы различия в параметрах были статистически значимыми, $p < 0,05$). Хотя показатели эластичности оставались в пределах нормальных значений, рост данного параметра за 3 года в группе контроля может свидетельствовать о метаболических сдвигах, связанных с изменением массы тела и показателей липидного спектра у данных пациентов. Необходимы дальнейшие наблюдения за этой группой для оценки рисков развития фиброза и МС.

Раздел, посвященный изучению приверженности к терапии, позволил выделить пациентов, следующих рекомендациям врача, где показатели эластичности печени уменьшались за трехлетний период наблюдения на $0,89 \pm 0,54$

кПа ($p < 0,03$). Снижение ИМТ у пациентов с МС с хорошим комплаенсом на $3,47 \pm 0,65$ кг/м² ($p < 0,05$) положительно сказывалось на динамике «печеночных» трансаминаз и показателях эластичности печени. Данный факт позволяет сделать предположение о ключевой роли комплаенса в стабилизации морфофункциональных изменений печени. Роль комплаенса показана во многих работах, к примеру, достаточно хорошо освещена эта тема в публикациях, посвященных лечению АГв России [49, 51].

Исходя из вышеизложенного, очевидна взаимосвязь метаболического синдрома и развития фиброза печени. Во всех рекомендациях, существующих в настоящее время, ключевая роль в диагностике НАЖБП при МС отводится стандартному методу – пункционной биопсии печени. Вместе с тем, пункционная биопсия рекомендуется не всем пациентам с НАЖБП, уровень доказательности 1В [136, 137]. С учетом стоимости пункционной биопсии и рисков вмешательства, в настоящее время ведутся поиски идеального неинвазивного метода диагностики ФП при НАЖБП. Современные методы диагностики позволяют использовать неинвазивные тесты для выявления фиброза как начальных, так и «продвинутых» стадий. Одним из простых и воспроизводимых методов диагностики стала непрямая эластография печени. Musso G. и соавторы провели в 2011 году поисковую работу по поиску в электронных библиотеках и интернет-ресурсах сведений об эффективности использования неинвазивных тестов диагностики фиброза при НАЖБП в сравнении с пункционной биопсией печени, создав крупнейший метаанализ имеющихся источников (статьи, ревью, обзоры, абстракты и пр.) [121]. Авторы сделали вывод об эффективности трех тестов при НАСГ. Исследование цитокератина-18 имеет AUROC 0,82 (0,78-0,88), чувствительность 0,78 (0,64-0,92), специфичность 0,87 (0,77-0,98). При выраженном фиброзе эффективен фибротест (fibrosis score) и Fibroscan (эластография): AUROC 0,85 (0,80-0,93), чувствительность 0,90 (0,82-0,99), специфичность 0,97 (0,94-0,99) и 0,94 (0,90-0,99), 0,94 (0,88-0,99) и 0,95 (0,89-0,99) соответственно. Эти данные согласуются с опубликованными ранее и ставшими уже классическими работами Castéra L с соавт., 2005 г. [135].

Хотя эксперты не внесли эластографию в рекомендации из-за недостаточности данных, полученных в многоцентровых исследованиях, данный метод широко применяется для диагностики фиброза при НАЖБП в последние годы. Лимитирующим фактором является не только техническая сторона метода, но и экономическая составляющая. Стоимость процедуры определяется месторасположением диагностической базы. Так, например, в Преображенской клинике (главный врач Сысолятин А.Р.) стоимость процедуры на май 2012 г. составляла 3890 рублей. Другая диагностическая база — Свердловский областной центр по профилактике и лечению ВИЧ-инфекции (главный врач Подымова А. С.) — предоставляла услуги по проведению эластографии печени по стоимости 800 рублей за процедуру (данные 2012 года). Таким образом, проведение эластографии является доступным тестом для большинства пациентов.

Главной проблемой при проведении эластографии в течение долгого времени оставалось недостаточное качество измерений при ИМТ более 40 кг/м^2 из-за выраженного объема подкожной клетчатки и трудности доступа к межреберьям. Хотя производитель, компания Echosenc, выпустил датчик X-large, данный девайс присутствует не у всех компаний-пользователей оборудования. В данных условиях клиницисту предстоит выбор: не направлять пациента на эластографию или сомневаться в получении результата. Для диагностики НАЖБП принято использовать другие неинвазивные тесты диагностики фиброза. Так, в России в течение нескольких лет используются тесты Фиброметр (вариации V, S, A), стоимость составляет 7875-8820 рублей, ФиброТест и Фибромакс (7000-9000 рублей), СтеатоСкрин (от 6190 рублей) и прочие. Цены взяты с сайтов лабораторий, выполняющих данные виды услуг, приведены результаты поиска по сайтам на октябрь 2012 года. Срок выполнения тестов составляет от 5 до 8 дней.

Приведенные сведения можно трактовать следующим образом: очевидно, что использование фибротестов и непрямой эластографии применимо далеко не у каждого пациента с МС. Несмотря на данный факт, неинвазивную диагностику ФП нужно рекомендовать как можно более рано с учетом распространенно-

сти заболевания и отсутствием доказанных медикаментозных средств, его контролирующих [139, 136, 137]. В проведенном исследовании была выявлена связь ФП, выявленного методом эластографии, с госпитализациями, новыми случаями ССЗ, СД, ЖКБ и пр., что акцентирует внимание врача на клинической значимости заболеваний печени для прогноза в целом.

В терапии НАЖБ применяются различные лекарственные препараты, но авторы практических рекомендаций, созданных в США и Европе, подчеркивают, что на сегодняшний день нет препаратов, способных влиять на регрессию фиброза при НАЖБП [136, 137]. В лечении основное место отводится коррекции массы тела, изменению образа жизни и коррекции метаболических нарушений.

В связи с данными обстоятельствами крайне важным представляется положение о необходимости создания алгоритма по оптимизации направления пациентов с МС и ИМТ более 35 кг/м^2 на диагностику фиброза печени, что позволит сократить сроки обследования пациента и уменьшить экономическую составляющую.

Применение прогностической модели у пациентов с МС позволяет врачу «первого контакта» – терапевту, участковому, семейному врачу – выделить из общей массы пациентов тех из них, кто нуждается в высокотехнологичных и затратных диагностических мероприятиях.

Таким образом, знание основных факторов риска развития фиброза печени, правильная и своевременная коррекция патологических состояний и модификация образа жизни способствуют стагнации и, в ряде случаев, регрессии фиброза.

ВЫВОДЫ

Проанализировав результаты проведенного исследования, можно заключить следующее:

1. Пациенты с метаболическим синдромом часто обращаются на прием врача-терапевта (частота МС составила 27%).
2. У пациентов с метаболическим синдромом по данным неинвазивных диагностических тестов часто выявляется фиброз печени (распространенность ФП у пациентов с метаболическим синдромом составила 37,44%, фиброза выраженных стадий -7,54%).
3. Наличие метаболического синдрома является независимым фактором риска фиброза печени ($R_s=0,365$, $p<0,005$).
4. Наличие фиброза печени 2 и более градаций является предиктором риска развития сердечнососудистых заболеваний, сахарного диабета и увеличивает количество госпитализаций по любому поводу. У женщин с МС AUROC=0,964; 95%ДИ 0,945-0,997; $p<0,005$; чувствительность и специфичность 69,2% и 61,9% соответственно. У мужчин с МС AUROC=0,646; $p=0,112$; 95%ДИ=0,453-0,838. Чувствительность и специфичность 69,2% и 61,9% соответственно.
5. Низкая приверженность к терапии не зависела от возраста (AUROC 0,49, $P=0,946$) и изменения массы тела (AUROC 0,54, $p=0,786$). У женщин низкая приверженность была сопряжена с возникновением любых событий (AUROC 0,453, $p=0,027$), наличием фиброза печени 2 стадии и выше (AUROC 0,815, $p=0,032$), уровнем АЛТ (AUROC 0,845, $p=0,019$). У мужчин статистически значимой была связь комплаенса и возникновением любых событий (AUROC 0,94, $p<0,001$), наличием ИМТ более 35 кг/м² (AUROC 0,826, $p=0,001$), наличием фиброза печени 2 стадии и выше (AUROC 0,622, $p=0,03$).

6. Приверженность пациентов с метаболическим синдромом врачебным рекомендациям была сопряжена с замедлением прогрессии фиброза ($p < 0,05$).
7. У всех пациентов с метаболическим синдромом необходимо оценивать морфофункциональное состояние печени для своевременной диагностики фиброза с использованием современных неинвазивных методов.
8. При невозможности использования методов неинвазивной диагностики фиброза печени и/или их неинформативности у пациентов с метаболическим синдромом в качестве аналогового метода может быть применена математическая модель прогноза стадии фиброза печени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Пациент с МС является частым посетителем кабинета терапевта. Диагностические и лечебные мероприятия зачастую вызывают затруднение у врача в связи с присутствием полиморбидности, столь характерной для данного синдрома. Вопросы лечебной тактики связаны с длительной коррекцией метаболических нарушений, а результативность терапии прямо зависит от учета всех факторов, влияющих на состояние здоровья и поведение пациента.

С учетом изложенных выше фактов, для практического применения результатов исследования предлагаются тезисы:

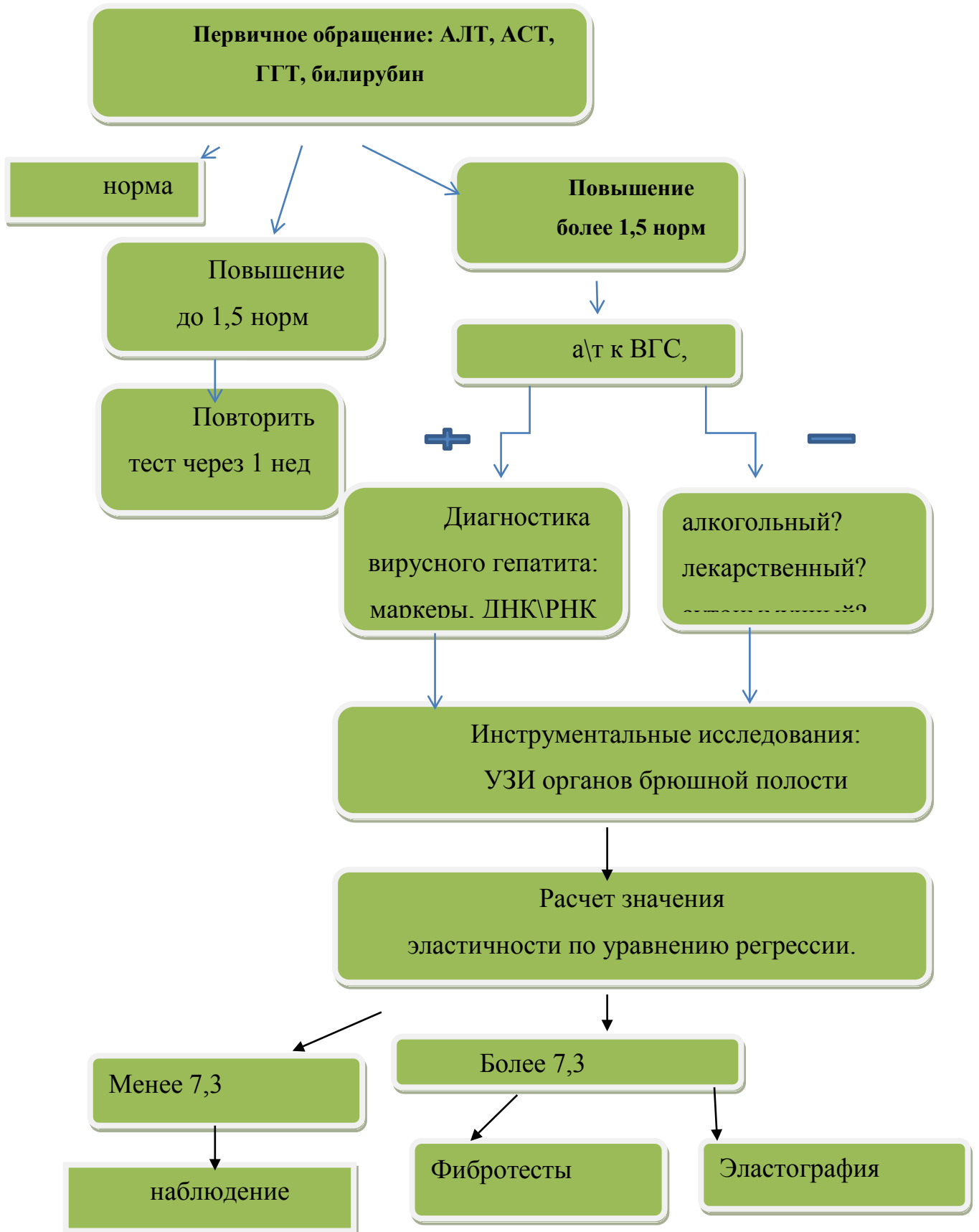
1. У пациентов с МС должна проводиться оценка морфофункционального состояния печени.
2. Учитывая высокую распространенность фиброза печени у пациентов с МС должна проводиться неинвазивная диагностика фиброза.
3. Оценка степени фиброза может быть рассчитана по математической модели и предлагается в качестве скрининга для диагностики фиброза печени у всех пациентов с МС.
4. Уравнение линейной регрессии для расчета предполагаемой эластичности печени и оценки степени фиброза может быть рекомендовано к применению у пациентов с МС при недоступности эластографии или иных неинвазивных тестов по техническим, экономическим или иным причинам.
5. Врачам «первого контакта» - участковым терапевтам, семейным врачам – необходимо улучшать мотивацию пациента на сотрудничество и приверженность пациента с МС к терапии и мероприятиям, направленным на коррекцию факторов риска фиброза печени.

Для врача поликлинического учреждения важно следовать определенному порядку в определении очередности мероприятий по диагностике заболеваний печени вообще и фиброза печени в частности.

С учетом результатов диссертационного исследования был предложен следующий алгоритм, позволяющий врачу-терапевту диагностировать заболевания печени:

Алгоритм скрининговой диагностики заболеваний печени (блок-схема)

1. Б\х анализ крови (АСТ/АЛТ, ГГТ).
2. Если АЛТ выше 1,5 референсных значений (1.5 норм, принятых в лаборатории):
 - Анамнез.
 - anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HCV сумм. (M+G);
3. Если антитела к вирусному гепатиту выявлены – ДНК/РНК ПЦР (качественный тест), маркеры ВГВ (анти-HBs, анти-HBcог сумм., анти-HBcог IgM, HBeAg, анти-HBe). При выявлении ВГВ – антитела к ВГД, количественное определение вируса гепатита В. При выявлении ВГС – генотипирование вируса, количественное определение вируса методом РНК ПЦР. УЗИ печени. Эластография. Консультация гастроэнтеролога\гепатолога.
4. Если anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HCV сумм. (M+G) не обнаружены:
 - оценить употребление алкоголя, лекарств, токсических веществ, избыточного потребления жиров.
 - диагностика аутоиммунных заболеваний печени (приложение Д).
 - УЗИ печени.
5. Диагностика фиброза печени.
 - Расчет вероятного показателя эластичности по прогностической модели риска фиброза.
 - Эластография.
 - Фибротесты (сывороточные маркеры фиброза).
 - Консультация гастроэнтеролога/гепатолога.



Блок-схема: алгоритм неинвазивной диагностики фиброза.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Абдурахманов Д.Т. Алкогольная болезнь печени/Абдурахманов Д.Т.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2007. – № 6. – С. 4-9.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: репринт//Приложение к журналу Сахарный диабет. – 2011.– № 3.– С. 10.
3. Артериальная гипертензия, нарушения углеводного и липидного обмена у женщин с ожирением в перименопаузе / Н.В. Изможерова, А.Н. Андреев, Т. А. Обоскалова и др // Терапевтический архив. – 2005. – № 3. – С. 67-69. – Библиогр.:14 назв. – Реферирована. – ISSN 0040-3660.
4. Атеросклероз и дислипидемии: руководство ЕКО/ЕОА по лечению дислипидемий//Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – № 4.
5. Бацков С.С. Ультразвуковой метод исследования в гепатологии и панкреатологии / С.С. Бацков СПб.: ВМедА, 1998. – 167 с.
6. Богомоллов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени[Электронный ресурс]/П.О. Богомоллов ,Г.В. Цодиков // Consilium medicum. – 2006. – Т. 4. – № 1. – Режим доступа : http://www.consilium-medicum.com/media/refer/06_01/56.shtml.
7. Богомоллов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит //Болезни печени и желчевыводящих путей. Изд. 2–е. /Под ред. В.Т. Ивашкина. – 2005; 205-16.
8. Буеверов А.О. Общие принципы лечения острого алкогольного гепатита/А.О. Буеверов А.О. // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. – № 1. – С. 34-36.
9. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение/Н.Д. Ющук, Е.А. Климова, О.О. Знойко, Г.Н. Кареткина и др. – М.: 2012; 129 С.
10. Гайнулин Ш.М. Частота повышенного индекса массы тела при проведении целевой диспансеризации по выявлению сердечно-сосудистых заболева-

ний у населения г. Москвы / Ш.М. Гайнулин, Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов // Российский кардиологический журнал. – 2006. – Т.59. – №3. – С. 30-33.

11. Гинсар Е.А. Сравнительная характеристика метаболического синдрома у женщин и мужчин на Севере / Е.А. Гинсар, В.Г. Селятицкая // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т.10. – №3. – С.18.

12. Гиперинсулинемия и инсулинрезистентность у женщин с метаболическим синдромом в климактерическом периоде /Н.В. Изможерова, А. А. Попов, Н. В. Тагильцева и др // Клиническая медицина. – 2006. – № 5. – С. 65-68. – Реферирована. – ISSN 0023-2149.

13. Гланц С. Медико–биологическая статистика / С. Гланц.; Пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

14. Гороховская Г.Н., Чернецова Е.В., Петина М.М. Принципы диагностики и лечения метаболического синдрома: учебное пособие. – Москва, 2008. – С.18.

15. Государственный доклад «О социально-экономической обстановке в Российской Федерации в 2010 году: Государственный доклад. – М.:Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – 2011,– 431 с.

16. Государственный доклад «О социально-экономической обстановке в Свердловской области в 2010 году" [Электронный ресурс]/ – Режим доступа :<http://www.ocsen.ru/publications/1/7/1450/>.

17. Гриневич В. Б. Неалкогольная жировая болезнь печени: клинико-социальные аспекты проблемы/В.Б. Гриневич, Е.И. Сас // Российские медицинские вести. – 2010. – № 1. – С.54-62.

18. Дедов И.И. Федеральная целевая программа «Сахарный диабет»: Методические рекомендации / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, М.А. Максимова. – М., 2002. – 92 с.

19. Дедов И.И. Динамика факторов риска сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний у больных с абдоминальным типом ожирения

/И.И. Дедов , С.А. Бутрова , Ф.Х. Дзгоева // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 2. – С. 19-24.

20. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики лечения атеросклероза: российские рекомендации, III пересмотр / Разработаны экспертами Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6, приложение 3. – С.44.

21. Диагностика и лечение метаболического синдрома: Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – № 6 (6). – Приложение 2.

22. Драпкина О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени - современный взгляд на проблему /О.М. Драпкина, В.И. Смирин В.И., В.Т. Ивашкин // Лечащий врач. – 2010. – № 5. – С. 57-60.

23. Дрига А.А. Сочетание аутоиммунного гепатита с неалкогольным стеатогепатитом/А.А. Дрига, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т.20. – № 5. – С.44-54.

24. Зилов А.В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога/А.В. Зилов // Клин. перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2005. – № 5. – С. 13-17.

25. Зубов А.Д. Выбор иглы для чрескожной биопсии печени под ультразвуковым контролем.[Электронный ресурс]/А.Д. Зубов//Украинский портал ультразвуковой диагностики. – Режим доступа:<http://ultrasound.net.ua/page/text/name=351/print=1> .

26. Зубов А.Д. Пункционная биопсия печени под ультразвуковым контролем при хроническом вирусном гепатите/А.Д. Зубов // Международный медицинский журнал. – 2006. – № 1. – С. 99 - 103.

27. Ивашкин В.Т. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении/ В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская//РЖГГК. – 2010. – Т.20. – № 1. – С.4-13.

28. Исаков В.А. Как определять выраженность фиброза печени и зачем?/В.А. Исаков// Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. – 2008. – № 1(2). – С.72-75.

29. Липовецкий Б.М. Клинико-генетические аспекты первичных дислипидемий/Б.М. Липовецкий//Атеросклероз и дислипидемии. – 2011. – т 2. – С. 45.

30. Лобанова Л.П. Распространенность сочетания трех компонентов метаболического синдрома (абдоминального ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии) среди пришлого населения Крайнего Севера 20-59 лет/Л.П. Лобанова, Е.В. Агбалян, А.И. Попов// Материалы III Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения метаболического синдрома». – Москва, 2006. – С. 66.

31. Логинов А.С., Аруин Л.И. Клиническая морфология печени/А.С. Логинов, Л.И. Аруин – М.: Медицина, 1985. – 240 с.

32. Логинов А.С., Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и циррозы печени/А.С. Логинов, Ю.Е. Блок – М.: Медицина, 1987., с.76–82. МЛ987–272С.

33. Мамедов М.Н. О возможности самоконтроля метаболического синдрома в домашних условиях/М.Н. Мамедов, Е.А. Поддубская, Р.Т. Дидигова//Российский медицинский журнал. – 2011. – № 5. – С.329-333.

34. Мельниченко Г.А. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени при ожирении и ее взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа/Г.А. Мельниченко, А.Ю. Елисеева, М.В. Маевская// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т.21. – № 2. – С.45-53.

35. Морозов С.В. Современные методы неинвазивной оценки выраженности фиброза печени/ С.В. Морозов, В.А. Исаков, Б.С. Каганов//Инфекционные болезни. – 2009. – № 4(7). – С.44-49.

36. Мычка В.Б. Метаболический синдром/В.Б. Мычка, И.Е. Чазова//Consilium medicum. Системные гипертензии. – 2009.– № 1.

37. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии //Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – № 7(6). – Приложение 2.

38. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома /О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина, А.О. Буеверов, В.Т. Ивашкин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – № 4. – С.24-27.

39. Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике внутренних болезней /Ч.С. Павлов, Д.В. Глущенко, М.А. Буличенко, А.В. Воробьев, Е.Л. Никонov, В.Т. Ивашкин// РМЖ. – 2010. – Т. 18. – № 28. – С. 42-49.

40. Неинвазивная диагностика фиброза печени на ранних стадиях его развития/Д.В. Глущенко, Ч.С.Павлов, О.Н. Коновалова, В.Б. Золотаревский, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – № 5 (18). – Прил. 32. – С. 83.

41. Нецирротический фиброз печени/Л.Н. Валенкевич, О.И. Яхонтова //Российский гастроэнтерологический журнал. – 2000. – № 4. – С. 21-23.

42. Никитин И.Г. Скрининговая программа по выявлению распространенности неалкогольной жировой болезни печени и определению факторов риска развития заболевания / И.Г. Никитин// Рос. мед. вести. – 2010. – Т. 4. – № 1. – С. 41-46.

43. Новые подходы к лечению хронического системного воспаления и синдрома инсулинорезистентности у больных неалкогольной жировой болезнью печени[Электронный ресурс]/В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Ю.А. Кравчук, О.И. Ефимов, А.И. Орос //Русский медицинский журнал. – 2011 г. – № 5. – Режим доступа : http://www.rmj.ru/articles_7573.htm.

44. Павлов Ч.С. Современные возможности эластометрии, Фибро- и АктиТеста в диагностике фиброза печени/Ч.С. Павлов, Д.В. Глущенко, В.Т.Ивашкин//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – №4. – С.43-52.

45. Пирогова И.Ю. Скрининговое обследование больных диффузными заболеваниями печени/И.Ю. Пирогова//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 3. – С.46–54.

46. Плохотников К.Э., Колков С.В. Статистика/Плохотников К.Э., Колков С.В. – М. 2008. – 275 С.

47. Подымова С.Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинико-морфологических особенностях, прогнозе, лечении)/С.Д. Подымова// Терапевтический архив. – 2006. – Т. 78. – № 4. – С. 32-38.

48. Приверженность к сотрудничеству с врачом пациенток с синдромом постовариэктомии/А.А. Попов, А.Н. Андреев, Н.В. Изможерова, А.В. Акимова, М.И. Фоминых// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2006. – № 5. – С.53-56.

49. Приверженность пациентов антигипертензивной терапии и препятствия к её улучшению: результаты российской научно-практической программы АРГУС–2 /Ж.Д. Кобалава, Е.Г. Старостина, Ю.В. Котовская, и др. от имени исследователей АРГУС–2// Терапевтический архив. – 2008. – Т. 80, № 3. – С. 76-82.

50. Приказ Минздрава России от 21.10.2002 N 322 "О применении в практике здравоохранения иммуноферментных тест-систем для выявления поверхностного антигена вируса гепатита В (HbsAg) и антител к вирусу гепатита С (анти-ВГС) в сыворотке крови человека" [Зарегистрировано в Минюсте РФ 5 декабря 2002 г. N 3998][Электронный ресурс]/ – Режим доступа <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=39922>:

51. Проблемы взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертонии в России. Основные результаты Российской научно-практической программы АРГУС–2/ Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, Е.Г. Старостина, и др //Кардиология. – 2007. – Т.47, № 3. – С.38-47.

52. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии[Российские рекомендации (второй пересмотр), разработаны Комитетом экспер-

тов ВНОК]//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение к журналу. – 2004. – 20 с.

53. Распространенность и факторы риска развития неалкогольной жировой болезни печени у взрослого городского населения Сибири/В.В. Цуканов, Э.В. Лукичева, Ю.Л. Тонких, Е.Ю. Куперштейн, О.С. Амельчугова // Российские медицинские вести. – 2010. – Том 15. – № 2. – С.79-83.

54. Распространенность метаболического синдрома и отдельных его компонентов у пациентов с артериальной гипертензией и ожирением /И.Е. Чазова, В.Б. Мычка, Т.Н. Эриванцева, С.П. Олимпиева, В.В. Каликовский//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005. – Т4. – № 6. – С. 51-61.

55. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA/О.Ю. Реброва.– М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

56. Скрининг-исследование ХДЗП с использованием эластографии печени/Ч.С. Павлов, Д.В. Глуценков, О.М. Драпкина, В.Т. Ивашкин// Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – № 1(21). – Прил. 37. – С. 263.

57. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS/Р.Г. Оганов, В.В. Кухарчук, Ж.Д. Кобалава, Г.П. Арутюнов и др.//Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 4.– С. 9.

58. Топильская Н. В. Неалкогольная жировая болезнь печени: критерии диагностики, клиническое течение и терапия/Н.В. Топильская// Инфекционные болезни : научно-практический журнал Российского общества инфекционистов. – 2010. – Том 8. – № 4. – С. 54-61.

59. Шальнова С.А. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской, национальной, представительной выборки населения) / С.А.

Шальнова, А.Д. Деев и др.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т.7. – № 6. – С. 63-68.

60. Эпидемиологический надзор за гепатитом С: Методические указания МУ 3.1.2792-10 [приняты Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 20 декабря 2012 г] [Электронный ресурс]/ – Режим доступа: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=113405>".

61. Ющук Н.Д. Пункционная биопсия печени и возможности неинвазивного мониторинга фиброза при хроническом вирусном гепатите С /Н.Д. Ющук, О. О.Знойко, Н. Х. Сафиуллина и др.// Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 1. – С.9-15.

62. A position statement on NAFLD|NASH based on the EASL 2009. Special conference/V. Ratziu, S. Bellentani, H. Cortez-Pinto, S. Day, G. Marchesini//Jornal of hepatology. – 2010. – vol.53. – P. 372-384.

63. A study of the awareness of chronic liver diseases among Korean adults/D.W. Jun, Y.K. Cho, J.H. Sohn, C.H. Lee, S.H. Kim, J.R. Eun// Korean J Hepatol. – 2011. – № 17(2). – P. 99-105.

64. Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography /C.H. Saely, L. Koch, F. Schmid, T. Martte, S. Aczel, P. Langer, G. Hoefle, H. Drexel//Diabetes Care. – 2006. – Vol.29. – №4. – P. 901-907.

65. Antuna-Puente B. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity/B. Antuna-Puente, B. Feve, S. Fellahi//Diabetes Metab. – 2008.– № 34(1).– P. 2-11.

66. American Association for the Study of Liver Diseases. Liver biopsy/D.C. Rockey , S.H. Caldwell, Z.D. Goodman, R.C. Nelson, A.D. Smith//Hepatology. – 2009. – № 49. – P.1017-1044.

67. Approach to the Pathogenesis and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis/J. Medina, L.I. Fernandez-Salazar, L. Garcia –Buey, R. Moreno-Otero//Diabetes Care. – 2004. – № 27. – P.2057-2066.
68. Arthur, M.J. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C/M.J. Arthur// Gastroenterology.– 2002. – № 122. – P.1525-1528.
69. Bataller R. Liver fibrosis/R. Bataller,D.A. Brenner// J Clin Invest. – 2005. – № 115(2). – P.209-218.
70. Bellentasi S. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy/S. Bellentasi ,G. Saccoccio et al.// Ann Intern Med. – Jan 2000. – № 132(2). – P.112-117.
71. Bilgen M. Deformation models and correlation analysis in elastography./M. Bilgen,M.F. Insana// J. Acoust. Soc. Am. – 2002. – № 99(5). – P.3212-3224.
72. Bjorntorp P. "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes/P. Bjorntorp // Arterioscler Thromb Vasc Biol.– 1990. – № 10. – P.493-496.
73. Blonski W. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma/W.Blonski ,D.S. Kotlyar , K.A. Ford // World J Gastroenterol. – 2010. – № 16(29).– P. 3603-3615.
74. Bravo A.A. Liver biopsy/A.A. Bravo,S.G. Sheth, S. Chopra// N Engl J Med. – 2001.– № 344. – P.495-500.
75. Brian J. McMahon. Natural History of Chronic Hepatitis B – Clinical Implications/Brian J. McMahon// Medscape J Med. – 2008.– № 10(4).– P. 91.
76. Browning JD. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity/J.D. Browning,L.S. Szczepaniak, R. Dobbins, et al.// Hepatology. – 2004.– № 40. – P.1387-1395.
77. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis/E.M. Brunt// Semin Liver Dis.– 2004. – № 24. – P.3-20.
78. Carey E. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete?/E. Carey, W.D. Carey// Cleveland Clinic Journal of Medicine. – 2010. – vol. 77. – № 8 . – C. 519-527.

79. Chakraborty J.B. Mechanisms and Biomarkers of Apoptosis in Liver Disease and Fibrosis/J.B. Chakraborty, F. Oakley, M.J. Walsh// *Int J Hepatol.* – 2012. – № 2012. – P. 648.

80. Characteristics of the diet patterns tested in the optimal macronutrient intake trial to prevent heart disease (OmniHeart): options for a heart-healthy diet/J.F. Swain, P.B. McCarron, E.F. Hamilton et al.//*J. Am. Diet Assoc.* – 2008. – №108. – P.257-265.

81. Chemical shift magnetic resonance imaging is helpful in detecting hepatic steatosis but not fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)/N. Kalra, A. Duseja, A. Das, R.K. Dhiman, V. Virmani, Y. Chawla, P. Singh, N. Khandelwal//*Ann Hepatol.* – 2009. – № 8(1). – P.21-25.

82. Chinese medicines as a resource for liver fibrosis treatment/Y. Feng, K-F. Cheung, N. Wang N., P. Liu, T. Nagamatsu T., Y. Tong// *Chinese Medicine.* – 2009. – № 4. – P.16.

83. Circulating markers of liver fibrosis progression/P. Jarcuska, M. Janicko, E. Veselíny, P. Jarcuska, L. Skladaný//*Clin Chim Acta.* – 2010. – № 411(15-16). – P.1009-1017.

84. Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults/J.M. Clark//*J Clin Gastroenterol.* – 2006. – №3.

85. Day C.P. Steatohepatitis: A tale of two «hits»?/C.P. Day, O.F.W. James// *Gastroenterology.* – 1998. – № 114. – P. 842-845.

86. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. /V.W. Wong, J. Vergniol, G.L. Wong, J. Foucher, H.L. Chan, B. Le Bail, P.C. Choi, M. Kow, A.W. Chan, W. Merrouche, J.J. Sung, V. de Lédinghen V.//*Hepatology.* – 2010. – 51(2). – P.454-462.

87. Dowman J.K. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis/J.K. Dowman, J.W. Tomlinson, P.N. Newsome // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2011. – № 33(5). – P. 525-540.

88. Du K, Herzig S TRB3: a tribbles homolog that inhibits Akt/PKB activation by insulin in liver/K. Du,S. Herzig, R.N. Kulkarni,M. Montminy// Science. – 2003. – № 300(5625). – P.1574-1577.
89. Dynamic postprandial hepatic stiffness augmentation assessed with MR elastography in patients with chronic liver disease/M. Yin, J.A. Talwalkar, K.J. Glaser, S.K. Venkatesh, J. Chen, A. Manduca, R.L. Ehman//AJR Am J Roentgenol. – 2011. – № 197(1). – P.64-70
90. Dynamics of fat cell turnover in humans /K.L. Spalding, E. Arner, P.O. Westermark et al.//Nature. – 2008. – Vol. 453 (7196). – P.783-787.
91. Early mortality of alcoholic hepatitis: A review of data from placebo-controlled clinical trials./C.-H. Yu, C.-X. Xu, H. Ye, L. Li, Y.-M. Li.//World J Gastroenterol. – 2010. – № 16(19). – P. 2435-2439.
92. Eckel R.H. The metabolic syndrome/R.H. Eckel,S.M. Grundy,P.Z. Zimmet//Lancet 365. – 2005. – № 4. – C. 1415-1428.
93. El-Serag H.B. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis/H.B. El-Serag , K.L. Rudolph// Gastroenterology. – 2007. – № 132. – P.2557-2576.
94. Eugene J. Yoon. Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Hepatic Steatosis-Int/J.Yoon Eugene , Hu Ke-Qin//J Med Sci. – 2006. – № 3(2). – P.53-56.
95. European Association for the Study of the Liver (EASL) 46th Annual Meeting: Opening session. Presented March 31, 2011. / Jornal of hepatology. – 2011. – № 55. – P.245-264.
96. FIBROSTIC study group: Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (FIBROSTIC)/F. Degos, P. Perez ,B. Roche,A. Mahmoudi,J. Asselineau,H. Voitot,P. Bedossa//J Hepatol. – 2010. – № 53(6). – P.1013-1021.
97. Felber J.P.. Pathways from obesity to diabetes/J.P. Felber, A. Golay// Int J Obes Relat Metab Disord. – 2002. – № 9. – P.39-45.

98. Fibrosis in patients with chronic hepatitis C: detection and significance/T. Roynard, V. Ratzu, Y. Benmanov et al.// *Seminars in liver disease*. – 2000. – № 20 (1). – P.47-54.

99. Ford E.S. Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey/E.S. Ford, W.H. Giles, W.H. Dietz//*JAMA*. – 2002. – № 287(3). – P.356-359.

100. Friedman S. Lawrence. Surgery in the Patient with Liver Disease /Lawrence S. Friedman//*Trans Am Clin Climatol Assoc*. – 2010. – № 121. – P. 192-205.

101. Genetic variants in the ADIPOQ gene and the risk of metabolic syndrome: a case-control study of a Chinese Han population/J. Du, Xh Ye, Q. Li, X. Yu, J. Cheng, J. Ma et al// *Ann Hum Genet*. – 2012. – № 76(2). – P.101-109.

102. Goldstein N.S. Fibrosis heterogeneity in nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C virus needle core biopsy specimens/N.S. Goldstein, F. Hastah, M.V. Galan, et al//*Am J Clin Pathol*. – 2005. – № 123. – P.382-387.

103. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis/A.I. Gomaa, S.A. Khan, M.B. Toledano, I. Waked, and S.D. Taylor-Robinson//*World J Gastroenterol*. – 2008. – № 14(27). – C.4300-4308.

104. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention/Circulation/K.G. Alberti, R. Eckel, S. Grundy, P. Zimmet, J. Cleman, et al.//*Circulation*. – 2009. – № 120. – P. 1640-1645 .

105. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality/N. Mühlberger, R. Schwarzer, B. Lettmeier, G. Sroczynski, S. Zeuzem, U. Siebert//*BMC Public Health*. – 2009. – № 9. – P. 34.

106. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis/A.I. Gomaa, S.A. Khan, M.B. Toledano, I. Waked, and S.D. Taylor-Robinson//*World J Gastroenterol*. – 2008. – № 14(27). – C.4300-4308.

107. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis/A. Teufel, A. Weinmann, C. Centner, A. Piendl, A.W. Lohse, P.R. Galle, S. Kanzler//World J Gastroenterol. – 2009. – № 15(5). – С. 578-582.

108. High Prevalence of Liver Fibrosis Associated with HIV Infection:/L. Stabinski, S.J. Reynolds, P. Ocama, O. Laeyendecker, I. Boaz, A. Ndyanabo, V. Kiggundu, R.H. Gray, M. Wawer, C. Thio, D.L. Thomas, T.C. Quinn, G.D. Kirk//A Cross-Sectional Study in Rural Rakai, Uganda Antivir Ther. – 2011. – № 16(3). – P. 405-411.

109. Hyperinsulinemia and resistance: Associations with cardiovascular disease ./ Richard P. Donahue, J. Trevor Orchard.//Cardiovasc risk factors. – 1993. – №1. – P. 12-18.

110. Hypoxia-inducible transcription factor 2 α promotes steatohepatitis through augmenting lipid accumulation, inflammation, and fibrosis/A. Qu, M. Taylor, X. Xue, T. Matsubara, D. Metzger, P. Chambon, F.J. Gonzalez, Y.M. Shah//Hepatology. – 2011. – № 54(2). – P.472-483.

111. How Much Does a Biopsy Cost?[Электронный ресурс]// – Режим доступа: <http://health.costhelper.com/biopsy.html>.

112. IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome [Электронный ресурс]// – Режим доступа: <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>.

113. Improving transient elastography performance for detecting hepatitis B cirrhosis./ Y.P.Chen ,X.E. Liang,L. Dai,Q. Zhang,J. Peng,Y.F. Zhu,W.Q. Wen,H.L. Chan, J.L. Hou//Dig Liver Dis. – 2012. – № 44(1). – P.61-66.

114. Is ultrasound elastography of the liver ready to replace biopsy? A critical review of the current techniques/O.S. Jaffer,P.F.C. Lung, D. Bosanac, A. Shah, P.S. Sidhu//Ultrasound. – 2012. – vol. 20 – № 1. – P. 24-32.

115. Kallwitz E.R. Hepatic fibrosis is developing in morbid obesity independent of steatohepatitis: New mechanism or the Rube Goldberg machine?/E.R. Kallwitz//Hepatology International. – 2012. – № 10. – P.1007.

116. Kenny-Walsh E. Clinical Outcomes after Hepatitis C Infection from Contaminated Anti-D Immune Globulin N/E. Kenny-Walsh//Engl J Med. – 1999. – № 341. – P.762-763.
117. Liver Cirrhosis/D. Schuppan, N.H. Afdhal//Lancet. – 2008. – № 371(9615). – P. 838-851.
118. Liver Fibrosis: Noninvasive Diagnosis with Double Contrast Material-enhanced MR Imaging/D.A. Aguirre,C.A. Behling ,E. Alpert,T. Hassanein,C.B. Sir-lin// Radiology. – 2006.– № 239(2).– P.425-437.
119. Magnetic Resonance Elastography for the Noninvasive Staging of Liver Fibrosis /L. Huwart, C. Sempoux, E. Vicaut, N. Salameh, L. Annet, E. Danse, F. Peeters, ter L. Beek, J. Rahier, R. Sinkus, Y. Horsmans, B.E. Van Beers// Gastroenterology. – Volume 135. – Issue 1. – P. 32-40.
120. Mendoza J. Transient elastography (Fibroscan), a new non-invasive method to evaluate hepatic fibrosis/J. Mendoza, E. Gomez-Dominguez, R. Moreno-Otero//Medicina Clinica. – 2006.– Vol. 126. – № 6. – P. 220-222.
121. Meta-analysis: Natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity/G. Musso, R. Gambino, M. Cassader, G. Pagano//Annals of Medicine. – 2011. – № 43(8). – P.617-649.
122. Metabolic syndrome: definition and therapeutic implications/H. Prasad, D.A. Ryan, M.F. Celzo, D. Stapleton//Postgrad Med. – 2012. – № 124(1). – P.21-30.
123. Metabolic Syndrome. Prevalence and prediction of mortality in elderly individuals/G. Ravaglia, P. Forti, F. Maioli at al.// Diabetes Care November. – 2006. – vol. 29. – № 11.– P. 2471-2476.
124. Mueller matrix polarimetry for improved liver fibrosis diagnosis/M. Dubreuil, P. Babilotte , L. Martin, D. Sevrain, S. Rivet, G. Le Brun, B. Turlin,B. Le Jeune// Optics Letters. – 2012. – Vol. 37.– № 6.– P. 1061-1063.
125. Nguyen D.L. Primary Biliary Cirrhosis/D.L. Nguyen, B.D. Juran, K.N. Lazaridis// Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2010. – № 24(5). – P. 647-654.

126. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings/E.M. Brunt,D.E. Kleiner,L.A. Wilson,P. Belt,B.A. Neuschwander-Tetri// *Hepatology*. – 2011. – № 53(3). – P.810-820.

127. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss/J.B. Dixon, P.S. Bhathal, N.R. Hughes, and P.E. O'Brien// *Hepatology*. – 2004. – № 39. – P.1647-1654.

128. Nonalcoholic steatohepatitis is frequently accompanied by metabolic diseases; Author Reply/D. Van der Poorten , J. George//*Hepatology*. – 2008. – № 48(5). – P.1729.

129. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement: a prospective multicentre study in patients with chronic hepatitis C/M. Ziol, A. Handra-Luca, A. Kettaneh, C. Christidis, F. Mai, F. Kazemi, V. Ledinghen, P. de Marcellin, D. Dhumeaux, J.C. Trinchet, M. Beaugrand//*Hepatology*. – 2005. – Vol. 41. – № 1. – P. 48-54.

130. Non-invasive markers for hepatic fibrosis/A. Baranova,P. Lal,A. Berrdinc,Z.M. Younossi // *BMC Gastroenterology*. – 2011. – № 11. – P.91. – doi:10.1186/1471-230X-11-91.

131. Obstructive Sleep Apnea, Inflammation, and the Metabolic Syndrome/A.D. Calvin,F.N. Albuquerque,F. Lopez-Jimenez,V.K. Somers// *Metab Syndr Relat Disord*. – 2009. – № 7(4). – P.. 271-277.

132. Oh M.K. Review article: diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease/M.K. Oh, J. Winn, F. Poordad//*Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. – 2008. – Volume 28. – Issue 5. – P. 503-522.

133. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidaemia in the metabolic syndrome/M. Adiels,S-O. Olofsson ,M-R Taskinen,J. Boren// *Arterioscler Tromb Vasc Biol*. – 2008.– № 28. – P.1225-1236.

134. Pinzani M. Liver fibrosis: from the bench to clinical targets/M. Pinzani, K. Rombouts//*Dig Liver Dis*. – 2004. – № 36(4). – P.231-242.

135. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations/L. Castera, J. Foucher, P.-H. Bernard, F. Carvalho, D. Allaix, W. Merrouche, P. Couzigou, V. de Ledinghen // *Hepatology*. – 2010. – № 51(3). – P. 828-835.

136. Practice guidelines; AASLD [Электронный ресурс]// – Режим доступа: <http://aasld.org/practiceguidelines/pages/default.aspx>.

137. Practice guidelines, EASL [Электронный ресурс]// – Режим доступа: http://www.easl.eu/_clinical-practice-guideline.

138. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study/G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti, C. Tiribelli, G. Marchesini, S Bellentani// *Hepatology*. – 2005. – № 42. – P.44-52.

139. Prevalence of NAFLD in Healthy and Young Male Individuals [Электронный ресурс]/A. Niaz, Z. Ali, S. Nayyar, N. Fatima//*ISRN Gastroenterol*. – 2011. – Режим доступа:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21991504>.

140. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its relation to hypoadiponectinaemia in the middle-aged and elderly Chinese population/Z. Yang, X. Wang, J. Wen, Z. Ye, Q. Li, M. He, B. Lu, C. Ling, S. Wu, R. Hu.//*Arch Med Sci*. – 2011. – № 7(4). – P.665-672.

141. Prevalence of liver fibrosis and risk factors in a general population using non-invasive biomarkers (FibroTest) /T. Poynard, P. Lebray, P. Ingiliz, A. Varaut, B. Varsat, Y. Ngo, P. Norha, M. Munteanu, F. Drane, D. Messous, F.I. Bismut, J.P. Carrau, J. Massard, V. Ratziu, J.P. Giordanella//*BMC Gastroenterol*. – 2010. – № 10. – P. 40.

142. Prevalence of liver steatosis and fibrosis and the diagnostic accuracy of ultrasound in bariatric surgery patients. /J. Wu, J. You, L. Yerian, A. Shiba, P.R. Schauer, D.I. Sessler//*Obes Surg*. – 2012. – № 22(2). – P.240-247.

143. PRESS RELEASE A new worldwide definition of the metabolic syndrome: Consensus from the International Diabetes Federation could help stop the cardiovascular disease time bomb.[Электронный ресурс]/Berlin. – 14 April 2005. – Режим доступа: <http://www.idf.org/node/1254>.

144. Protective effect of alcohol consumption for fatty liver but not metabolic syndrome/M. Hamaguchi, T. Kojima, A. Ohbora, N. Takeda, M. Fukui, T. Kato//World J Gastroenterol. – 2012. – № 18(2). – P. 156-167.

145. Reaven G.M. Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease/ G.M. Reaven//Panminerva Med. – 2005. – № 47(4). – P.201-210.

146. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease/G.M. Reaven//Diabetes. – 1988. – № 37 (12). – C. 1595-1607.

147. Reaven G.M. Syndrome X: a short history/G.M. Reaven//Ochsner J. – 2001. – № 3(3). – P. 124-125.

148. Regression of Fibrosis in Chronic Hepatitis C After Therapy with Interferon and Ribavirin/A. Arif,R.A. Levine,S.O. Sanderson,L. Bank,R.P. Velu,A. Shah,T.A. Mahl, D.H. Gregory // Digestive Diseases and Sciences.Vol. 48. – 2003. – №. 7 . – P.1425-1430.

149. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection/A. Regev, M. Berho, L.J. Jeffers, et al.//Am J Gastroenterol. – 2002. – № 97. – P.2614-2618.

150. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease/V. Ratziu, F. Charlotte, A. Heurtier, et al.// Gastroenterology. – 2005. – № 128. – P.1898-1906.

151. Sharma S.K Are metabolic syndrome, obstructive sleep apnoea & syndrome Z sequential? – A hypothesis./ S.K. Sharma, V. Sreenivas//Indian J Med Res . – 2010. – № 131. – P. 455-458.

152. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis/S. Mottillo, K.V. Filion, G. Genest at al.//J Am Coll Cardiol. – 2010. – № 56. – P.1113-1132.

153. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study/L.A. Adams ,J.F. Lymp,J St Sauver, et al. // Gastroenterology. – 2005.– № 129.– P.113-121.

154. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years/E.E. Powell, W.G. Cooksley, R. Hanson, J. Searle, J.W. Halliday, L.W.Powell//Hepatology. – 1990. – № 11 (1). – P.74-80.

155. The Progression of Liver Fibrosis Is Related with Overexpression of the miR-199 and 200 Families/Y. Murakami, H. Toyoda, M. Tanaka, K. Shimotohno//PLoS One. – 2011. – № 6(1). – P.16081.

156. Torres D.M. Features, Diagnosis, and Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/D.M. Torres, C.D. Williams, S.A. Harrison//Clin Gastroenterol Hepatol. – 2012. – №3.– P.837-858.

157. Transient elastography for the noninvasive assessment of liver fibrosis: a multicentre Canadian study/R.P. Myers, M. Elkashab, M. Ma, P. Crotty, G. Pomier-Layrargues//Can J Gastroenterol. – 2010. – № 24(11). – P.661-670.

158. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis/ L. Sandrin, B. Fourquet, J.M. Hasquenoph et al.//Ultrasound Med. Biol. –2003. – Vol. 29. – № 12. – P. 1705-1713.

159. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population /Y. Sumida, M. Yoneda, H. Hyogo at al.//BMC Gastroenterology (impact factor: 2.42). – 2012. – №2 .

160. Varma V. Liver transplantation for alcoholic liver disease/V. Varma, K. Webb, D.F. Mirza//World J Gastroenterol. – 2010. – № 16(35). – P. 4377-4393.

161. Vidal-Puig A. NAFLD, lipotoxicity and metabolic syndrome. Role of nuclear receptors / A. Vidal-Puig.//Joint EASLAASLD Monothematic Conference «Nuclear Receptors and Liver Disease», Vienna, Austria, 2009. – Program and Abstracts. – P. 17.

162. Weight gain within the normal weight range predicts ultrasonographically detected fatty liver in healthy Korean men/Y. Chang, S. Ryu, E. Sung et al. // Gut. – 2009. – № 58. – C. 1419-1425.

163. WHO. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus // Diab. Care. – 1999. – Vol. 23. – № 1. – P.4-16.

164. Yan F.-R. Logistic Regression for Diagnosis of Liver Fibrosis in Rat by Using SCAD-Penalized Likelihood/F.-R. Yan, J.-G. Lin, L.Y. Sparse//Journal of Biomedicine and Biotechnology. – 2011. – Article ID 875309. – P.8

165. Zhou K. Assessment of fibrosis in chronic liver diseases/K. Zhou, L.G. Lu//Journal of Digestive Diseases. – 2009. – № 10(1). – P.7-14.

166. Zimmet P. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view/ P. Zimmet, J. Shaw, K.G. Alberti//Diabetic medicine. – 2003. – № 20(9). – P. 693-702.

ПРИЛОЖЕНИЯ

А. Опросник CAGE

Вопрос 1. Чувствовали ли Вы когда-нибудь необходимость сократить употребление спиртных напитков? (Have you ever felt you needed to Cut down on your drinking?)

Вопрос 2. Раздражает ли Вас, когда окружающие критикуют Вас за употребление спиртных напитков? (Have you ever felt that people Annoyed you by criticizing your drinking?)

Вопрос 3. Ощущаете ли Вы чувство вины после приема алкоголя? (Have you ever felt Guilty about drinking?)

Вопрос 4. Употребляете ли Вы алкоголь по утрам для устранения похмелья? (Have you ever felt you needed a drink first thing in the morning (Eye-opener)?)

Б. Тест AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test, WHO, 1998).

Текст приводится в сокращении.

Сколько Вы пьете:

1. Как часто Вы употребляете пиво, вино или другие алкогольные напитки? Постарайтесь припомнить также и те случаи, когда Вы принимали спиртное в небольшом количестве, например, бутылку пива средней крепости или немного вина:

– никогда; – примерно раз в месяц или реже; – 2- 4 раза в месяц; – 2-3 раза в неделю; – 4 раза в неделю или чаще.

2. Сколько доз Вы обычно принимаете в те дни, когда употребляете спиртное?

–1-2 дозы; –3-4 дозы; – 5-6 доз; –7-9 доз; –10 и более доз.

3. Как часто Вы принимали шесть или более доз?

– ни разу; – реже, чем раз в месяц; – раз в месяц; – раз в неделю; – ежедневно или почти ежедневно. Одна стандартная доза алкоголя составляет 30-60 мл. 40% водки, или

75-100 мл. 17-20% крепленого вина, или 75-150 мл. 11-13% сухого вина, или 250 мл-1 бутылка 5% пива.

Удается ли Вам контролировать ситуацию?

4. Сколько раз в течение прошлого года случилось так, что Вы были не в состоянии остановиться, прекратить употребление спиртного после того, как начали его принимать? – ни разу; – реже, чем раз в месяц; – раз в месяц; – раз в неделю; – ежедневно или почти ежедневно.

Остались ли дела невыполненными?

6. Сколько раз в течение прошлого года из-за употребления алкоголя остались невыполненными дела, которые Вы обычно делаете?

– ни разу; – реже, чем раз в месяц; – раз в месяц; – раз в неделю; – ежедневно или почти ежедневно.

Самочувствие после приема алкоголя.

7. Как часто по утрам в течение прошлого года после чрезмерного накануне приема спиртного Вам необходимо было выпить пива или другого алкогольного напитка для того, чтобы прийти в себя?

– ни разу; – реже, чем раз в месяц; – раз в месяц; – раз в неделю; – ежедневно или почти ежедневно.

Испытывали ли Вы угрызения совести?

8. Сколько раз за последний год Вы после выпивки испытывали чувство вины перед близкими или угрызения совести за свое поведение?

– ни разу; – реже, чем раз в месяц; – раз в месяц; – раз в неделю; – ежедневно или почти ежедневно.

Были ли "провалы в памяти"?

9. Сколько раз в течение прошлого года на следующее утро после приема алкоголя Вы не могли вспомнить, что было накануне вечером?

– ни разу; – реже, чем раз в месяц; – раз в месяц; – раз в неделю; – ежедневно или почти ежедневно.

Были ли пострадавшие?

9. Получали ли Вы или кто-то другой физические повреждения или увечья, как следствие употребления Вами алкогольных напитков?

– нет; – да, но не в течение последнего года; – да, в течение последнего года... .

В. Примеры использования прогностической математической модели

Пример 1: мужчина 56 лет с ИМТ 35,3 кг/м², значениями АЛТ 64 Ед/л и ГГТП 92 Ед/л. Рассчитать предположительные значения эластичности можно по формуле: $0,085*56+0,399*35,3+0,019*64+0,003*92-11,87 = 8,47$

Найденное значение будет свидетельствовать о вероятном наличии фиброза печени 2 стадии. Пациенту нужно провести диагностику для выявления фиброза печени с использованием доступных методик (Эластография печени, Фибротест и пр.).

Пример 2: женщина 40 лет с ИМТ 31,6 кг/м², значениями АЛТ 70 Ед/л и ГГТП 103 Ед/л. Рассчитать предположительные значения эластичности можно по формуле: $0,085*40+0,399*31,6+0,019*70+0,003*103-11,87 = 5,07$

Найденное значение будет свидетельствовать о вероятном отсутствии фиброза печени.

Г. Клинический пример*

Пациент Э. А. Н., 1955 г.р. (53 года), обратился на прием врача-терапевта 25.05.2008 г с жалобами на эпизодический дискомфорт в области правого подреберья после употребления жирной и жареной пищи, повышенную утомляемость, снижение общего тонуса. Ранее наблюдался у гастроэнтеролога по поводу хронического холецистита, хронического гастрита. Стаж курения 25 лет,

ежедневно курит по 1 пачке сигарет в день. Спиртное употребляет еженедельно, называет объем 250-500 мл. 40% водки. Прием пищи 1-2 раза в день, в основном после 17.00, отмечает прибавку массы тела: за 3-5 лет поправился на 15 кг. Наличие в анамнезе вирусных гепатитов В, С отрицает, наличие в анамнезе гельминтозов отрицает. Оперативных вмешательств, гемотрансфузий не проводилось, наличие аллергических реакций отрицает.

Наследственность отягощена: у матери ожирение, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет.

Объективный статус: состояние удовлетворительное. Конституция гиперстеническая, кожа и видимые слизистые чистые, влажные. Язык влажный, обложен бело-желтым налетом. Щитовидная железа однородная, не увеличена. Лимфатические узлы увеличены поднижнечелюстные, мягкие, эластичные, безболезненные. Перкуссия и аускультация легких и сердца без особенностей: дыхание жесткое, тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС 89 уд/мин. АД 150/90 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Пальпируется край печени: плотный, округлый, чувствительный. Размеры печени по Курлову: 14x11x9 см. Селезенка не увеличена, размеры по Курлову 7x7 см. Симптом «поколачивания» отрицательный с обеих сторон.

Антропометрические параметры: масса тела 132 кг., рост 176 см. ИМТ 42,58 кг/м² (ожирение 3 степени, морбидное). Обхват талии 135 см.

Лабораторные данные на момент обращения: общий анализ крови без патологии, в биохимическом анализе крови отмечалось повышение трансаминаз: значения АЛТ 101 Ед/л, АСТ 56 Ед/л, ГГТ 94 Ед/л. Отмечалась гипергликемия натощак. Уровень глюкозы плазмы- 6,8 ммоль/л, гликированный гемоглобин 6,2%, нарушение толерантности к глюкозе не выявлено. Показатели липидного спектра были характерны для атерогенной дислипидемии: ОХС 6,9 ммоль/л, ЛПНП 5,2 ммоль/л, ЛПВП – 0,78 ммоль/л, ТГ 1,23 ммоль/л. АПО В/А1=1,12. Уровень ТТГ в пределах нормальных значений-1,45 МЕ/л, уровень мочевой кислоты повышен – 680 мкмоль/л. Антитела к вирусам гепатитов В и С, ВИЧ не

обнаружены. Антитела к описторхисам не выявлены. Антимитохондриальные антитела (АМА) не выявлены.

По данным УЗИ органов брюшной полости (12.05.2008): гепатомегалия (169x77), УЗ-признаки стеатоза печени и поджелудочной железы, признаки хронического холецистита («застойный» желчный пузырь). По данным электрокардиограммы: синусовый ритм с ЧСС 79 уд/мин., признаки гипертрофии левых отделов сердца. По данным эхокардиографии – атеросклероз аорты, диастолическая дисфункция левого желудочка 1 типа. Умеренная гипертрофия левого желудочка. Данные суточного мониторирования ЭКГ и АД: систолическая гипертензия. Синдром обструктивного апноэ сна средней степени тяжести.

Проведена эластография печени (15.05.2008): эластичность печени составляет 8,8 кПа, что с достоверностью 90, 5% свидетельствует о наличии фиброза печени 2 стадии (F2 по шкале Metavir).

Клинический диагноз: Гипертоническая болезнь 2 стадии, очень высокого риска. Ожирение 3 степени. Дислипидемия 2 а типа. Гиперурикемия. Жировая болезнь печени сочетанного генеза (НАСГ + алкогольный гепатит).

С учетом клинических и лабораторно-инструментальных данных для морфологической верификации диагноза (уточнения стадии фиброза и активности гепатита) пациенту было предложено проведение пункционной биопсии печени.

По данным *пункционной биопсии от 08.10.2008 г.* дольковое строение сохранено. В паренхиме единичные мелкоочаговые некрозы гепатоцитов. В дольках участки жировой крупнокапельной дистрофии гепатоцитов, в синусоидах – скопления лимфоцитов и единичных эозинофилов. Белковая дистрофия диффузная; жировая дистрофия 1\2 гепатоцитов. Портальные тракты с фиброзными изменениями, часть их деформирована. Очаговый центролобулярный перицеллюлярный фиброз. Заключение: хронический гепатит минимальной активности. ИГА 7 б. Фиброз умеренный, ГИС 2 б. Жировой гепатоз.

Пациенту была рекомендована диетотерапия, даны рекомендации по отказу от курения и полному прекращению употребления спиртного и увеличению физической активности. Пациент получал антигипертензивную терапию: гипотиазид 12,5 мг + валсартан 160 мг.+ амлодипин 10 мг. в виде фиксированной комбинации; аспирин 100 мг/сут; метформин в дозе 500, а позднее 1500 мг/сут; аторвастатин в дозе 20 мг/сут; S-адеметионин 800 мг/сут 2 мес., препарат УДХК («Урсосан») 750 мг/сут.

Через 3 года масса тела 117 кг. (снизил вес на 15 кг.), ИМТ 37,74 кг/м², ОТ 119 см. АД – 130/84 мм рт. ст., АСТ – 39 ЕД/л, АЛТ – 43 ед/л, ГГТП -51 ЕД/л. Липидный спектр: ОХС– 4,4 ммоль/л, ТГ – 1,3 ммоль/л, ЛПВП –1, 02 ммоль/л, ЛПНП – 2,5 ммоль/л, глюкоза – 4,9 ммоль/л, мочевая кислота 405 мкмоль/л.

Заключение по эластографии (12.06.2012) – эластичность печени соответствует 7,6 кПа, что с достоверностью 88,7% свидетельствует о наличии фиброза печени 2 степени (F2 по шкале Metavir). От проведения повторной пункционной биопсии печени пациент отказался.

Рассчитаны значения предполагаемой эластичности печени для данных на 2008 и 2012 гг.

На 2008 г.: $0,085*53+0,399*42,58+0,019*101+0,003*94-11,87 = 4,51+16,99+1,92+0,28 -11,87 = 11,83$. Полученные значения соответствуют прогнозируемой эластичности, характерной для 3 степени фиброза (F3).

На 2012 г.: $0,085*56+0,399*37,74+0,019*43+0,003*51-11,87 = 4,76+15,06+0,82+0,15-11,87 = 8,92$. Данные значения соответствуют прогнозируемому значению эластичности, характерной для 2 степени фиброза (F2).

*Приводится в сокращении.

Д. Классификация аутоиммунных заболеваний печени

Заболевание	Антитела
Люпоидный	ANA и\или ASMA
Тип I, аутоиммунный	ANA и\или ASMA
Тип II, аутоиммунный	LKM-1
Первичный билиарный цирроз	AMA