

На правах рукописи



ГОНЧАРОВ

Алексей Александрович

**РАЗРАБОТКА СИСТЕМЫ ДИАГНОСТИКИ СТЕАТОЗА И ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ
У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ
БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

3.1.30 Гастроэнтерология и диетология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2025 г.

Диссертационная работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи.

- Научный руководитель:** **Исаков Василий Андреевич**
доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».
- Официальные оппоненты:** **Винницкая Елена Владимировна**
доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела гепатологии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ
Козлов Константин Вадимович
доктор медицинских наук, профессор, руководитель кафедры инфекционных болезней ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России
- Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2025 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 24.1.241.02 при Федеральном государственном учреждении науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи (ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии») по адресу: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, дом 2/14.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» по адресу: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, дом 2/14 и на сайте организации <http://ion.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2025

Учёный секретарь диссертационного совета,
кандидат биологических наук



Шумакова А.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – обобщающий термин для спектра хронических заболеваний печени, которые главным образом характеризуются накоплением избыточного макро-везикулярного жира (>5% гепатоцитов) из-за нарушения гомеостатических механизмов, регулирующих синтез и утилизацию липидов в организме. Первым этапом развития НАЖБП является изолированный стеатоз печени, определяемый как накопление жира в печени без значительного воспаления и гепатоцеллюлярного повреждения. В дальнейшем у 10-20% происходит прогрессирования до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), характеризуемого гистологически дольковым воспалением и баллонной дистрофией гепатоцитов. У 20% больных НАСГ в последующем прогрессирует до фиброза печени с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [Mitra S., 2020].

Общая распространённость НАЖБП во всём мире составляет 25,24% с широкими географическими различиями [Mitra S., 2020]. С 1991 по 2019 год анализ тенденций показал, что Распространённость НАЖБП увеличилась с 21,9% до 37,3%, в Южной Америке наблюдались самые быстрые темпы прироста – 2,7% в год, в Европе – 1,1% [Le M.H., 2021]. Аналогичные тенденции обнаружены и в Российской Федерации. В исследовании DIREG показано, что выявляемость НАЖБП у амбулаторных пациентов увеличилась с 27% в 2007 году до 37,3% в 2015 году [Ивашкин В.Т., 2015].

НАЖБП, и в частности, НАСГ и фиброз связаны с увеличением смертности от всех причин в общей популяции. Большая часть смертности при НАЖБП связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями [Mitra S., 2020; Yong J.N., 2022]. Однако НАЖБП так же связана с 1,5-2-х кратным увеличением риска развития онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта, рака лёгких, молочной железы, онкологических заболеваний мочеполовой системы [Mantovani A., 2022].

НАЖБП так же присутствует у 16% людей с нормальной массой тела, самые высокие показатели распространённости НАЖБП среди людей с нормальным ИМТ обнаружены в Индии (30%), в метаанализе присутствовала высокая неоднородность результатов между исследованиями. К тому же, в исследованиях до 2000 года распространённость составила 5.6%, в то время как после 2011 года – 12,6%, что указывает на тенденцию увеличения распространённости НАЖБП среди людей с нормальным ИМТ [Kumar R., 2017].

Таким образом, высокая распространённость, а также относительно высокие риски прогрессирования до тяжёлых форм, таких как НАСГ и фиброз печени, связь с развитием широкого спектра внепечёночных патологий и отсутствие стандартизованных подходов к диагностике делает проблему разработки системы диагностики различных клинических форм НАЖБП для различных этапов оказания медицинской помощи актуальной.

Цель исследования - разработка системы диагностики НАЖБП на основе изучения распространенности стеатоза и фиброза печени, влияния на нее факторов питания, метаболизма жирных кислот у больных с различными формами НАЖБП.

Основные задачи, поставленные в работе

1. Изучить выраженность фиброза и стеатоза печени у больных с различными формами НАЖБП;
2. Оценить диагностическую эффективность индексов стеатоза и фиброза у больных НАЖБП;
3. Охарактеризовать особенности питания у больных НАЖБП и их связь с выраженностью стеатоза и фиброза печени;
4. Выявить особенности жирнокислотного состава плазмы крови и мембран эритроцитов у больных с различными клиническими формами НАЖБП;
5. Разработать алгоритм обследования пациентов с НАЖБП;

Научная новизна

Впервые изучена распространённость стеатоза и фиброза печени с помощью эластографии печени с оценкой параметра контролируемого затухания ультразвукового сигнала (controlled attenuation parameter – CAP) при различных формах НАЖБП;

Впервые изучена взаимосвязь особенностей жирнокислотного состава плазмы крови и мембран эритроцитов с особенностями питания, степенью фиброза и стеатоза печени у больных с различными формами НАЖБП;

Впервые изучена взаимосвязь показателя несоответствия пищевым паттернам (средиземноморский пищевой паттерн, паттерн, построенный на основе диетического подхода к лечению гипертонии (dietary approaches to stop hypertension –DASH) и степени стеатоза и стадии фиброза печени, концентрации жирных кислот в мембранах эритроцитов и плазмы крови у больных с различными формами НАЖБП.

Теоретическая значимость

1. Детальный анализ позволил выявить связь особенностей жирнокислотного состава плазмы крови и мембран эритроцитов у пациентов с НАЖБП и выраженности стеатоза и фиброза печени;
2. Анализ особенностей питания пациентов с НАЖБП, а также сравнение пищевого паттерна этих пациентов и нескольких пищевых паттернов, ассоциированных со снижением риска развития НАЖБП позволили выявить связи как с выраженностью стеатоза и фиброза печени, так и с особенностями жирнокислотного состава плазмы крови и мембран эритроцитов.

Практическая значимость

1. Было проведено сравнительное исследование нескольких неинвазивных подходов к диагностике стеатоза и фиброза печени, что позволило отметить среди них наиболее эффективные: индекс жирового гепатоза (fatty liver index – FLI) для диагностики стеатоза печени, шкала фиброза печени при НАЖБП (NAFLD fibrosis score– NFS) для диагностики фиброза печени;
2. Были разработаны три алгоритма неинвазивной диагностики стеатоза и фиброза печени, которые позволят усовершенствовать диагностику НАЖБП на трёх различных уровнях оказания медицинской помощи;

Положения, выносимые на защиту

1. НАСГ, по сравнению с простым стеатозом, ассоциирован с большей распространённостью третьей степени стеатоза печени по сравнению с группой простого стеатоза и тяжёлых стадий фиброза печени стадий F3-F4;
2. Среди исследованных индексов стеатоза печени индекс FLI показал лучшую диагностическую точность при диагностике стеатоза печени. Среди исследованных индексов фиброза печени индекс NFS показал лучшую диагностическую точность при диагностике фиброза печени F2-F4;
3. Пищевой паттерн больных НАЖБП характеризуется по сравнению с нормами физиологической потребности большим потреблением белка, жиров, в том числе насыщенных жиров, меньшим потреблением углеводов, ПНЖК. По сравнению с уровнями потребления пищевых продуктов из групп по пирамиде здорового питания, пациенты с НАЖБП потребляли меньше «рыбы и морепродуктов», «орехов и семян», «молока и молочных продуктов», бобовых, растительных масел; больше продуктов из группы «мясо, птица, яйца». Несоответствие пищевого паттерна пациентов с НАЖБП средиземноморскому пищевому паттерну и DASH положительно коррелирует со степенью стеатоза печени;
4. Группа НАЖБП по сравнению с контрольной группой демонстрирует изменённый липидом в мембранах эритроцитов: повышенный уровень

пальмитиновой и олеиновой кислот. Изменения в липидоме мембран эритроцитов положительно коррелируют с несоответствием пищевого паттерна пациентов и средиземноморского пищевого паттерна, DASH.

Апробация работы

Основные положения научной работы, а также ее результаты доложены и обсуждены на конференциях: XV Международная конференция «Белые ночи гепатологии 2023»: «Локальный опыт использования САР технологии у больных НАЖБП» (Санкт-Петербург); XVI Международная конференция «Белые ночи гепатологии 2024»: «Сравнительная эффективность диагностики фиброза печени с помощью транзиентной эластографии и двумерной эластографии сдвиговой волной» (Санкт-Петербург); XVI Международная конференция «Белые ночи гепатологии 2024»: «Неинвазивные тесты в диагностике МАЖБП, их прогностическое значение, ограничения и роль для клинической практики» (Санкт-Петербург)

Личный вклад автора в проведённое исследование

Все результаты исследований, изложенные в диссертации, получены автором самостоятельно или при его непосредственном участии. Постановка цели и задач исследования, выбор методических подходов, анализ и обобщение результатов осуществлялись совместно с научным руководителем. Личное участие в сборе, накоплении и систематизации научных материалов, анализе, интерпретации, обобщении и изложении материалов диссертации составляет не менее 89%.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 8 – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации и рецензируемых в базах данных Scopus, Web of Science.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 101 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, содержит 25 таблиц и иллюстрирована 10 рисунками. Указатель литературы включает 158 источника, из которых 14 на русском и 144 на иностранных языках.

Диссертация выполнена на базе отделения гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» в рамках выполнения соглашения с Российским научным фондом

на тему: «Фундаментальные исследования паттернов питания человека как основа перспективных технологий производства пищевых продуктов заданного состава и свойств для реализации стратегии здорового питания и профилактики социально значимых заболеваний» (Регистрационные номера в ЕГИСУ НИОКТР: 224031100024-5, 224050600025-8).

ОРГАНИЗАЦИЯ, ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалом работы послужили данные обследования 1484 больных НАЖБП, 1198 пациентов контрольных групп. Предварительно от всех участников исследования было получено письменное информированное согласие. Исследование было одобрено комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (выписка из протокола № 5 от 15.06.2021). Все исследования проводились в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики, Хельсинской декларации 1964 г. с учётом последующих пересмотров, действующих на момент проведения исследования.

По историям болезни проведён анализ результатов лабораторных (клинические и биохимические анализы крови), инструментальных методов исследования, в частности ультразвукового исследования печени.

Диагностика стеатоза и фиброза печени

Для оценки наличия и стадии фиброза печени будет использоваться вибрационно-контролируемая эластографии печени (VCTE) с оценкой эластичности печени (liver stiffness measurement - LSM). VCTE выполнялась пациентам натощак по стандартному протоколу при помощи аппарата FibroScan 530 (Fibroscan®, EchoSens, Франция). В зависимости от конституции пациента, использовались датчики M или XL. Стадии фиброза печени по LSM были определены: F0: <6,5; F1: 6,5 – 7,2; F2: 7,2 – 9,6; F3: 9,6 – 14,6; F4: >14,6 кПа [Tsochatzis E.A., 2011]. Наличие и степень стеатоза печени оценивалась при помощи CAP (Fibroscan®, EchoSens, Франция). Степени стеатоза по CAP были определены: S1: 248 – 267; S2: 268 – 279; S3: ≥ 280 дБ/м [Karlas T., 2016]. Простой стеатоз был диагностирован на основании отсутствия заболеваний печени другой этиологии, CAP ≥ 248 дБ/м, АЛТ < 35 Ед/л. НАСГ был диагностирован на основании отсутствия заболеваний печени другой этиологии, CAP ≥ 248 дБ/м, АЛТ ≥ 35 Ед/л.

Оценка фактического питания

Оценка фактического питания испытуемых производилась с использованием программы Nutrilogic (полуколичественный метод оценки питания). Оценивалось потребление 100 сгруппированных позиций пищевых продуктов по отдельности: факт употребления за условленный период, частоту употреблений и размер порции. Для сопоставления питания пациентов обеих групп с нормами потребления пирамиды здорового питания, средиземноморского пищевого паттерна [Philips J. A., 2021] и диетой DASH [Campbell A.P., 2017], потребление пищевых продуктов исследованными группами пациентов, полученное в граммах конвертировалось в чашки и унции в соответствии с методологией базы данных эквивалентов пищевых паттернов [Bowman SA., 2018]. Потребление групп пищевых продуктов по пирамиде здорового питания представлялось как 100%, с этим должным потреблением сравнивалось потребление групп пищевых продуктов исследованными группами пациентов.

Для неинвазивной оценки наличия стеатоза печени в исследовании использовались индексы FLI, индекс стеатоза печени (hepatic steatosis index – HSI), шкала стеатоза печени при НАЖБП (non-alcoholic fatty liver disease liver fat score – NAFLD-LFS), шкала ВААТ.

Формулы индексов стеатоза печени, использованные в исследовании (Huang X., 2015; Гончаров А.А., 2023)

$HSI = 8 * \frac{АЛТ}{АСТ} + ИМТ + СД2 [да = 2, нет = 0]$ $+ \text{женский пол} [да = 2, нет = 0]$	<30 и ≥36	(1)
$FLI = \frac{e^y}{1 + e^y}$	<30 и ≥60	(2)
где $y = 0,953 * \text{Ln}(\text{триглицериды}) + 0,139 * \text{ИМТ} + 0,718$ $* \text{Ln}(\text{гГТП}) + 0,053 * \text{окружность талии} - 15,745$		(3)
$NAFLD - LFS = -2,89 + 1,18 * \text{метаболический синдром} [да$ $= 1, нет = 0] + 0,45 * СД2 [да = 1, нет$ $= 0] + 0,04 * АСТ - 0,94 * \frac{АСТ}{АЛТ}$	≤-0,640 и >-0,640	(4)
$ВААТ = ИМТ \geq 28 [1 \text{ балл}] + \text{возраст} \geq 50 [1 \text{ балл}] + АЛТ$ $\geq 80 [1 \text{ балл}] + \text{триглицериды} \geq 1,7 [1 \text{ балл}]$	<2 и ≥2	(5)

Для неинвазивной оценки наличия фиброза печени в исследовании использовались индексы NFS, индекс фиброз-4 (fibrosis-4 –Fib4), индекс фиброз-8 (fibrosis-8–Fib8).

Формулы индексов фиброза печени, использованные в исследовании (Lee J., 2020; Marques V., 2021)

$\text{Fib4} = \frac{\text{возраст} * \text{АСТ}}{\text{тромбоциты} * \sqrt{\text{АЛТ}}}$	<0,81 и ≥1,81	(6)
$\text{Fib8} = \text{Fib4} + 0,025 * \text{ИМТ} - 0,702 * \frac{\text{альбумин}}{\text{глобулин}} + 0,04 * \text{гГТП}$ $+ 0,858 * \text{СД2} [\text{да} = 1, \text{нет} = 0]$	<0,88 и ≥1,77	(7)
$\text{NFS} = 01,675 + 0,037 * \text{возраст} + 0,094 * \text{ИМТ} + 1,13$ $* \text{нарушения углеводного обмена} [\text{да} = 1, \text{нет} = 0]$ $+ 0,99 * \frac{\text{АСТ}}{\text{АЛТ}} + 0,013 * \text{тромбоциты} - 0,66$ $* \text{альбумин}$	<-2,45 и >0,03	(8)

Определение жирных кислот в мембранах эритроцитов и плазме крови.

Определение жирных кислот в мембранах эритроцитов и плазме крови проводилось методом высокоэффективной газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием на объединенной системе МС Agilent Triple Quadrupole серии 7000 и газового хроматографа Agilent 7890В (Rose H.G., 1965).

РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Фиброз и стеатоз печени у больных с различными формами НАЖБП

Для характеристики фиброза и стеатоза печени у больных НАЖБП из пациентов контрольной группы (n=1198), не страдавшей НАЖБП, и группы НАЖБП (n=1484) были сформированы 313 пар, не отличавшихся по полу и возрасту с исключением пациентов с нарушениями углеводного обмена. При сравнении антропометрических показателей между двумя исследованными группами, в группе НАЖБП были выше показатели ИМТ (26,5 [23,7 - 29,4] против 23,1 [20,8 - 25,4] кг/м²; p<0,0001), окружность талии (84 [78 - 90] против 100 [93 - 109] см; p<0,0001) и соотношения окружности талии к окружности бёдер (0,84 [0,78 - 0,89] против 0,93 [0,89 - 0,99]; p<0,0001). У пациентов с НАЖБП были выше показатели глюкозы натощак (5,2 [4,8 - 5,5] против 5,4 [5 - 5,8] ммоль/л; p<0,0001), HbA1C (5,4 [5,2 - 5,7] против 5,6 [5,4 - 5,8]%; p<0,0001), триглицериды (1,0 [0,8 - 1,4] против 1,4 [1,0 - 1,9] ммоль/л; p<0,0001), АЛТ (19,0 [14,9 - 23,4] против 25,0 [18,0 - 35,0] Ед/л; p<0,0001).

НАЖБП существует в двух клинических формах: простого стеатоза, проявляющегося в первую очередь накоплением нейтральных жиров в гепатоцитах, и неалкогольного стеатогепатита, при котором помимо накопления нейтрального жира в гепатоцитах выявляется воспаление печёночной ткани, а также формирование фиброза и цирроза печени.

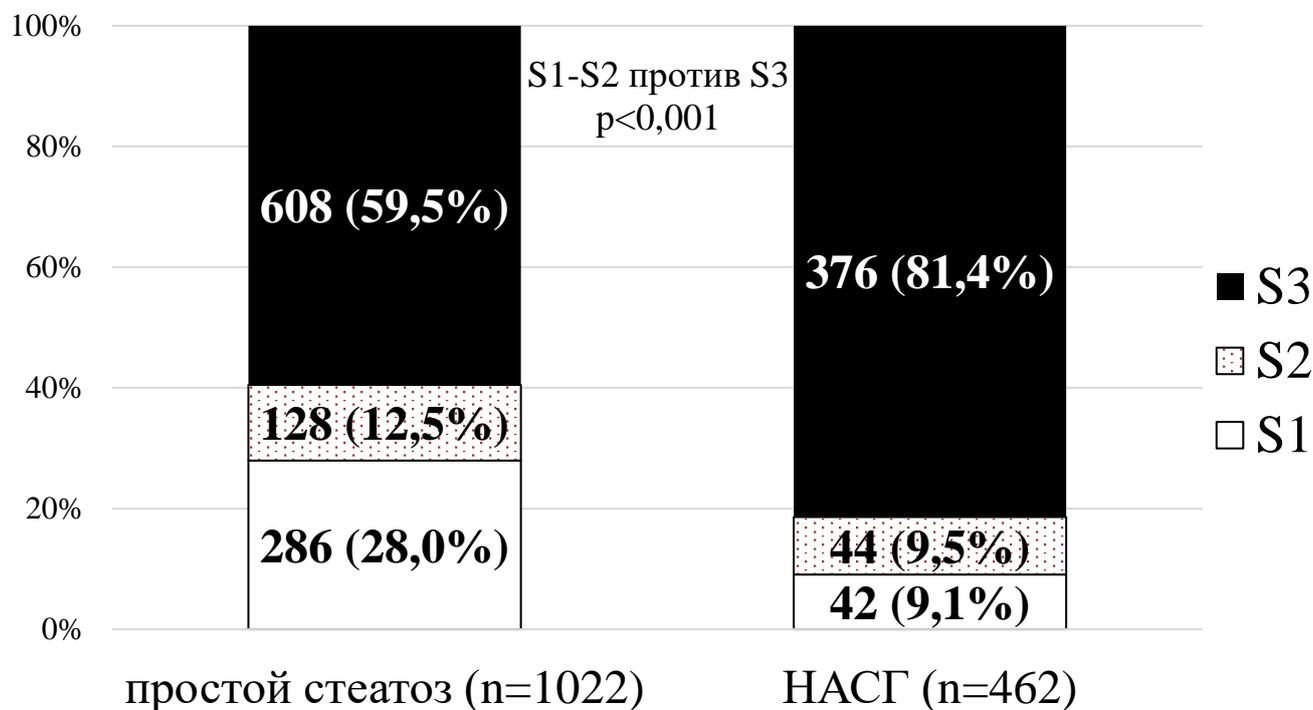


Рисунок 1. Распространённость степеней стеатоза печени при простом стеатозе и НАСГ [разработано автором]

При анализе распространённости степеней стеатоза печени при двух различных формах НАЖБП: простом стеатозе и НАСГ было выявлено, что хотя и третья степень – самая высокая степень стеатоза печени превалировала и в группе НАСГ, и в группе простого стеатоза, наличие НАСГ было ассоциировано с больше распространённостью третьей степени стеатоза печени (81,4 против 59,5%; $p < 0,001$) (рисунок 1).

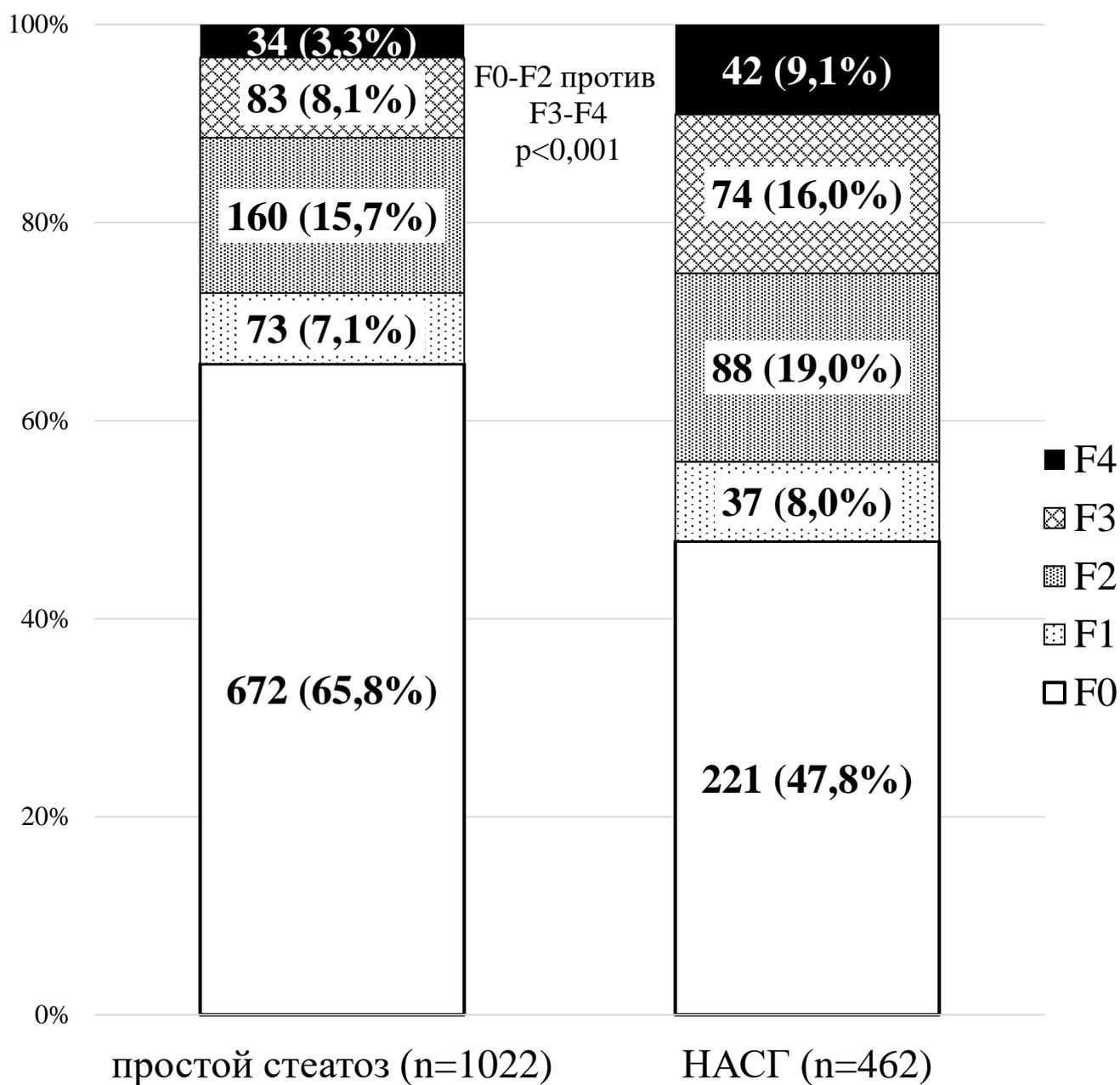


Рисунок 2. Распространённость стадий фиброза печени при простом стеатозе и НАСГ [разработано автором]

При анализе распространённости стадий фиброза печени при простом стеатозе и НАСГ было выявлено, что наличие НАСГ ассоциировано с большей распространённостью тяжёлых стадий фиброза печени (F2-F4) (25,1 против 11,4%; $p<0,001$) (рисунок 2).

Диагностическая эффективность различных маркеров стеатоза и фиброза печени при НАЖБП

При анализе диагностической эффективности индексов стеатоза и фиброза печени установлено, что среди четырёх индексов и шкал стеатоза печени (FLI, HSI, NAFLD-LFS, BAAT), индекс FLI показал лучшую диагностическую эффективность при диагностике стеатоза печени любой степени в смешанной популяции пациентов (чувствительность: 96.5%, специфичность: 82.7%, AUROC: 0.94) (таблица 2). Среди трёх исследованных индексов фиброза печени (Fib4, Fib8, NFS), индекс NFS показал лучшую диагностическую эффективность при диагностике фиброза печени F2-F4 в смешанной популяции пациентов (чувствительность: 93.1%, специфичность: 86.8%, AUROC: 0.92) (таблица 3). Оптимальным является использование этих индексов стеатоза и фиброза печени в построении диагностических алгоритмов.

Таблица 2. Оценка диагностической эффективности индексов стеатоза печени по сравнению с VCTE с CAP [разработано автором]

	HSI (n = 2349)	FLI (n = 462)	BAAT (n=232)	NAFLD-LFS (n=255)
Чувствительность, %	98,7	96,5	76,6	61,0
Специфичность, %	57,9	82,7	73,5	95,0
AUROC	0,90	0,94	0,82	0,87

Таблица 3. Оценка диагностической эффективности индексов фиброза печени по сравнению с VCTE [разработано автором]

	Fib8 (n=2386)	Fib4 (n=2457)	NFS (n=2168)
Чувствительность, %	83,1	75,3	93,1
Специфичность, %	81,9	88,6	86,8
AUROC	0,88	0,91	0,92

Связь факторов питания с показателями стеатоза и фиброза печени у больных НАЖБП

Для анализа особенностей питания пациентов с НАЖБП, из пациентов контрольной группы и группы больных НАЖБП было сформировано 73 пары, не отличавшихся по полу, возрасту и ИМТ. Не было обнаружено отличий в потреблении энергии (1836 [1424 - 2347] против 1824 [1628 - 2375] ккал/сут; $p=0,3$), белков (76,2 [63,4 - 92,2] против 79,9 [64,1 - 110,3] г/сут; $p=0,3$), жиров (75,1 [59,1 - 96,7] против 83,8 [61,7 - 119,1] г/сут; $p=0,1$) и углеводов (212,7 [150,1 - 283,3] против 205,8 [161,8 - 273,9] г/сут; $p=1,0$) между контрольной группой и группой НАЖБП. При исследовании особенностей питания пациентов с НАЖБП было выявлено, что по сравнению с нормами физиологической потребности пациенты с НАЖБП потребляли больше белка (на 25%), жиров (на 50%), в том числе насыщенных жиров (на 40%), меньше потреблением углеводов (на 20%), ω 3-ПНЖК (на 50%) и ω 6-ПНЖК (на 10%). При анализе более подробном анализе было выяснено, что структура потребления энергии из 12 групп пищевых продуктов сходна у исследованных групп пациентов. При этом, в обеих группах основными источниками энергии были «мясо и мясные продукты», «молоко и яйца», «хлеб и хлебобулочные изделия», которые занимали по 13 – 16% от общей калорийности рациона.

При сравнении медианных значений потребления групп пищевых продуктов исследованными группами пациентов с потреблением по типичному рациону пирамиды здорового питания (принята за 100%) было выяснено, что обе группы пациентов демонстрировали отличные от рекомендованных по пирамиде здорового питания пищевые привычки: употребление рыбы и морепродуктов, орехов и семян составило 80% (группа НАЖБП), молока и молочных продуктов - 40%, бобовых и растительных масел - 20%, продуктов из группы «мясо, птица, яйца» - 120% (группа НАЖБП) от оптимальных по пирамиде здорового питания значений (рисунок 3).

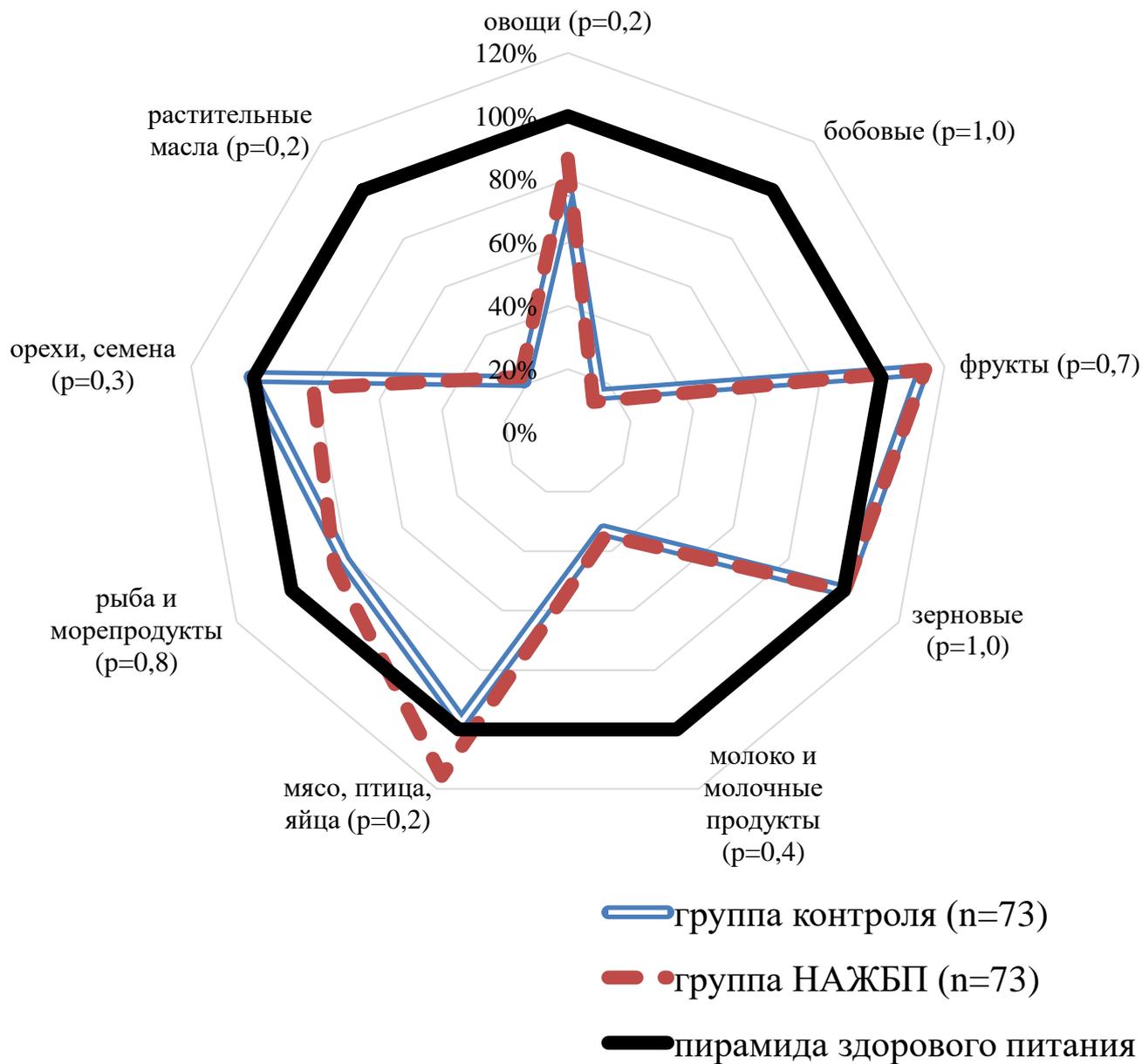


Рисунок 3. Соответствие (в %) потребления групп пищевых продуктов исследованными популяциями пирамиде здорового питания [разработано автором]

Липидомный анализ плазмы крови и мембран эритроцитов у пациентов с НАЖБП

При исследовании особенностей состава жирных кислот мембран эритроцитов, группа НАЖБП по сравнению с контрольной группой демонстрировала повышенный уровень пальмитиновой (1877,44 [1130,63 - 2558,25] против 1343,09 [686,53 - 1735,18] нмоль/г; p=0,004) и олеиновой (1145,47 [628,02 - 1777,1] против

742,74 [311,08 - 950,89] нмоль/г) кислот. При исследовании особенностей состава жирных кислот плазмы крови, у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой был выявлен сниженный уровень докозановой кислоты (2,63 [1,66 - 3,17] против 3,17 [1,79 - 12,94] нг/г; $p=0,049$), увеличенный $\omega 3$ индекс (6,39 [5,29 - 7,65] против 4,86 [3,34 - 6,21]; $p=0,01$) в плазме крови. Была обнаружена положительная корреляция степени стеатоза печени с содержанием тридекановой кислоты ($r=0.260$), миристиновой кислоты ($r=0.269$), пальмитолеиновой кислотой ($r=0.253$) в мембранах эритроцитов.

Разработка алгоритма обследования пациентов с НАЖБП

Диагностика НАЖБП является сложным процессом, который в том числе зависит от целей диагностики на конкретном уровне оказания медицинской помощи. На уровне первичной медико-санитарной помощи стоит цель заподозрить у конкретного пациента НАЖБП и её тяжёлые проявления, такие как прогрессирующий фиброз печени с помощью простых и легкодоступных инструментов диагностики и направление данных пациентов на дообследование, на более высокий уровень оказания медицинской помощи. На специализированном уровне оказания медицинской помощи целью является выявление НАЖБП и её тяжёлых проявлений с помощью методов медицинской визуализации, определение прогноза на основании полученных данных исследования печени, лабораторных методов и определение тактики дальнейшего ведения пациента. На уровне оказания высокотехнологичной помощи целью является использование всех имеющихся диагностических методов для определения клинической формы и особенностей течения, в том числе особенности структуры питания и липидома крови, определение тактики дальнейшего ведения пациента на основании этих данных. На основании полученных в работе данных диагностической эффективности методов оценки стеатоза и фиброза печени разработано несколько алгоритмов диагностики НАЖБП, применимых к трём уровням оказания медицинской помощи.

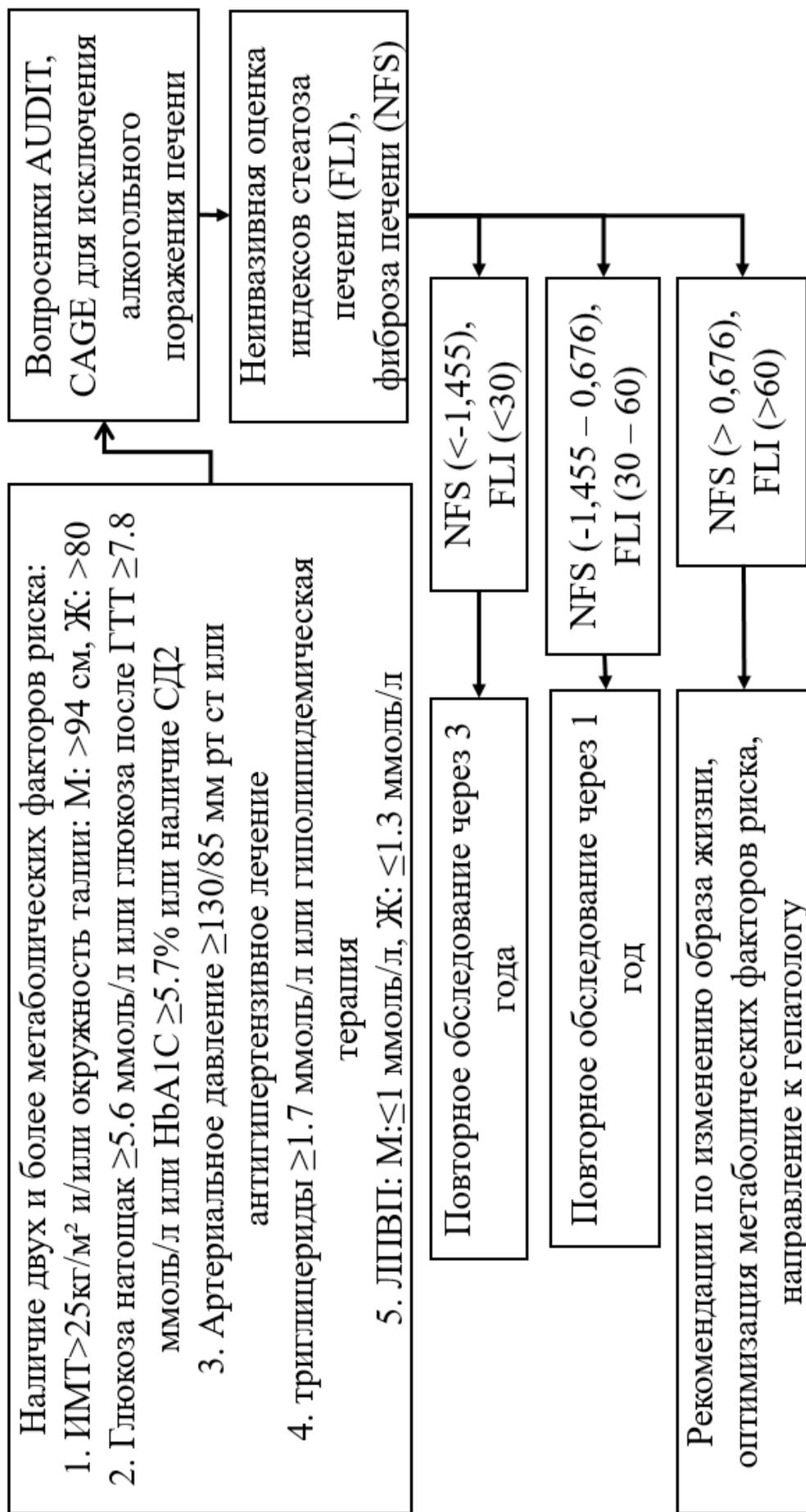


Рисунок 4. Алгоритм диагностики НАЖБП на уровне первичной медицинской помощи [разработано автором]

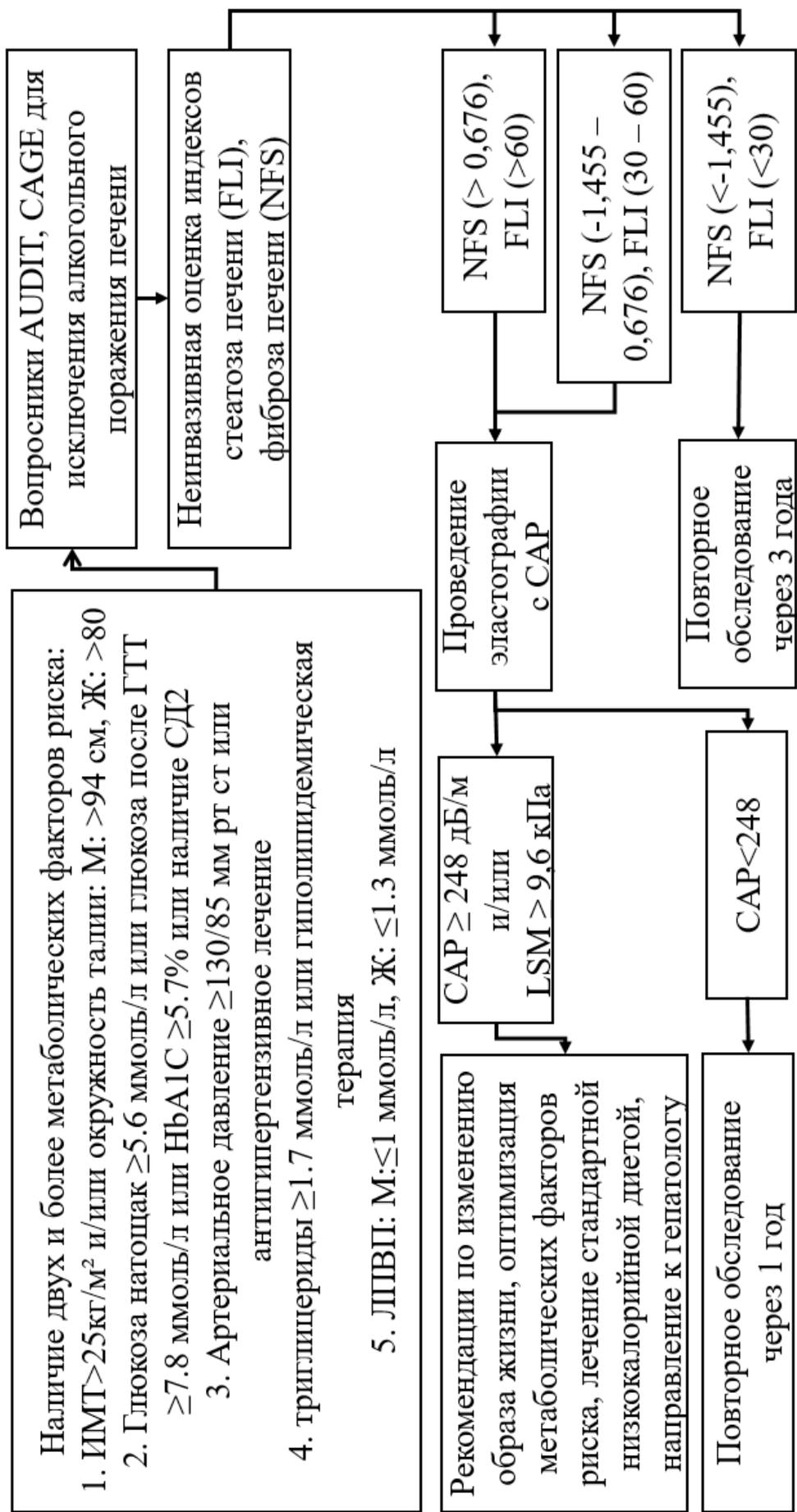


Рисунок 5. Алгоритм диагностики НАЖБП на уровне специализированной медицинской помощи [разработано автором]

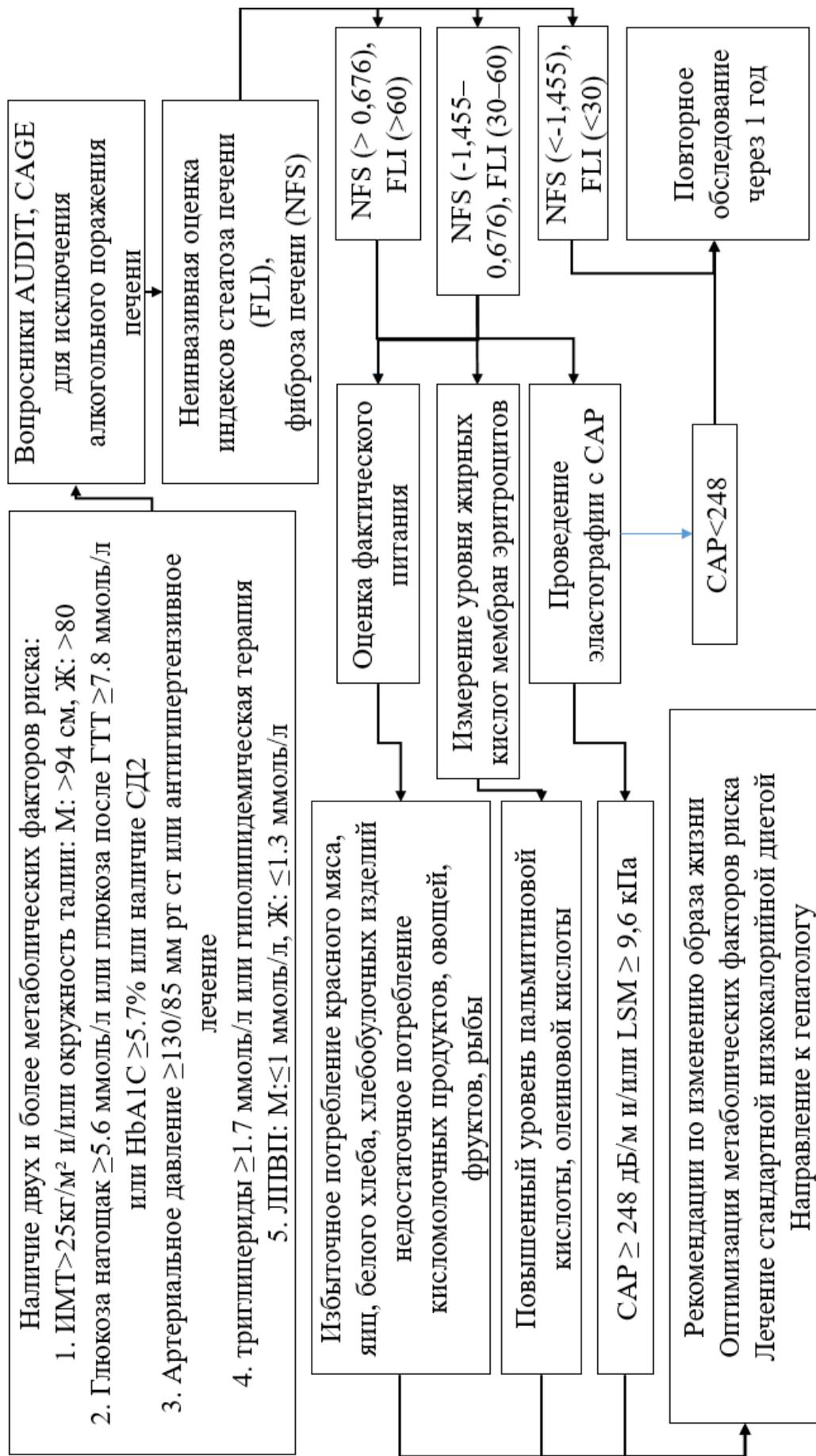


Рисунок 6. Алгоритм диагностики НАЖБП на высокотехнологичном уровне оказания медицинской помощи [разработано автором]

На рисунке 4 предложен алгоритм диагностики НАЖБП на уровне первичной медико-санитарной помощи. Он основан на определении у пациента метаболических факторов риска, оценке индекса стеатоза печени FLI и фиброза печени Fib4 и стратификации пациентов по риску НАЖБП в связи со значением индексов и дальнейшим вмешательством в образ жизни.

На рисунке 5 предложен алгоритм диагностики НАЖБП на уровне специализированной медицинской помощи. Он основан на определении у пациента метаболических факторов риска и неинвазивной оценке стеатоза и фиброза печени при помощи индексов FLI и Fib4. Дальнейшее исследование пациентов, получивших положительные или промежуточные результаты индексов проводится при помощи эластографии с CAP, в связи с результатами которого принимается решение о дальнейшей тактике ведения пациентов.

На рисунке 6 предложен алгоритм диагностики НАЖБП на высокотехнологичном уровне оказания медицинской помощи. Так же, как и предыдущие алгоритмы, он основан на оценке наличия метаболических факторов риска и оценке индексов стеатоза и фиброза печени, стратификации вероятности наличия стеатоза и фиброза печени у пациента по последним. У пациентов с высоким и промежуточным риском производится оценка печени при помощи эластографии с CAP, сбор данных фактического питания и оценка жирных кислот в мембранах эритроцитов. По результатам выстраивается дальнейшая тактика ведения пациента.

ВЫВОДЫ

1. У больных с простым стеатозом в отличие от больных с НАСГ третья степень стеатоза (59,5% против 81,4%; $p < 0,001$) и тяжёлые стадии фиброза печени F3-F4 (11,4% против 25,1%; $p < 0,001$) встречаются достоверно реже;
2. Индекс FLI обладал лучшей диагностической точностью при диагностике стеатоза печени у пациентов с НАЖБП по сравнению с индексами HSI (AUROC: 0.94 против 0,90; $p = 0,04$), NAFLD-LFS (AUROC: 0.94 против 0,87; $p = 0,01$), шкалой БААТ (AUROC: 0.94 против 0,82; $p < 0,001$). Индекс NFS обладал лучшей диагностической точностью при диагностике фиброза печени стадий F2-F4 сравнению с индексами Fib4 (AUROC: 0.92 против 0,91; $p = 0,7$), Fib8 (AUROC: 0.92 против 0,88; $p = 0,005$);
3. Питание пациентов с НАЖБП характеризуется избыточным потреблением жиров (+50%), в том числе насыщенных (+40%), но при этом низким потреблением ω 3-ПНЖК (-50%), ω 6-ПНЖК (-10%), - ключевых компонентов

рационов, протективных относительно развития НАЖБП (средиземноморский пищевой паттерн, диета DASH);

4. Для липидома пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой характерно повышенное содержание пальмитиновой (1877,44 [1130,63 - 2558,25] против 1343,09 [686,53 - 1735,18] нмоль/г; $p=0,004$), олеиновой (1145,47 [628,02 - 1777,1] против 742,74 [311,08 - 950,89] нмоль/г) кислот в мембранах эритроцитов, при этом содержание в них миристиновой и пальмитолеиновой кислот коррелировало со степенью стеатоза печени ($r=0.269$; $p<0,05$ и $r=0.253$; $p<0,05$ соответственно).
5. Несоответствие рационов пациентов средиземноморскому пищевому паттерну и диете DASH прямо коррелировало со степенью стеатоза печени ($r=0.097$; $p<0,05$ и $r=0.114$; $p<0,05$ соответственно), коррелировало с содержанием в мембранах эритроцитов: миристиновой ($r=0.225$; $p<0,05$, $r=0.270$; $p<0,05$), пальмитиновой ($r=0.252$; $p<0,05$, $r=0.255$; $p<0,05$), пальмитолеиновой ($r=0.252$; $p<0,05$, $r=0.278$; $p<0,05$) кислот;
6. Разработанные алгоритмы диагностики НАЖБП предусматривают в зависимости от уровня оказания медицинской помощи оценку наличия метаболических факторов риска с последующим расчётом индексов FLI и NFS для первичной диагностики стеатоза и фиброза печени с верификацией их результатов с помощью эластографии с CAP на следующем уровне оказания медицинской помощи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В обследовании пациентов с НАЖБП целесообразно использование комплексной клиничко-лабораторно-инструментальной диагностики с проведением эластографии печени с CAP. Данный неинвазивный подход позволяет оценить, как степень стеатоза печени, так и стадию фиброза печени, позволяет оценить динамику показателей печени с течением времени;
2. При недоступности эластографии печени с CAP рекомендуется использовать индексы стеатоза печени FLI и фиброза печени NFS как диагностические инструменты, показавшие наилучшую диагностическую эффективность по сравнению с эластографией с CAP.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в ведущих рецензируемых журналах, определённых ВАК

1. Сасунова А.Н., **Гончаров А.А.**, Морозов С.В., Исаков В.А. Модификация паттернов питания больных неалкогольным стеатогепатитом // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94. – № 8. – С. 973–978. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201773
2. **Гончаров А.А.**, Сасунова А.Н., Пилипенко В.И., Исаков В.А. Использование контролируемого параметра затухания ультразвукового сигнала для диагностики неалкогольной жировой болезни печени // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95. – № 8. – С. 641 – 647. DOI: 10.26442/00403660.2023.08.202348
3. **Гончаров А. А.**, Сасунова А. Н., Исаков В. А. Сравнительная информативность параметров контролируемого затухания (САРс) и непрерывного контролируемого затухания (САР) для различных стадий неалкогольной жировой болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024. – Т. 2. – С. 55 – 63. DOI: 10.31146/1682-8658-esg-222-2-55-63
4. **Гончаров А.А.**, Сасунова А.Н., Пилипенко В.И., Исаков В.А. Оценка потребления витаминов пациентами с неалкогольной жировой болезнью // Вопросы диетологии. – 2024. – Т. 14. – № 2. – С. 13–21. DOI: 10.20953/2224-5448-2024-2-13-21
5. Сасунова А.Н., **Гончаров А.А.**, Исаков В.А. Сравнительный анализ паттернов питания у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени с сахарным диабетом 2 типа // Вопросы питания. – 2024. – Т. 93. – № 4. – С. 92–103. DOI: 10.33029/0042-8833-2024-93-4-92-10
6. Сасунова А.Н., **Гончаров А.А.**, Гаппарова К.М., Исаков В.А. Взаимосвязь сахарного диабета и неалкогольной жировой болезни печени: клинко-инструментальное парное исследование // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96. – № 8. – С. 764-770. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202810
7. **Гончаров А.А.**, Пилипенко В.И., Исаков В.А. Сопоставление структуры питания больных неалкогольной жировой болезнью печени с наиболее значимыми для здоровья паттернами питания // Вопросы питания. - 2024. - Т. 93. - № 5. - С. 125-141. DOI: 10.33029/0042-8833-2024-93-5-125-141
8. Сасунова А.Н., **Гончаров А.А.**, Пилипенко В.И., Исаков В.А. Оценка потребления минералов пациентами с неалкогольной жировой болезнью печени // Вопросы диетологии. – 2024. – Т. 14. – № 3. – С. 5–14. DOI: 10.20953/2224-5448-2024-3-5-14

Материалы научных конференций и тезисы докладов по теме кандидатской диссертации

1. **Гончаров А.А.**, Зотов В.А., Сасунова А.Н., Морозов С.В. Анализ взаимосвязи между уровнями жирных кислот плазмы и активностью неалкогольного стеатогепатита // Вопросы питания. – 2023. – 92(5, Приложение). – С.136. Материалы XVIII Всероссийского конгресса с международным участием «Нутрициология и диетология для здоровьесбережения населения России». DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-5s-156>
2. **Гончаров А.А.**, Зотов В.А., Морозов С.В., Исаков В.А. Корреляционный анализ взаимосвязи между показателями фактического питания и уровнем жирных кислот мембран эритроцитов в популяции пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Вопросы питания. – 2023. – 92(5, Приложение). – С.137. Материалы XVIII Всероссийского конгресса с международным участием «Нутрициология и диетология для здоровьесбережения населения России». DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-5s-157>
3. Сасунова А.Н., **Гончаров А.А.**, Морозов С.В., Исаков В.А. Особенности структуры рациона у больных различными формами неалкогольной жировой болезни печени // Вопросы питания. – 2023. – 92(5, Приложение). – С.160-161. Материалы XVIII Всероссийского конгресса с международным участием «Нутрициология и диетология для здоровьесбережения населения России». DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-5s-193>
4. **Гончаров А.А.**, Зотов В.А., Сасунова А.Н. Корреляционный анализ взаимосвязи между уровнями жирных кислот мембран эритроцитов, показателем эластичности печени и параметром контролируемого затухания в популяции пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Вопросы питания. Том 92, № 5, 2023. Приложение. С. 137-138. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-5s-158>
5. Сасунова А.Н., **Гончаров А.А.**, Исаков В.А. Сахарный диабет 2 типа и паттерны питания пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Вопросы питания. Том 92, № 5, 2023. Приложение. С. 160. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-5s-19>

Список сокращений

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ИМТ – индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

МРТ – магнитно-резонансная томография

СД2 – сахарный диабет 2 типа

AUROC – area under the receiver operating characteristic – площадь под кривой рабочей характеристики приёмника

CAP – controlled attenuation parameter – контролируемый параметр затухания

DASH - dietary approaches to stop hypertension – диетический подход к лечению гипертонии

Fib4 – fibrosis-4 score – шкала фиброза-4

Fib8 – fibrosis-8 score – шкала фиброза-8

FLI – fatty liver index – индекс стеатоза печени

HSI – hepatic steatosis index – индекс стеатоза печени

NAFLD-LFS – NAFLD liver fat score – шкала стеатоза печени при НАЖБП

NFS – NAFLD fibrosis score – шкала фиброза при НАЖБП

VCTE – vibration-controlled transient elastography - вибрационно-контролируемая эластография печени