

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПИТАНИЯ, БИОТЕХНОЛОГИИ И
БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Исаков В.А.

Москва – 2025 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	9
1.1. Аспекты диагностики неалкогольной жировой болезни печени.....	9
1.2. Терапия неалкогольной жировой болезни печени.....	17
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	21
2.1. Клиническая характеристика участников.....	21
2.2. Критерии отбора участников в исследование.....	21
2.3. Основные методы исследований, использованные в работе	22
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	30
3.1. Фиброз и стеатоз печени у больных с различными формами НАЖБП.....	30
3.2. Диагностическая эффективность различных методов оценки стеатоза и фиброза печени при НАЖБП	40
3.3. Связь факторов питания с показателями стеатоза и фиброза печени у больных НАЖБП.....	44
3.4. Липидомный анализ плазмы крови и мембран эритроцитов у пациентов с НАЖБП.....	57
3.5. Разработка алгоритма обследования пациентов с НАЖБП	67
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	72
ВЫВОДЫ	74
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	75
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	76
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	78
ПРИЛОЖЕНИЯ	93
Приложение А. Формирование групп пищевых продуктов на основании классификации программы Nutrilogic, пищевого паттерна, построенного на DASH и средиземноморского пищевого паттерна [разработано автором].....	93
Приложение Б. Сравнительная характеристика потребления пищевых продуктов в группе контроля и группе НАЖБП [разработано автором].....	97

ВВЕДЕНИЕ

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 [1]. 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 происходит прогрессия до фиброза с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [2].

Общая распространённость НАЖБП во всём мире составляет 25,24% с широкими географическими различиями. Самые высокие показатели распространённости были зарегистрированы в странах Ближнего Востока и Южной Америки (около 30%), ограниченное число исследований из Африки сообщает о более низкой распространённости НАЖБП в 13%. Географическое распространение НАЖБП в Азии колеблется от 12,5 до 38% в материковом Китае, 23-26% в Японии, 27% в Корее, 12-51% на Тайване, 28% в Гонконге, 9-32% в Индии и 5-30% в других районах Южной Азии и Дальнего Востока (Шриланка, Малайя и Индонезия) [1].

Метаанализ, объединяющий исследования распространённости НАЖБП в Южной и Северной Америках, Европе продемонстрировал, что глобальная распространённость НАЖБП в этом регионе составила 29,8%; Южная и Северная Америка имели самую высокую распространённость НАЖБП – 35,7% и 35,3% соответственно. 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% [3].

Мета-регрессия выявила связь между годом публикации исследования и увеличением распространённости НАЖБП во всем мире (с 15% в 2005 году до 25% в 2010 году) [1]. По сравнению с западными странами увеличение распространённости НАЖБП с течением времени более заметно в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, что отражает быстрое распространение западного образа жизни, характерное для этих стран. Распространённость увеличилась с 18,7% до 27,3% в Южной Корее (за период с 2006 по 2013 год), с 12,9% до 43,3% в Шанхае (Китай), с 11,5 до 27,0% в Китае (2003-2016), с 7,9% до 51,0 в Индонезии. Анализ 237 исследований (13 044 518 участников) по эпидемиологии НАЖБП в Азии выявил, что распространённость НАЖБП в этом регионе значительно возросла с течением времени в

период с 1999 по 2005 год –25.28% (22.42–28.37%), в период с 2006 по 2011 год - 28.46%, в период с 2012 по 2017 год - 33.90%. Исследование NHANES показало, что распространённость НАЖБП в США удвоилась: с 19,0% в NHANES 1988-1994 до 32,2% в 1999-2016 до 53,6% в 2005-2016 [4].

Что касается Российской Федерации, согласно исследованию распространённости НАЖБП у пациентов амбулаторно-поликлинического звена DIREG2, доля лиц с выявленным диагнозом НАЖБП в амбулаторных ЛПУ вне зависимости от причины обращения составляет 37,3% с ростом выявляемой по мере увеличения возраста – с 2,90% (12-17 лет) до 42,96% (60-69 лет). При этом выявляемость НАЖБП у амбулаторных пациентов увеличилась с 27% в 2007 году (DIREG1) до 37,3% в 2015 году (DIREG2) [5]. К сожалению, данное исследование имеет несколько серьёзных методических ограничений, что требует осторожности в интерпретации его результатов.

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 [1]. Было обнаружено, что наличие НАЖБП связано с умеренным увеличением риска развития гипертонии (HR 1.66; $p < 0.001$) [6], ухудшением систолической и диастолической функции сердца: снижение фракции выброса (MD: - 0.693; $p = 0.001$), увеличение массы левого желудочка (MD: 34.484; $p < 0.001$) и толщины эпикардиальной жировой ткани (MD: 0.134; $p = 0.001$), ухудшение диастолических показателей (снижение E/A, $p = 0.007$) [7]. Другой метаанализ продемонстрировал связь наличия НАЖБП и повышенного риска развития инфаркта миокарда (OR: 1.66), ишемического инсульта (OR: 1.41), фибрилляции предсердий (OR: 1.27) и сердечной недостаточности (OR: 1.62) [8]. Метаанализ, рассматривающий связь НАЖБП и шестилетнего риска развития онкологии внепечёночной локализации показал, что наличие НАЖБП связано с 1,5-2-х кратным увеличением риска развития онкологии ЖКТ (рак пищевода, желудка, поджелудочной железы или колоректальный рак); 1,2-1,5-кратным увеличением риска развития рака легких, молочной железы, онкологии мочеполовой системы [9].

НАЖБП так же присутствует у 16% людей с нормальной массой тела (исследование Dionysos), самые высокие показатели распространённости НАЖБП среди людей с нормальным ИМТ были 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. Люди с НАЖБП и с нормальным ИМТ имеют более благоприятный метаболический профиль (НОМА-IR, ТГ и т.д.),

нежели люди с избыточной массой тела или ожирением, однако их показатели липидного профиля и гомеостаза глюкозы были хуже, чем у здоровых людей. Так же, люди с нормальным ИМТ и НАЖБП имели аналогичные риски развития цирроза печени, сердечно-сосудистых событий и злокачественных новообразований, как и люди с избыточной массой тела и ожирением. Это указывает на то, что отсутствие избыточной массы тела не гарантирует защиту от стеатоза, воспаления и фиброза печени, а также от внепечёночных заболеваний, ассоциированных с НАЖБП. К тому же, некоторые исследования демонстрируют, что люди с нормальным ИМТ имеют более высокую скорость прогрессирования цирроза печени, чем люди с избыточной массой тела или ожирением. Это обнажает потенциальные ограничения ИМТ как инструмента скрининга НАЖБП в группе людей с нормальным ИМТ, а также поднимает вопрос о скрининге НАЖБП в этой популяции [10].

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

Целью данной диссертационной работы является 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.

Задачи исследования

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 исследования

1. Впервые изучена распространённость стеатоза и фиброза печени с помощью эластографии с оценкой контролируемого параметра затухания ультразвукового сигнала (controlled attenuation parameter – CAP) при различных формах НАЖБП;
2. 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;
3. Впервые изучена взаимосвязь показателя несоответствия пищевым паттернам (средиземноморский пищевой паттерн, пищевой паттерн, основанный на диете DASH) и степени стеатоза и фиброза печени, концентрации жирных кислот в мембранах эритроцитов и плазмы крови у больных с НАЖБП.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Детальный анализ позволил выявить связь особенностей жирнокислотного состава плазмы крови и мембран эритроцитов у пациентов с НАЖБП и выраженности стеатоза и фиброза печени. 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.

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. Были разработаны три алгоритма неинвазивной диагностики стеатоза и фиброза печени, которые позволят усовершенствовать диагностику НАЖБП на трёх различных уровнях оказания медицинской помощи;

Основные 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 F3-F4;

2. Среди исследованных индексов стеатоза печени индекс жирового гепатоза индекс FLI показал лучшую диагностическую точность при диагностике стеатоза печени. Среди исследованных индексов фиброза печени шкала фиброза печени при НАЖБП индекс NFS показал лучшую диагностическую точность при диагностике фиброза печени стадий 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, полиненасыщенных жирных кислот (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: повышенное содержание пальмитиновой и олеиновой кислот в мембранах эритроцитов. Изменения в липидоме мембран эритроцитов положительно коррелируют с несоответствием пищевого паттерна пациентов с НАЖБП и средиземноморского пищевого паттерна, DASH.

Степень достоверности научных результатов и 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 CAP 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. 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.

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).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Аспекты диагностики неалкогольной жировой болезни печени

При постановке диагноза НАЖБП требуется исключение широкого спектра вторичных причин развития стеатоза печени: ежедневное употребление алкоголя ≥ 30 г для мужчин и ≥ 20 г для женщин, хронического гепатита С; причины, связанные с питанием и заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): острая потеря массы тела (голодание, применение бариатрической хирургии), парентеральное питание, целиакия, синдром избыточного бактериального роста, синдром короткой кишки, панкреатэктомия; эндокринные нарушения: гипотиреоз, синдром поликистозных яичников; контакт с экологическими токсинами: свинец, мышьяк, ртуть, пестициды, хлоралкены; употребление гепатотоксичных препаратов: препараты антиретровирусной терапии, амиодарон, метотрексат, тамоксифен, кортикостероиды, тетрациклины, химиотерапевтические препараты; наличие у человека генетических аномалий: дефицит $\alpha 1$ -антитрипсина, болезни Вильсона-Коновалова, дефицит кислой липазы и т.д. [11]. Считается, что хроническое алкогольное поражение печени является распространённой причиной стеатоза и фиброза, что требует методов, дифференциальной диагностики от НАЖБП. К сожалению, это является нетривиальной задачей, поскольку самыми распространёнными методами дифференциальной диагностики являются опросники, такие как AUDIT и CAGE. И хотя данные опросники показали неплохие результаты в нескольких группах пациентов и в некоторых странах [12], тем не менее, эти подходы по преимуществу скрининговые и направлены на выявление опасного в отношении здоровья печени уровня употребления алкоголя. В данной работе помимо опросника AUDIT будет использовано определение углеводов-дефицитного трансферрина (CDT) как маркера хронического употребления алкоголя [13]. Это позволит решить несколько задач: провести дифференциальную диагностику между хроническим алкогольным поражением печени и НАЖБП, оценить достоверность результатов AUDIT и оценки потребления алкоголя по оценке фактического питания, ориентировочно оценить распространённость хронического алкогольного поражения печени среди людей со стеатозом печени по эластографии с оценкой CAP.

Признаки накопления жира в печени регистрируются методами медицинской визуализации: ультразвуковое исследование (УЗИ), магнитно-резонансная томография (МРТ), что вместе с отсутствием цитолитического синдрома позволяет диагностировать стеатоз печени. Наличие цитолиза, который в большинстве случаев не превышает 2-4 норм АЛТ и АСТ, как правило, свидетельствует о наличии НАСГ. При оценке соотношения уровня АЛТ и АСТ

чаще отмечается преобладание АЛТ, в отличие от алкогольного стеатогепатита, где в большинстве случаев, напротив, уровень АСТ превышает АЛТ.

Гистологически НАЖБП можно разделить на: а) стеатоз печени, б) стеатоз с лобулярным или портальным воспалением без баллонной дистрофии гепатоцитов, с) стеатоз с баллонной дистрофией, но без воспаления. Установление диагноза НАСГ при использовании биопсии печени требует наличия стеатоза, баллонной дистрофии гепатоцитов и лобулярного воспаления. Возможны другие гистологические изменения: портальное воспаление, полиморфноядерные инфильтраты, тельца Мэллори-Денка и апоптотические тельца, микровезикулярный стеатоз и метамитохондрии, однако их наличие не требуется для постановки диагноза НАЖБП/ НАСГ [14].

Гистологический метод, по существу, является «золотым стандартом» диагностики НАЖБП, однако у него есть несколько ограничений: инвазивность и наличие летальным осложнений, потенциальные ошибки при заборе биоптата, размер обычного образца составляет небольшую часть ткани печени (около 1/50000 всей ткани), накладывая ограничения на воспроизводимость результатов у разных специалистов-морфологов [15]. С одной стороны, исследования обнаружили, что гистологические изменения, такие как баллонная дистрофия, фиброз, стеатоз неравномерно распространены по паренхиме печени, а конкордантность между оценкой гистологических изменений разными морфологами была достигнута только для степени стеатоза печени [16]. С другой стороны, математическое моделирование показало, что для точной классификации и определения, например, стадии хронического гепатита С требуется оценка биоптата печени размером не менее 25 мм, что в реальной практике встречается редко [17]. Интересным направлением гистологической оценки показателей НАЖБП является применение искусственного интеллекта. И хотя данный подход не исключает большинство отрицательных сторон биопсии печени с гистологической оценкой, связанных с отбором материала, предполагается, что он позволит нивелировать субъективность в оценке биопсийного материала, связанную с человеческим фактором. На данный момент чувствительность, специфичность для оценки воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов равны 70%, 49% и 91% и 54% соответственно. AUROC для выявления перипортального фиброза составил 0,79, 0,83 для перипортального фиброза, 0,86 для портального фиброза и >90% для выявления цирроза. AUROC для определения стеатоза составила 0,97 [17].

Методы медицинской визуализации широко используются для скрининга стеатоза и фиброза печени. Традиционные методы визуализации, такие как УЗИ, компьютерная томография (КТ) и МРТ часто используются в диагностике НАЖБП. Однако эти методы не способны отличить воспаление и фиброз от простого стеатоза (помимо магнитно-резонансной

эластографии (МРЭ) [18]), поэтому не могут быть использованы при диагностике НАСГ. Дешёвый неинвазивный метод исследования НАЖБП, сочетающий в себе возможности по оценке стеатоза и фиброза печени, был бы наиболее полезен в клинической практике.

Метаанализ, рассматривающий диагностическую ценность УЗИ оценил чувствительность и специфичность, по сравнению с биопсией печени в отношении диагностики стеатоза печени $\geq 20\text{-}30\%$ в 84,8% и 93,6% соответственно. AUROC составила 0,93. Однако при ИМТ $> 40 \text{ кг/м}^2$ чувствительность и специфичность снижаются и составляют 49,1% и 74,0% соответственно [10, 19].

Транзиентная эластография – неинвазивный метод измерения плотности печени. Для данного метода AUROC при диагностике фиброза стадии F2, F3 и цирроза печени составляет 0.85, 0.92 и 0.94 соответственно. Положительными сторонами данного метода являются неинвазивность, быстрота выполнения (в течение 5-7 минут), отсутствие потребности в седации, безболезненность. Метод надёжно дифференцирует стадии фиброза печени в амбулаторных условиях. Однако наличие ожирения способно снизить достоверность результатов исследования за счёт увеличения толщины слоя подкожной жировой клетчатки. Чтобы нивелировать этот эффект, используется XL-зонд с более низкой частотой (2,5 МГц вместо 3,5 МГц для М-зонда). XL-зонд измеряет САР и плотность печени на большей глубине (35-75 против 25-65 мм) нежели М-зонд [20, 21]. Вибрационно-контролируемая транзиентная эластография (vibration-controlled transient elastography - VCTE) – модификация транзиентной эластографии, где используется технология, позволяющая контролировать чувствительность ультразвукового датчика благодаря отслеживанию распространения сдвиговой волны внутри печени, что позволяет обеспечить надлежащее измерение эластичности печени.

Эластография, основанная на акустической лучевой импульсной визуализации (acoustic radiation force impulse elastography - ARFI) – технология, объединяющая эластографию и УЗ-метод в В-режиме, но, в отличие от транзиторной эластографии, основана на нацеливании в определённую область 5 на 10 мм с визуализацией в В-режиме и отслеживании скорости генерируемых датчиком поперечных волн. Метаанализ оценивающий диагностическую ценность ARFI при диагностике фиброза печени показал, что чувствительность и специфичность ARFI в отношении фиброза печени F2 составили 0,79 и 0,81 соответственно, с AUROC 0,87, степени фиброза F3 – 0,92 и 0,85, с AUROC 0,94, в отношении фиброза степени F4 – 0,89 и 0,89, с AUROC 0,94. Наличие ожирения за счёт подкожной жировой клетчатки вызывает технические сложности при проведении ARFI [22].

Контролируемый параметр затухания (CAP) – неинвазивный метод диагностики стеатоза печени, основанный на измерении УЗ-затухания на центральной частоте при VSTE. Метаанализ показал, что чувствительность и специфичность для CAP равны 87% и 91% соответственно, чувствительность и специфичность для обнаружения, умеренного стеатоза равны 85% и 74%, для тяжёлого – 76% и 58%. Значения AUROC для CAP при диагностике лёгкого, умеренного и тяжёлого стеатоза составили 0,96, 0,82 и 0,70 соответственно [23].

Метаанализ, рассматривающий диагностическую ценность МРЭ в отношении фиброза печени. AUROC при диагностике фиброза печени степени F2, F3, цирроза печени составил 0.91, 0.92, 0.90 соответственно [24]. Проведение МРЭ требует дополнительного программного обеспечения. Тем не менее, по сравнению с транзитной эластографией, которая измеряет плотность печени в объёме «цилиндра» с диаметром 1 см и глубиной 4 см, МРЭ способна охватить всю печень. Однако дороговизна и трудоёмкость проведения, а также наличие в ЛПУ МРТ и программного обеспечения к нему накладывает некоторые сложности на использование этого метода в качестве скрининга НАСГ.

Таким образом, транзитная эластография с CAP является наиболее удобным методом для диагностики как стеатоза, так и фиброза печени у больных НАЖБП, тем не менее данные по эффективности использования данного метода в российской популяции отсутствуют, так же не определено место данного метода в алгоритмах диагностики заболевания и на этапах оказания медицинской помощи, что делает его изучение чрезвычайно актуальным.

В то же время, необходимость скрининга НАЖБП в общей популяции ставится под сомнение, что основывается на высоких прямым и косвенных затратах на тестирование, низкой прогностической ценности неинвазивных методов диагностики, рисках биопсии печени и отсутствии эффективных методов лечения [10]. Тем не менее в группе людей с повышенным риском развития стеатоза печени, например, у пациентов с СД 2 типа скрининг обоснован. Требуется дешёвый и быстрый скрининговый метод, позволяющий оценивать наличие и степень стеатоза и фиброза печени одновременно, поскольку НАСГ и фиброз печени являются факторами увеличения смертности от всех причин в общей популяции, прежде всего от сердечно-сосудистых заболеваний [1], что связано с нарушением обмена липидов.

Существует несколько биохимических маркеров, используемых для верификации НАСГ и фиброза. Одним из первых биомаркеров являлась гиалуриновая кислота (ГК), исследования которой показали корреляцию с фиброзом печени при НАСГ. Чувствительность и специфичность данного метода в отношении дифференциации фиброза степени F0-F2 от фиброза степени F3-F4 равны 0,90 и 0,84 соответственно. Однако была продемонстрирована

достаточно большая вариативность ГК среди пациентов как здоровых, так и с хроническими заболеваниями печени [25].

Цитокератин 18 (СК18) – основной компонент промежуточных филаментов эпителиальных клеток. Так как апоптоз гепатоцитов коррелирует со степенью повреждения печени и стадией фиброза, интактный СК18 (антиген М60), связанный с распадом кератинового цитоскелета, отражает общее количество погибших клеток, в то время как его фрагмент – антиген М30, высвобождающийся во время протеолиза СК18, отражает степень апоптоза [26]. Метаанализ рассматривающий диагностическую эффективность нескольких маркеров НАСГ продемонстрировал, что сводные значения для чувствительности и специфичности равны для СК18 (М30) 75% и 77%, для СК18 (М65), 71% и 77% соответственно [27]. В другом метаанализе AUROC составляли: 0,75 для М30 и 0,82 для М65 при диагностике НАСГ, 0,73 для М30 при диагностике НАСГ с фиброзом, 0,68 для М30 при диагностике фиброза F2-F4 и 0,75 для М30 при диагностике фиброза F3-F4 [28].

Другой биомаркер – фактор роста фибробластов 21 (FGF21), секретируемый в основном в печени фактор с множественными метаболическими функциями. Различные исследования продемонстрировали корреляцию между степенью стеатоза печени и уровнем FGF21 сыворотки крови. В отношении НАСГ, сводные значения чувствительности и специфичности для FGF-21 равны 62% и 78% соответственно [27].

Комбинированная панель биомаркеров (СВР) – комплексный инструмент диагностики НАСГ, включающий определение СК18-М30, FGF21, антагониста рецептора IL1 (IL1Ra), фактора пигментного эпителия (PEDF) и остеопрогерина (OPG). Метаанализ продемонстрировал сводные значения чувствительности и специфичности для СВР равные 0.92 и 0.85 соответственно. Помимо этого, AUROC при использовании СВР составляла 0,94 по сравнению с исследованием СК18 [27].

Индекс фиброз-4 (fibrosis-4 score – Fib4), изначально разрабатываемый как неинвазивный метод определения состояния печени при вирусном гепатите С, включает возраст, количество тромбоцитов, уровни АЛТ и АСТ. Чувствительность и специфичность в отношении дифференциации фиброза степени F0-F2 от фиброза степени F3-F4 равны 78% и 72% соответственно [28]. Другой метаанализ продемонстрировал сводные значения чувствительности и специфичности для Fib4, при диагностике прогрессирующего фиброза, равны 80 и 79% соответственно, AUROC составляет 0,76. Данный индекс достаточно прост в использовании, не требует стандартизации. При значении <1,45 фиброз печени может быть исключён с точностью в 90-98%. Тем не менее, молодой возраст и нормальный уровень

тромбоцитов могут повлечь ошибочный результат Fib4. Было показано, что оценка фиброза печени с помощью Fib4 даёт до 4,7% ложноотрицательных результатов [29].

Индекс жирового гепатоза (fatty liver index – FLI) – индекс, основанный на оценке четырёх показателей: ИМТ, окружность талии, триглицериды и γ ГТП. FLI даёт количественную оценку стеатоза от 0 до 100. FLI<30 исключает стеатоз, в то время как FLI \geq 60 характерен для него. AUROC для FLI при диагностике НАЖБП составляет 0.83, больше, чем у каждого отдельного компонента, входящего в этот индекс: 0.79, 0.78, 0.73 и 0.71 для окружности талии, ИМТ, триглицеридов и γ ГТП соответственно. Хотя этот показатель и показывает приемлемую корреляцию со степенью стеатоза печени, однако он недооценивает её при стеатозе <20-30% и не способен оценить наличие НАСГ и фиброза печени [30].

Индекс НАСГ (index of NASH – ION) – неинвазивный метод для прогнозирования НАЖБП, включает: отношение талии к бедрам, триглицериды, уровень АЛТ и индекс НОМА-IR. AUROC для ION при диагностике НАСГ составляет 0.69. Пороговое значение \geq 50 демонстрирует низкую чувствительность и хорошую специфичность, 28% и 92% соответственно, при пороговом значении >26 чувствительность и специфичность равны 73% и 60% соответственно [31].

Индекс BARD – инструмент, дифференцирующий низкий и высокий риск наличия прогрессирующего фиброза. Включает ИМТ, соотношение АСТ / АЛТ и наличие диабета. AUROC для BARD при диагностике НАЖБП составляет 0.762 с чувствительностью и специфичностью равными 74% и 66% соответственно [31]. Хотя показатель AUROC для BARD достаточно низок (в другом исследовании составляет 0.8), дополнение к шкале INR увеличивает AUROC до 0,88. Основным недостатком BARD является большое количество ложноположительных результатов [32].

Соотношение АСТ/АЛТ является крайне простым неинвазивным тестом. AUROC для соотношения АСТ/ АЛТ в отношении дифференциации фиброза стадий F0-F2 от фиброза стадий F3-F4 составляет 0.67 [25]. Однако, при использовании данного подхода к оценке наличия фиброза печени опасное в отношении здоровья печени употребление алкоголя должно быть исключено, поскольку данное состояние увеличивает вероятность ложноположительного результата теста.

Соотношение АСТ / тромбоциты (aspartate aminotransferase to platelet ratio – APRI), впервые использованное у больных хроническим гепатитом С на стадии фиброза имеет AUROC 0.66 в отношении дифференциации фиброза степени F0-F2 от фиброза степени F3-F4 [22]. Было

показано, что чувствительность и специфичность оценки $APRI >1$ для выраженного фиброза составило 30 и 92,8% соответственно [33].

Шкала фиброза НАЖБП (NAFLD fibrosis score – NFS) – инструмент, используемый для дифференциации отсутствия фиброза (F0-F2) и прогрессирующий фиброз (F3-F4) и включает возраст, ИМТ, наличие/ отсутствие нарушения толерантности к глюкозе, АЛТ, АСТ, количество тромбоцитов и концентрацию альбумина крови. AUROC для NFS в отношении дифференциации фиброза степени F0-F2 от фиброза степени F3-F4 составляет 0.70. Для NFS были выбраны две пороговые точки для определения наличия ($> 0,676$) или отсутствия ($< 1,455$) значительного фиброза. Недостатком данного подхода являлось то, что в исследованиях от 20 до 58% людей находились между этими двумя точками [25].

Улучшенная оценка фиброза печени (enhanced liver fibrosis - ELF) представляет собой набор маркеров ECM, состоящий из тканевого ингибитора металлопротеиназ 1 (TIMP1), аминоконцевого пропептида проколлагена III типа (PIIINP) и ГК. AUROC для ELF в отношении дифференциации фиброза степени F0-F2 от фиброза степени F3-F4 составляет 0.97 [25].

Так же разработаны неинвазивные диагностические индексы, основанные на данных эластометрии. FAST™, направленный на оценку риска прогрессирования до цирроза печени использует показатели жёсткости печени по эластометрии (FibroScan®), CAP, АСТ (AUROC 0.80 в европейских когортах) [34]. Индекс AGILE3+™ включает в себя оценку отношения АСТ к АЛТ, тромбоцитов, статуса диабета, пола, возраста, плотности печени для диагностики прогрессирующего фиброза и прогнозирования развития событий, связанных с печенью у людей с НАЖБП (AUROC 0.88) [35]. Его модификация – AGILE4™ включает в себя оценку аналогичные AGILE3+™ параметры (кроме возраста), направлен на выявление прогрессирующего фиброза печени и демонстрирует AUROC 0.89 [36].

Таким образом, индексы фиброза и стеатоза печени могут обладать большой ценностью в диагностике НАЖБП и при скрининге, а также на определенных этапах оказания медицинской помощи, учитывая их простоту и невысокую стоимость, в связи с чем исследования их чувствительности и специфичности в российской популяции больных НАЖБП выглядят чрезвычайно актуальными.

Липидомика – крупномасштабное исследование липидов, путей их метаболизма. В нескольких исследованиях сообщалось о диагностических моделях, основанных на липидомике отдельно или в сочетании с другими биохимическими и клиническими параметрами для диагностики и определения стадии НАЖБП. В крупном исследовании с участием 467 пациентов с НАЖБП, подтвержденной биопсией, были разработаны два диагностических

алгоритма. Первый алгоритм, основанный на 11 видах триглицеридов был направлен на дифференциацию НАЖБП от состояния без стеатоза печени. Он продемонстрировал чувствительность и специфичность в 94,0 и 57,0% соответственно. Второй алгоритм состоял из 20 видов триглицеридов, и дифференцировал с 70% чувствительностью и 81% специфичностью наличие НАСГ от простого стеатоза. На основе вышеуказанных результатов и методологии был создан тест OWLiver®, который включает 25 триглицеридов и направлен на дифференциацию простого стеатоза от НАСГ. Однако, будучи разработанным на основании данных популяции людей с сахарным диабетом 2 типа, этот тест плохо показал себя на когорте людей без данного состояния (AUROC 0,69). В другом исследовании данные метаболомики и липидомики были объединены с биохимическими и генотипическими для создания алгоритма дифференциации НАСГ от не-НАСГ (простой стеатоз и отсутствие стеатоза). Модель была основана на АСТ, инсулине, генотипе PNPLA3, глутамате, двух аминокислотах (глицине и изолейцине) и двух липидах (лисофосфолипиде 16:0 и фосфатидилэтаноламине 40:6) и была способна дифференцировать НАСГ от простого стеатоза с чувствительностью и специфичностью в 85% и 72% соответственно [37]. В данной работе мировой тренд на уточнение тонких особенностей патогенеза нарушений липидного обмена при НАЖБП будет продолжен.

В дополнение к этому, эти нарушения будут рассматриваться в контексте фактического питания пациентов, что позволит рассмотреть липидные нарушения при НАЖБП в контексте как пищевых продуктов, классически считаемых богатыми жирами, так и продуктов, не считающихся таковыми, тем не менее способных влиять на появление и прогрессирования стеатоза и фиброза печени. С другой стороны, охват гетерогенной группы НАЖБП позволит уточнить особенности липидного обмена пациентов с различными клиническими формами НАЖБП, ключевыми из которых являются НАЖБП с фиброзом печени, НАСГ различной степени активности воспалительного процесса по АЛТ, НАЖБП у пациентов с нормальным ИМТ.

Таким образом, требуется разработка диагностических подходов, направленных на одновременную оценку стеатоза и фиброза печени при НАЖБП, как у людей с высоким ИМТ, так и у людей с нормальным ИМТ, поскольку у последних имеется повышенный риск развития фиброза печени и менее положительные перспективы при диагностике и, соответственно, коррекции метаболических заболеваний и ассоциированных с ними заболеваний. Однако широкий спектр задействованных в патогенезе НАЖБП молекулярных путей говорит о большой патогенетической гетерогенности НАЖБП в популяции, что накладывает определённые ограничения на унификацию подходов к диагностике.

1.2. Терапия неалкогольной жировой болезни печени

На сегодняшний момент в отношении НАЖБП не существует специфических медикаментозных методов лечения, его основу составляет диета, компенсация сопутствующих заболеваний и дозированные физические нагрузки.

Метаанализ 43 исследований продемонстрировал, что каждый 1 килограмм потерянной массы тела снижал АЛТ на 0.83 Ед/л, АСТ на 0.56 Ед/л, активности стеатоза по гистологии на 0.77%. Данное исследование вывело несколько постулатов: 1. Потеря массы тела имеет зависимость «доза-реакция» с улучшением показателей НАЖБП; 2. Клинически значимое улучшение НАЖБП наблюдается даже при умеренной потере массы тела; 3. Доказательства изменений показателей фиброза при потере массы тела ограничены [38, 39]. В другой работе было продемонстрировано, что потеря массы тела на 3 - 4,9% приводила к ремиссии НАЖБП у 41% пациентов, тогда как у пациентов с потерей массы тела более 10% - у 97% пациентов [40].

Метаанализ продемонстрировал влияние средиземноморской диеты (СЗД) на НАЖБП. Диета, основанная на СЗД снижала FLI (SMD: -1.06; $p = 0.02$), НОМА-IR (SMD: -0.34; $p = 0,03$) [41]. Низкоуглеводная диета при НАЖБП в одном исследовании статистически незначимо снижала АЛТ, АСТ, γ ГТП [42]. В другом исследовании не было обнаружено различия между эффектом низкоуглеводной и низкожировой диеты на степень стеатоза по МРТ и уровень трансаминаз у людей с НАЖБП [43]. Кетогенная диета (6 дней) при НАЖБП снижала внутривенные триглицериды (ИТГ) на 31% при снижении массы тела на 3% и ИР на 58%, несмотря на рост уровня неэтерифицированных жирных кислот в гепатоцитах (+35%) и сывороточного лептина (-45%) [44]. В другой работе, 6 месяцев кетогенной диеты привели к статистически значимому уменьшению выраженности по гистологическому исследованию степени стеатоза ($p=0,02$), воспаления ($p=0,02$) и стадии фиброза ($p=0,07$) [45]. Гипокалорийная диета с высоким содержанием ненасыщенных жиров при НАЖБП привела к значительному снижению АЛТ (SDM: -1.09), АСТ (SDM: -0.75), однако влияние на стеатоз печени не удалось оценить из-за различных методов оценки [46]. Исследование продемонстрировало, что приверженность DASH отрицательно коррелирует с риском развития НАЖБП ($p=0,009$), при этом более высокий балл соответствия DASH-DS связан с более низкими показателями CRP, ТГ, НОМА-IR, ИМТ [47].

Исследование показало, что люди с НАЖБП потребляют больше калорий, чем люди из контрольной группы (2739 против 2173 ккал) [48]. Учитывая это, подход, направленный на контроль калорийности рациона имеет место при лечении НАЖБП. При использовании гипокалорийного рациона (стандартный низкокалорийный рацион питания (согласно приказу Минздрава России от 2003 г. № 330): 1600–1700 ккал/сут: белок – 94–96 г/сут; жиры – 70–75

г/сут; углеводы – 150–160 г/сут) в течение 1 месяца диетотерапии снизило массу тела на 9%, в то время как использование изокалорийного рациона (модифицированный вариант стандартного изокалорийного рациона: 2500–2700 ккал/сут: белок – 95–97 г/сут; жиры – 83–88 г/сут; углеводы – 358–380 г/сут) – 6%. Проблему составляет то, что при использовании гипокалорийного рациона происходит уменьшение тощей массы, что превосходило данный показатель в группе изокалорийной в 4 раза. Уменьшение тощей массы ассоциировано с ростом инсулинорезистентности [49]. Так же, в группе изокалорийного рациона уменьшались показатели АЛТ и АСТ, в то время как в группе гипокалорийного – незначительный рост уровня АЛТ. В то же время приверженность изокалорийной диете была выше, нежели гипокалорийной (85 и 54% соответственно) [50].

Что касается групп продуктов, то недавний метаанализ обнаружил связь между вероятностью развития НАЖБП и потреблением красного мяса (OR = 1.121), безалкогольных напитков (OR = 1.294), молочных продуктов (OR = 1.192) (результаты исследований «случай-контроль»). Обратную связь с потреблением орехов (OR = 0.837), рыбы (OR = 0.845), бобовых (OR = 0.730) среди результатов исследований «случай-контроль». Связи не наблюдалось с потреблением цельнозерновых продуктов (OR = 0.99), продуктов из рафинированного зерна (OR = 0.973), фруктов (OR = 0.99), овощей (OR = 1.0), яиц (OR = 0.969) среди проспективных исследований и исследований «случай-контроль». Анализ чувствительности выявил обратную связь между риском развития НАЖБП и потреблением овощей (OR = 0.574) [51].

Метаанализ, рассматривающий влияние физической активности на развитие НАЖБП продемонстрировал, что уровень физической активности обратно коррелирует с риском развития НАЖБП дозозависимым способом [52]. Интересно заметить, что в недавнем метаанализе физическая активность снизила уровни провоспалительных цитокинов TNF α , CRP, IL8, и увеличила противовоспалительный IL10 у пациентов с метаболическим синдромом [53], что, возможно, способно влиять на активность НАСГ у данных людей. С другой стороны, аэробные упражнения снижают уровни TNF α , IL6, CRP у здоровых людей среднего и пожилого возраста [54], что может быть протективно в отношении развития хронического воспаления, ассоциированного с НАЖБП [55].

Потребление кофе отрицательно связано с риском НАЖБП (RR 0.77), а также риском фиброза у пациентов с НАЖБП отрицательно связано с уровнем потребления кофе (RR 0.68) [56]. Помимо этого, проспективный анализ не выявил связи между новым развитием НАЖБП и потреблением кофе, однако наблюдался защитный эффект кофе на прогрессирование фиброза. Предполагается, полифенолы кофе имеют антифибротический эффект, в отличие от кофеина [57]. Помимо этого, было показано, что добавление к рациону с высоким содержанием жиров

кофе на модели линии мышей C57BL/6J уменьшает стеатоз печени, увеличивает экспрессию PPAR α , ABCA1, ABCG1 в печени, увеличивает экспрессию ZO1 и PYY в ДПК, экскрецию жиров с фекалиями [58].

Метаанализ показал, что употребление ω 3-ПНЖК имела эффект при НАЖБП в снижении АСТ (SMD = -0.50), АЛТ (SMD = -0.54), γ ГТП (SMD = -0.48), ТГ (SMD = -0.47), НОМА-IR (WMD = -0.40), глюкоза сыворотки (SMD = -0.25). Статистически значимого эффекта в отношении изменения ЛПНП (SMD = -0.10), ЛПВП (SMD = 0.24), ИМТ (WMD = -0.30) не было [59]. В другом метаанализе не было показано статистически значимого эффекта от ω 3-ПНЖК на показатели поражения печени при НАЖБП: суммарное изменения количества жира в печени по МРТ: -5.19% (p=0.02), гистологический показатель фиброза при НАСГ: -0.23 (p=0.162), баллонной дистрофии: -0.18 (p=0.443), стеатоза: -0.09 (p=0.7), воспаления: -0.03 (p=0.9). Авторы метаанализа приходят к выводу, что при НАСГ употребление ω 3-ПНЖК не приводят к изменению гистологических показателей [60].

Метаанализ, рассматривающий пищевые волокна (семена и порошок подорожника, семена *Ocimum basilicum*, порошок инулина и олигофруктозы) продемонстрировал, что включение пищевых волокон в рацион людей с НАЖБП снижает ИМТ (SMD = -0.494; p=0.009), АЛТ (SMD = -0.667; p=0.001), АСТ (SMD = -0.466; p=0.015), НОМА-IR (SMD = -0.619; p=0.003) [61]. Другое исследование показало отрицательную корреляцию (OR между низким и высоким квартилем потребления) между потреблением пищевых волокон из злаков, фруктов и овощей: 0.12, 0.25, 0.41, и 0.42, соответственно и показателем FLI \geq 30 [62].

Метаанализ продемонстрировал, что употребление куркумина улучшило стеатоз печени, выявленный при помощи УЗИ, при НАЖБП (RR 3.96; p=0.004), АСТ (MD - 4.00; p<0.001), АЛТ (MD - 7.02; p<0.001), общий холестерин (MD - 11.86; p=0.002), ИМТ (MD: - 0.41; p=0.02) [63]. Приём куркумина был связан со снижением активности NF κ B в печени, АЛТ, АСТ, TNF α в крови у людей с НАЖБП [64], с увеличением активности гепатопротективного PPAR γ – одного из регуляторов липогенеза в печени у мышей C57BL/6 [65], инкубация макрофагов мышей C57BL/6 с куркумином – со снижением поляризации провоспалительных M1-макрофагов и экспрессией TNF α , IL1 β [66]. Анализ геномной онтологии выделил 14 генов мишеней куркумина, в контексте НАЖБП, ассоциированных прежде всего с клеточным стрессом (CYP1A2, TGFB1, IL1A) и липидным метаболизмом (PPARA, LDLR, LEP) [67].

Метаанализ показал, что употребление пробиотиков при НАЖБП улучшало ИМТ (WMD: -1.46), АЛТ (WMD: -13.40), АСТ (WMD: -13.54), γ ГТП (WMD: -9.88), НОМА-IR (WMD: -0.42), но не липидный профиль, TNF α , уровень глюкозы крови натощак [68]. В другом метаанализе

степень нормализации стеатоза составила 37% и 13% в группе пробиотиков/ синбиотиков и плацебо соответственно. Единственное исследование плотности печени в данном метаанализе не показало изменений показателя при употреблении пробиотиков [69]. Было показано, что VSL#3 (комбинация нескольких пробиотиков) оказывает защитное действие в отношении НАЖБП у детей через ингибирование NF κ B и JNK; *Lactobacillus plantarum* NA136 на модели мышей с НАЖБП, индуцированной рационом с высоким содержанием жиров, снижает уровень печёночных ферментов и массу висцеральной жировой ткани, в печени увеличивает активность AMPK, ACC, Nfr2 и ингибирует SREBP1 и FAS; *Lactobacillus paracasei* снижает экспрессию TLR4, CCL2, TNF α , облегчая стеатоз печени, смещает равновесие M1/ M2-макрофагов в сторону противовоспалительных M2-макрофагов в печени [70].

Метаанализ продемонстрировал, что бариатрическая операция значительно снизила показатели активности НАЖБП: у 56% пациентов улучшился показатель стеатоза, 49% - баллонной дегенерации, 45% - воспаления и у 25% - фиброза [71]. Другой метаанализ, проведенный Mummadi et al., показал улучшение степени стеатоза у 90%, стеатогепатита у 80% и фиброза у 60% людей с НАЖБП [72]. Считается, что бариатрическая хирургия влияет на разрешение НАЖБП несколькими путями. Бариатрическая хирургия приводит к полному разрешению СД 2 типа у 72% и потере массы тела у 60% пациентов с СД 2 типа. Несколько исследований показало, что желудочное шунтирование по Ру и рукавная гастрэктомия превосходят традиционную фармакологическую терапию в достижении контроля гликемии у пациентов с СД2 за счёт трёх механизмов: раннее улучшение чувствительности печени к инсулину за счёт ограничения потребления калорий после операции, позднее улучшение ИР за счёт снижения массы тела, улучшение секреции GLP1 и PYY [73].

Многогранность темы пищевого поведения при заболеваниях требует особого подхода к его исследованию при таких алиментарно зависимых состояниях, как НАЖБП. В мировой практике оценка лишь потребления макронутриентов и микронутриентов становится недостаточной, разрабатываются новые подходы к оценке фактического питания, которые отнюдь не отбрасывают классические методы, но дополняют их взглядом на другие аспекты пищевого поведения. В данной работе будет использована методология сбора фактического питания, основанная на оценке потребления 100 сгруппированных пищевых продуктов, что позволит выстроить многоступенчатый подход к оценке питания пациентов с НАЖБП.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Клиническая характеристика участников

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, 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. Данные пациентов были использованы в отдельных обсервационных исследованиях (три дескриптивных, пять аналитических), посвящённых изучению распространённости неалкогольной жировой болезни печени, особенностей питания больных различными формами заболевания, влиянию алиментарных факторов на стеатоз и фиброз печени и формирование различных вариантов клинического течения болезни, а так же возможностей современных высокотехнологичных методов исследования в инструментальной диагностике её проявлений.

2.2. Критерии отбора участников в исследование

В большинстве случаев использовались стандартные критерии отбора участников исследования, направленные на соблюдения прав пациентов, исключение факторов, способных повлиять на состояние печени, а также обеспечение включения в исследования тех пациентов, которые в полной мере соответствуют современным критериям диагностики НАЖБП.

Из исследования исключались данные тех пациентов, которые страдали другими хроническими заболеваниями печени: аутоиммунный гепатит, вирусный гепатит В, вирусный гепатит С, первичный билиарный холангит, болезни накопления с поражением печени (гликогеноз, болезнь Вильсона и т.д.), пациентов, принимавших гепатотоксичные препараты, имевших в анамнезе тяжёлые хирургические операции на органах брюшной полости, пациентов с высоким потреблением алкоголя (вопросник AUDIT >7 баллов для женщин и >8 баллов для мужчин), а также в случае отзыва информированного согласия.

Основными критериями включения в исследование явились:

1. наличие подписанной формы информационного листка пациента и добровольного информированного согласия на участие в исследовании;
2. возраст участников от 18 до 80 лет;

3. отсутствие на момент включения приема лекарственных препаратов, влияющих на печень (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероидные средства и др.);
4. возможность выполнить процедуры, предусмотренные протоколом исследования.

Критериями невключения были:

1. Нежелание пациента участвовать в исследовании, выраженное в любой форме в любой момент проведения клинического исследования
2. беременность и кормление грудью;
3. эффективная бариатрическая операция в течение 5 лет до включения в исследование;
4. неконтролируемая артериальная гипертензия в период обследования, несмотря на оптимальную антигипертензивную терапию
5. наличие сахарного диабета 1 типа;
6. невозможность полноценного проведения хотя бы одного из исследований, предусмотренных протоколом (например, в случае VSTE – менее 10 успешных измерений);
7. очевидная неадекватность полученных данных о питании: например, когда энергетическая ценность рациона составляла менее 700 ккал и более 4000 ккал у лиц с нормальными значениями индекса массы тела;
8. прием препаратов, которые могут вызывать стеатоз/стеатогепатит, включая, но не ограничиваясь: кортикостероиды (только парентеральное и пероральное хроническое введение), амиодарон, тамоксифен и метотрексат - за 30 дней до скрининга и до окончания участия в исследовании;
9. наличие любых клинически значимых иммунологических, эндокринных (за исключением состояний, упомянутых в критериях включения), гематологических, желудочно-кишечных, неврологических, опухолевых или психиатрических заболеваний;

Выявление в процессе исследования факторов, указанных в критериях невключения рассматривалось как соответствие критериям исключения из исследования. Для участников исследований была предусмотрена возможность отозвать информированное согласие на участие в любое время. В таком случае полученные данные исключались из анализа.

2.3. Основные методы исследований, использованные в работе

В работе использовались клинические, антропометрические, лабораторные и инструментальные методы в соответствии с задачами каждого из разделов диссертационного исследования.

Диагностика стеатоза и фиброза печени

Для оценки наличия и стадии фиброза печени будет использоваться вибрационно-контролируемая эластография печени (VCTE) с оценкой эластичности печени (liver stiffness measurement - LSM) и оценкой CAP. VCTE выполнялась пациентам натощак по стандартному протоколу, а также в соответствии с рекомендациями производителя на трёх аппаратах: FibroScan 530 (Fibroscan®, EchoSens, Франция). В зависимости от конституции пациента, использовались датчики M или XL. Измерение проводится в области, находящейся на пересечении прямой линии, направленной от мечевидного отростка вниз и правой средней подмышечной линии в 7-8 межрёберном промежутке. LSM оценивалась по 10 удачным измерениям. Вариабельность LSM оценивалась по соотношению интерквартильного размаха (IQR LSM) и медианы LSM (соотношение IQR/Median). Полученные результаты измерений не включались в анализ, если присутствовал, по крайней мере один из следующих признаков: <10 удачных измерений, <60% удачных измерений или $IQR/Median \geq 0,30$. 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 [74]. Наличие и степень стеатоза печени оценивалась при помощи CAP (Fibroscan®, EchoSens, Франция). Степени стеатоза печени по CAP были определены: S1: 248 – 267; S2: 268 – 279; S3: ≥ 280 дБ/м [75]. Простой стеатоз был диагностирован на основании отсутствия заболеваний печени другой этиологии, $CAP \geq 248$ дБ/м и АЛТ <40 Ед/л. НАСГ был диагностирован на основании отсутствия заболеваний печени другой этиологии, $CAP \geq 248$ дБ/ми АЛТ ≥ 40 ЕД/л [76, 77].

Оценка антропометрических показателей

Для оценки роста использовался ростомер РМ-1 «Диакомс». Оценка выполнялась по стандартной методике. Оценка массы тела проводилась утром натощак, с использованием весов медицинских МИДЛ-МП 200. Получаемые данные использовались для последующего расчета индекса массы тела по формуле А. Кетеле: $ИМТ = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м}^2\text{)}}$. Интерпретация показателей ИМТ проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ (таблица 1).

Таблица 1. Рекомендации ВОЗ по оценке показателя ИМТ [78]

Индекс массы тела, кг/м ²	Соответствие между массой человека и его ростом
16,0 и менее	Выраженный дефицит массы
16,5-18,49	Недостаточная (дефицит) масса тела
18,5-24,99	Норма
25,0-29,99	Избыточная масса тела (предожирение)

30,0-34,99	Ожирение первой степени
35,0-39,99	Ожирение второй степени
40,0 и более	Ожирение третьей степени (морбидное)

В работе так же использовалось определение длин окружностей талии (ОТ) и бёдер (ОБ), с последующим расчётом их соотношения (ОТ/ОБ).

Оценка фактического питания

Оценка фактического питания испытуемых производилась с использованием программы Nutrilogic («Нутрилоджик» ООО, Россия, свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2018614588 от 10.04.2018) [79]. В основу программы заложен полуколичественный метод частотного анализа потребления продуктов и блюд, с учетом размеров порций. Питание оценивалось за предыдущий 1 месяц. С каждым респондентом было проведено одно интервью. Во время самого исследования интервьюер предлагал оценить потребление 100 сгруппированных пищевых продуктов: факт употребления респондентом пищевого продукта за условленный период, частоту употреблений и размер порции. В качестве интервалов частоты потребления были использованы следующие промежутки: «никогда», «раз в день», «2–4 раза в неделю», «раз в неделю», «2 раза в месяц», «раз в месяц», «реже, чем раз в месяц». Количество потребляемой пищи оценивалось в граммах. Для этого были использованы цветные изображения порций известного веса различных продуктов и блюд, входящих в состав пакета программы Nutrilogic. Химический состав блюд анализировался автоматически, с расчётом количественного потребления нутриентов в среднем за одни сутки. После обработки полученной информации, проводилась оценка её адекватности. В случае очевидно неадекватных данных (например, энергетическая ценность рациона была менее 1000 или более 4500 ккал/сут у пациента 2 группы физической активности с нормальным индексом массы тела), данные таких пациентов исключались из конечного анализа.

Для сопоставления питания пациентов обеих групп с нормами потребления пирамиды здорового питания [80], средиземноморского пищевого паттерна [81] и диетой DASH [81], потребление пищевых продуктов исследованными группами пациентов, полученное в граммах при помощи пакета программы «Нутрилоджик» конвертировалось в чашки и унции в соответствии с методологией базы данных эквивалентов пищевых паттернов (Food patterns equivalents database: methodology and user guide) [82]. Потребление групп пищевых продуктов по пирамиде здорового питания представлялось как 100%. Потребление групп пищевых продуктов исследованными группами пациентов, по средиземноморскому пищевому паттерну

и по DASH делилось на потребление по пирамиде здорового питания и умножалось на 100%. Данная процедура проводилась, чтобы представить потребление пациентами и по протективным пищевым паттернам групп продуктов в виде процента от нормы потребления по пирамиде здорового питания [83-87].

Для расчёта несоответствия пищевого паттерна пациента и рассмотренных защитных в отношении здоровья печени пищевых паттернов был применён следующий метод. Потребление пациентом пищевых продуктов (100 позиций) сводилось к 35 группам (Приложение А), делилось на общее потребление килокалорий пациентом и умножалось на 1000. Аналогичная процедура проводилась и для семидневных рационов средиземноморского пищевого паттерна [88] и DASH [89]: потребление пищевых продуктов по семидневному рациону сводилось к усреднённому однодневному путём деления на 7, сведения к 35 группам пищевых продуктов (приложение А), производилось деление на потребление килокалорий по однодневному рациону и умножение на 1000. Расчёт несоответствия между пищевым паттерном пациента и средиземноморским пищевым паттерном, и паттерном, построенным на основе DASH, рассчитывался по следующей формуле [90]:

$$x = \sqrt{(a1 - b1) + (a2 - b2) + (a3 - b3) \dots} \quad (1)$$

Где, x – искомая величина, a – потребление продуктов из определённой группы по защитному в отношении НАЖБП пищевому паттерну (средиземноморский пищевой паттерн и DASH), b – потребление продуктов из той же группы пациентом. В дальнейшем рассчитывались корреляционные показатели между данной величиной несоответствие средиземноморскому пищевому паттерну и DASH и пищевому паттерну, построенному на основании потребления пищевых продуктов пациентами.

Определение состава тела

Определение состава тела проводилось при помощи биоимпедансометрии. Исследование выполнялось утром, натощак, по стандартной методике с помощью прибора InBody 720 (BiospaceCo., Ltd., Корея). Анализировались количество жидкости в организме, а также абсолютные и относительные значения компонентов – жировой массы, массы скелетной мускулатуры.

Верификация диагноза НАЖБП

Верификация диагноза НАЖБП проводилась в несколько этапов:

1. Оценка наличия метаболических факторов риска;

2. Оценка наличия других причин поражения печени
3. Оценка наличия и степени стеатоза и фиброза печени при помощи VCTE с CAP для верификации диагноза НАЖБП, определения клинической формы НАЖБП;

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 и их пороговые значения [30, 76]

$HSI = 8 * \frac{АЛТ}{АСТ} + ИМТ + СД2 [да = 2, нет = 0]$ $+ \text{женский пол} [да = 2, нет = 0]$	<30 и ≥36	(2)
$FLI = \frac{e^y}{1 + e^y}$	<30 и ≥60	(3)
где $y = 0,953 * \text{Ln}(\text{триглицериды}) + 0,139 * ИМТ + 0,718 * \text{Ln}(\text{гГТП})$ $+ 0,053 * \text{окружность талии} - 15,745$		(4)
$NAFLD - LFS = -2,89 + 1,18 * \text{метаболический синдром} [да = 1, нет = 0]$ $+ 0,45 * СД2 [да = 1, нет = 0] + 0,04 * АСТ - 0,94 * \frac{АСТ}{АЛТ}$	≤-0,640 и >-0,640	(5)
$ВААТ = ИМТ \geq 28 [1 \text{ балл}] + \text{возраст} \geq 50 [1 \text{ балл}] + АЛТ$ $\geq 80 [1 \text{ балл}] + \text{триглицериды} \geq 1,7 [1 \text{ балл}]$	<2 и ≥2	(6)

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

Формулы индексов фиброза печени, использованные в исследовании и их пороговые значения [28, 32]

$Fib4 = \frac{\text{возраст} * АСТ}{\text{тромбоциты} * \sqrt{АЛТ}}$	<0,81 и ≥1,81	(7)
$Fib8 = Fib4 + 0,025 * ИМТ - 0,702 * \frac{\text{альбумин}}{\text{глобулин}} + 0,04 * \text{гГТП} + 0,858$ $* СД2 [да = 1, нет = 0]$	<0,88 и ≥1,77	(8)
$NFS = 01,675 + 0,037 * \text{возраст} + 0,094 * ИМТ + 1,13$ $* \text{нарушения углеводного обмена} [да = 1, нет = 0] + 0,99$ $* \frac{АСТ}{АЛТ} + 0,013 * \text{тромбоциты} - 0,66 * \text{альбумин}$	<-2,45 и >0,03	(9)

Биохимические методы исследования

Биохимические показатели в сыворотке крови (общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), холестерин липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), активность аланин- и аспартатаминотрансферазы (АЛТ, АСТ), мочевины, креатинина, мочевины, мочевины, мочевины, глюкоза крови натощак, HbA1C) определяли на биохимическом анализаторе «KONELAB Prime 60i» («Thermo Scientific», Финляндия).

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 MS Agilent Triple Quadrupole серии 7000 и газового хроматографа Agilent 7890B. Подготовка плазмы и эритроцитарной массы для исследования проводилось следующим способом. Для разделения плазмы и эритроцитарной массы 1 мл цельной крови центрифугировался при 2500 g в течение пяти минут. Образец плазмы отбирался в отдельную пробирку. Верхний слой осадка, содержащий лейкоциты и тромбоциты, удалялся. К осадку эритроцитов добавлялся 5 мл 0,9 % раствора хлорида натрия (физиологического раствора) и центрифугировался при 2500 g в течение пяти минут. После удаления надосадочной жидкости процедура промывки повторялась 2 раза. Образцы эритроцитов и плазмы крови анализировали в течение 4 часов после отбора или хранили при температуре -80 °C.

Метод идентификации и количественного определения жирных кислот состоит в экстракции липидов из эритроцитов, отгонке экстрагента, переэтерификации этерифицированных жирных кислот (ЭЖК) и этерификации свободных жирных кислот (СЖК) 2% раствором серной кислоты в метаноле и разделении смеси метиловых эфиров жирных кислот методом газо-жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием.

Идентификацию жирных кислот осуществляют по временам удерживания и масс-спектрам в сравнении с параметрами удерживания и спектрами стандартных жирных кислот. Для каждой жирной кислоты были подобраны соответствующие MRM. Количественное определение проводят методом абсолютной калибровки с внутренним стандартом.

Экстракцию липидов проводили по методу Фолча, который считается наиболее универсальным, так как позволяет проводить практически количественное извлечение жиров из различных тканей, а также по методу, предложенному Rose H. G., Oklander M. [91].

При экстракции по методу Фолча образец гомогенизируют в смеси хлороформ: метанол 2:1 из расчета 20 частей экстрагирующей смеси на одну часть ткани. После перемешивания на орбитальном шейкере в течение часа смесь центрифугируют. Для отделения хлороформа

содержащего липиды суспензию смешивают с водой или солевым раствором в объеме приблизительно 20% от объема экстрагента. При экстракции по методу Oklander к образцу эритроцитарной массы или плазмы при постоянном перемешивании добавляют 11 мл изопропанола. После встряхивания на вортексе к суспензии добавляется 7 мл хлороформа. После перемешивания на орбитальном шейкере в течение часа смесь центрифугируют и отбирают экстрагент.

Оценка хронического употребления алкоголя

Для оценки хронического употребления алкоголя использовались два метода. Тест, на выявление расстройств, связанных с употреблением алкоголя (Alcohol use disorders identification test - AUDIT) использовался как скрининговый метод оценки употребления вредного для здоровья количества алкоголя (рисунок 1А и 1Б). Результат опросника AUDIT, превышающий 7 баллов для женщин и 8 баллов для мужчин рассматривался как показатель злоупотребления алкоголем. Вторым методом оценки хронического употребления алкоголя было определение фракций сиалирования трансферрина и в частности углеводов-дефицитного трансферрина (CDT) методом капиллярного электрофореза при помощи автоматической системы капиллярного электрофореза Minicap (Sebia, Франция).

Статистическая обработка материала

Статистическая обработка полученных в ходе исследования результатов проводилась с помощью программы Statistica 13.0 (StatSoftInc.). Для оценки нормальности распределения количественных показателей использовался тест Шапиро-Уилка. Так для большинства показателей было обнаружено ненормальное распределение, в дальнейшем использовались методы непараметрической статистики. Для оценки статистической достоверности различий между группами определялись следующие параметры: 1. Количественные показатели, две группы – Т-критерий Вилкоксона; 2. Количественные показатели, более двух независимых групп – критерий Краскела-Уоллиса; 3. Качественные показатели, независимые группы – критерий χ^2 ; 4. Корреляционные взаимосвязи - критерий Спирмена. Для оценки диагностической эффективности индексов стеатоза и фиброза печени по сравнению с эластографией с CAP использовалась оценка чувствительности и специфичности, строились ROC-кривые и оценивался показатель AUROC. Качественные признаки описывались с помощью абсолютных (n) и относительных (%) показателей. Количественные – с помощью медианного значения, первого и третьего квартилей (Me [Q1 – Q3]). Различия считались достоверными при $p < 0,05$. С целью большей информативности в необходимых случаях данные представлялись с использованием таблиц и рисунков.

AUDIT – тест для оценки потребления алкоголя

Одна единица алкоголя – 10 г чистого, или абсолютного, алкоголя.



2,1 единицы
500 мл
5,2%-ного
пива



1,1 единицы
120 мл
12%-ного
вина



1,3 единицы
40 мл
40%-ного
крепкого алкоголя



1,8 единицы
500 мл
4,5%-ного
сидра

AUDIT-C (сокращенная версия AUDIT)

Вопросы	Баллы					Ваши баллы
	0	1	2	3	4	
1. Как часто вы употребляете напитки с содержанием алкоголя?	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 единиц алкоголя вы обычно выпиваете за раз? Формула расчета количества алкогольных единиц: количество (литры) x крепость (%) x 0,789 = количество единиц алкоголя. Например: 0,5 л пива x 5,2 (крепость в процентах) x 0,789 = 2,1 единицы алкоголя.	1–2	3–4	5–6	7–9	10+	
3. Как часто вы выпиваете 6 и более единиц алкоголя за раз?	Никогда	Реже раза в месяц	Раз в месяц	Раз в неделю	Каждый или почти каждый день	

Пожалуйста, продолжайте заполнять анкету, если:

- а) вы женщина и ваш результат теста больше или равен 4
 б) вы мужчина и ваш результат теста больше или равен 5

Меньшая полученная сумма баллов становится вашим окончательным результатом.

Комментарий смотрите на следующей странице.

СУММА БАЛЛОВ

Следующие вопросы теста AUDIT

Вопросы	Баллы					Ваши баллы
	0	1	2	3	4	
4. Как часто за последний год случилось так, что, начав употреблять алкоголь, вы уже не могли остановиться?	Никогда	Реже раза в месяц	Раз в месяц	Раз в неделю	Каждый или почти каждый день	
5. Как часто за последний год из-за употребления алкоголя вы не делали чего-то, чего от вас ожидали?	Никогда	Реже раза в месяц	Раз в месяц	Раз в неделю	Каждый или почти каждый день	
6. Как часто за последний год наутро после обильного употребления алкоголя вам требовался какой-нибудь содержащий алкоголь напиток, чтобы преодолеть похмелье?	Никогда	Реже раза в месяц	Раз в месяц	Раз в неделю	Каждый или почти каждый день	
7. Как часто за последний год из-за употребления алкоголя вы испытывали чувство вины или сожаления?	Никогда	Реже раза в месяц	Раз в месяц	Раз в неделю	Каждый или почти каждый день	
8. Как часто за последний год случилось так, что наутро после употребления алкоголя вы не помнили происшедшего накануне вечером?	Никогда	Реже раза в месяц	Раз в месяц	Раз в неделю	Каждый или почти каждый день	
9. Вы сами или кто-то другой получил травмы в результате употребления вами алкоголя?	Нет		Да, но не в течение последнего года		Да, в течение последнего года	
10. Было ли так, что близкий человек, друг, врач или кто-то другой беспокоился об употреблении вами алкоголя либо советовал его сократить?	Нет		Да, но не в течение последнего года		Да, в течение последнего года	

Комментарий к сумме баллов:

0–7 низкий уровень риска. Вероятность нанесения вреда здоровью при таком уровне потребления алкоголя невелика. Рекомендуется не увеличивать количества потребляемого алкоголя.

8–15 угрожающее здоровью потребление. При таком уровне потребления алкоголя повышен риск возникновения нарушений здоровья. Рекомендуется сократить потребление алкоголя.

16–19 злоупотребление. Такой уровень потребления алкоголя наносит вред психическому и физическому здоровью. Необходимо сократить потребление алкоголя.

20+ возможная зависимость. Такой уровень потребления алкоголя наносит вред психическому и физическому здоровью. Необходимо сократить потребление алкоголя или отказаться от него.

**СУММА БАЛЛОВ, ВСЕГО
AUDIT-C + ВОПРОСЫ 4–10**

Переведено и оформлено с разрешения издателя на основании инструкции «The Alcohol Use Disorders Identification Test: guidelines for use in primary care. AUDIT, second edition». Женева, Всемирная организация здравоохранения, 2000 (стр. 31, http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_MSD_MSB_01.6a.pdf, посещение 23.05.2016).

Рисунок 1. Опросник AUDIT

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. 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. При этом, при формировании пар были исключены пациенты с нарушениями углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак, сахарный диабет 2 типа). При сравнении антропометрических показателей между двумя исследованными группами, в группе НАЖБП были выше показатели ИМТ, талии и соотношения талии к бёдрам (таблица 2).

Таблица 2. Сравнение данных антропометрии в группе НАЖБП и группе контроля [92]

Показатель	Контрольная группа (n=313) Me [Q1 – Q3]	Группа НАЖБП (n=313) Me [Q1 – Q3]	p
Пол, м (%) / ж (%)	92 (29,4) / 221 (70,6)	92 (29,4) / 221 (70,6)	1,0
Возраст, лет	60 [54 - 66]	60 [54 - 66]	0,6
Масса тела, кг	74 [64 - 83]	92 [82 - 106]	<0,0001
ИМТ, кг/м ²	26,5 [23,7 - 29,4]	33,1 [29,8 - 37,4]	<0,0001
Длина окружности талии, см	84 [78 - 90]	100 [93 - 109]	<0,0001
Соотношение длины окружности талии к длине окружности бёдер	0,84 [0,78 - 0,89]	0,93 [0,89 - 0,99]	<0,0001

Аналогичные тенденции к увеличению антропометрических показателей (ИМТ, окружность талии и соотношение талия-бёдра) в группе НАЖБП по сравнению с группой контроля получены в других исследованиях [93, 94]. Тем не менее, в литературе не было найдено исследований, в которых две сравниваемые группы не отличались по полу и возрасту, исключались пациенты с нарушениями углеводного обмена. *Таким образом, больные НАЖБП в отличие от лиц контрольной группы аналогичных по полу и возрасту, отличались большим ИМТ, и у них чаще наблюдался абдоминальный тип ожирения.*

Что касается показателей углеводного обмена, хотя из группы НАЖБП были исключены пациенты с его нарушениями, в группе НАЖБП наблюдалась тенденция к увеличению показателей глюкозы натощак и HbA1C по сравнению с контрольной группой (таблица 3). Показатели АЛТ и АСТ были выше в группе НАЖБП за счёт присутствия в первой пациентов с НАСГ (n=77; 24,6%) (таблица 3). Показатели общего холестерина и ЛПНП не продемонстрировали отличий между рассмотренными группами пациентов, тем не менее, уровень ЛПВП был ниже, а триглицеридов – выше в группе НАЖБП по сравнению с контрольной группой (таблица 3).

Таблица 3. Сравнение показателей углеводного обмена, липидного профиля, функции печени в группе НАЖБП и группе контроля [92]

Показатель	Контрольная группа (n=313) Me [Q1 – Q3]	Группа НАЖБП (n=313) Me [Q1 – Q3]	p
Глюкоза, ммоль/ л	5,2 [4,8 - 5,5]	5,4 [5 - 5,8]	<0,0001
HbA1C, %	5,4 [5,2 - 5,7]	5,6 [5,4 - 5,8]	<0,0001
Общий холестерин, ммоль/ л	5,6 [4,7 - 6,5]	5,7 [4,8 - 6,5]	0,6
ЛПНП, ммоль/ л	3,7 [3,0 - 4,3]	3,7 [3,2 - 4,5]	0,2
ЛПВП, ммоль/ л	1,5 [1,3 - 1,8]	1,3 [1,1 - 1,5]	0,04
Триглицериды, ммоль/ л	1,0 [0,8 - 1,4]	1,4 [1,0 - 1,9]	<0,0001
АЛТ, Ед/л	19,0 [14,9 - 23,4]	25,0 [18,0 - 35,0]	<0,0001
АСТ, Ед/л	21,3 [18,1 - 26,0]	23,4 [19,2 - 29,8]	0,0001
ЩФ, Ед/ л	67,6 [55,4 - 85,0]	70,4 [58,7 - 84,6]	0,2
γГТП, Ед/ л	20,1 [16,1 - 27,4]	27,1 [20,3 - 41,8]	<0,0001

Полученные данные могут свидетельствовать об инсулинорезистентности – известного патофизиологического процесса, ассоциированного с НАЖБП. Тем не менее, тот факт, что из анализа были исключены пациенты с любыми нарушениями углеводного обмена может сказать о присутствии инсулинорезистентности у пациентов с НАЖБП изначально, вне контекста развившегося нарушения углеводного обмена. Этот процесс может участвовать в дальнейшем формировании нарушений углеводного обмена, о чём может сказать увеличенный в два раза риск развития СД2 у людей с НАЖБП [95].

Что касается липидного обмена, увеличение уровня триглицеридов в группе НАЖБП по сравнению с контрольной группой (таблица 3) может отражать одно из звеньев патогенеза

НАЖБП: обнаруженные изменения в углеводном обмене, характеризующие инсулинорезистентность, могут быть связаны с активацией липогенеза *denovo* и накоплением нейтральных жиров как в самой печени, так и секрецией триглицеридов в плазму крови. С другой стороны, хотя и в литературе описаны изменения в метаболизме липопротеидов у пациентов с НАЖБП, как звенья патогенеза этого заболевания [96], в данном исследовании не было обнаружено отличий в ЛПНП между группой НАЖБП и группой контроля (таблица 3). В то же время, снижение ЛПВП в группе пациентов с НАЖБП отражает нарушение антиатерогенной защиты у данных пациентов [97].

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.

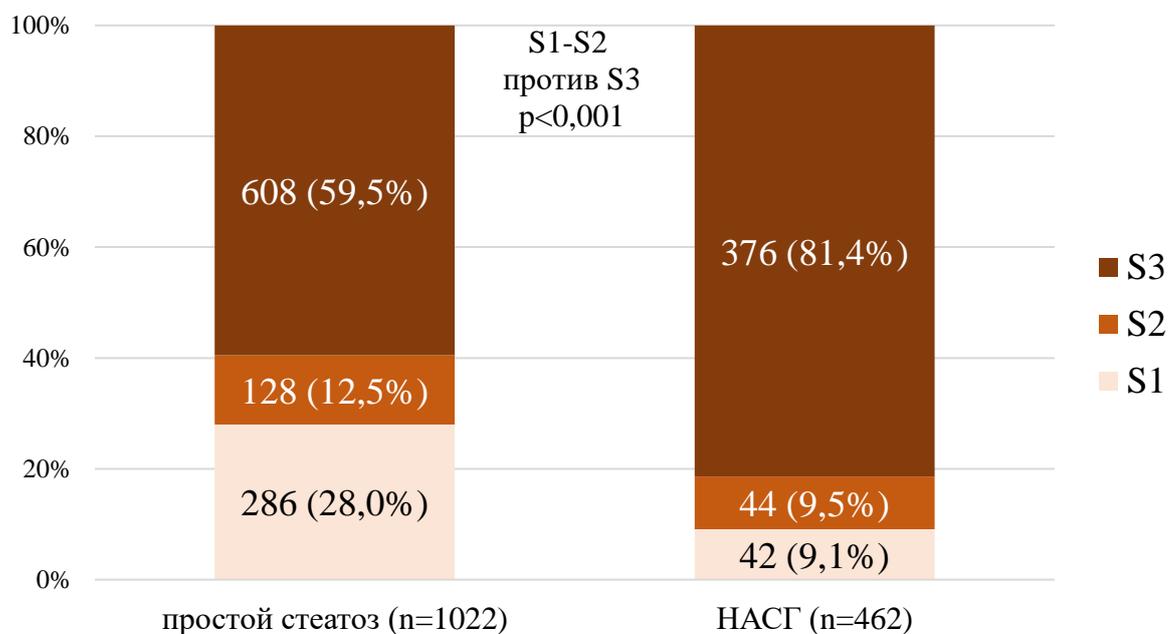


Рисунок 2. Распространённость степеней стеатоза печени при простом стеатозе и НАСГ [разработано автором]

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 2). По данным литературы, пациенты с НАСГ чаще страдают висцеральным ожирением (88,7% против 63,8%; $p < 0,0001$), гиперхолестеринемией (90,2% против 82,0%; $p = 0,03$) и артериальной гипертензией (45,6% против 34,1%; $p = 0,04$)

[98]. При многофакторном анализе НАСГ независимо ассоциирован с более молодым возрастом (OR: 0,96) и компонентами метаболического синдрома, такими как артериальная гипертензия (OR: 2,44), ИМТ>27 (OR: 13,41) [98]. Следовательно, НАСГ чаще сопутствуют более тяжёлые метаболические нарушения по сравнению с простым стеатозом. Так же, при анализе предикторов смертности пациентов с НАСГ при трансплантации печени, старший возраст реципиента и наличие нарушений углеводного обмена были единственными предикторами смертности [99].

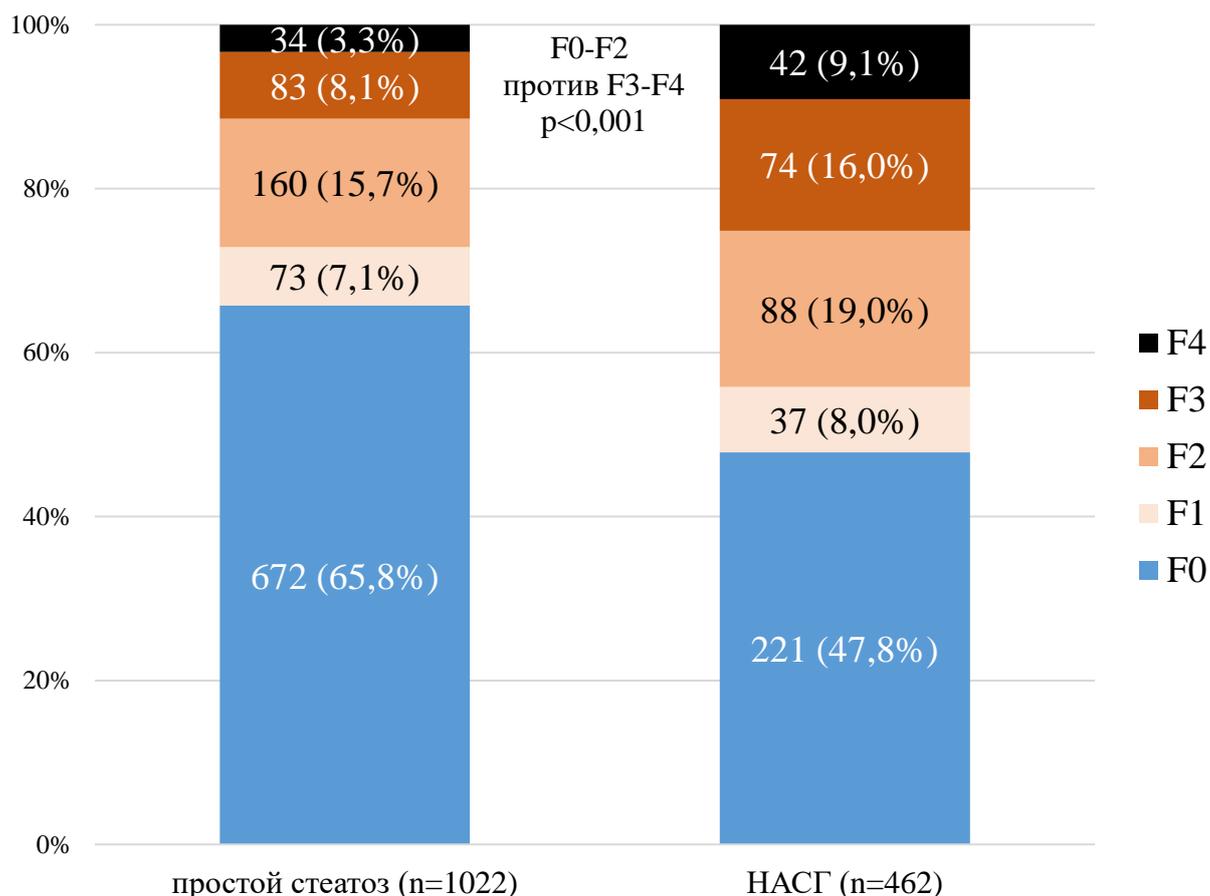


Рисунок 3. Распространённость стадий фиброза печени при простом стеатозе и НАСГ [разработано автором]

При анализе распространённости стадий фиброза печени было выявлено, что наличие НАСГ ассоциировано с большей распространённостью тяжёлых стадий фиброза печени (F3-F4) (25,1% против 11,4%; $p < 0,001$) (рисунок 3). Фиброз печени ассоциирован с увеличением риска как тяжёлого заболевания печени и печёночной декомпенсации, общей смертности [100], так и с сердечной недостаточностью, мерцательной аритмией, ИБС и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [98]. Стоит отметить, что в этой работе диагноз НАСГ ставился по совокупности параметров, ключевым из которых являлось стойкое повышение показателя АЛТ>40 ЕД/л. Данный подход является простым и доступным в рутинной клинической

практике, однако, его эффективность в диагностике воспаления печени при НАЖБП является крайне низкой по сравнению с биопсией печени: 37,5% пациентов с нормальным уровнем АЛТ страдали НАСГ или прогрессирующим фиброзом печени, 53% пациентов с повышенным уровнем АЛТ не страдали НАСГ или прогрессирующим фиброзом печени по результатам биопсии (AUROC 0.62) [101]. Тем не менее, более низкий процент людей в группе с нормальным уровнем АЛТ страдал НАСГ по сравнению с группой с повышенным уровнем АЛТ (10,7% против 28,9%, $p < 0,01$) [101]. Как НАСГ, так и прогрессирующий фиброз ассоциированы с риском сердечно-сосудистых заболеваний [98, 102]. В то же время, другое исследование показало, что наличие НАСГ не увеличивало риск общей смертности, по сравнению с наличием фиброза печени, увеличение стадии которого было связано с увеличением риска тяжёлого заболевания печени и печёночной декомпенсации, общей смертностью [103]. *В следствии этого, выявление прогрессирующего фиброза (стадии F2 и выше) важнее для прогнозирования исходов заболевания печени, нежели наличие НАСГ.*

Был проведен анализ факторов, которые могут быть связаны с выраженностью стеатоза печени у различных категорий пациентов с НАЖБП. Данный анализ необходим для понимания прогностической значимости тех или иных показателей антропометрии, рутинных анализов крови и других в определении показаний к более углубленному обследованию на наличие НАЖБП и в частности стеатоза печени высокой степени. В таблице 4 приведены данные антропометрии, биохимического и общего анализа крови при стратификации пациентов по степени стеатоза печени. Была обнаружена тенденция увеличения показателей антропометрии, эластографии печени, показателей цитолиза и показателей углеводного обмена при увеличении степени стеатоза печени.

Таблица 4. Стратификация показателей эластографии печени, антропометрии, биохимии крови, общего анализа крови по степеням стеатоза печени в группе НАЖБП [разработано автором]

Показатель	S1 (n=328)	S2 (n=172)	S3 (n=984)
LSM, кПа	5 [4,3 - 6]	5,3 [4,3 - 6,725]	6,4 [5 - 8,8]***
САР, дБ/м	258 [253 - 263]	274 [271 - 277]	317 [298 - 344]***
Возраст, лет	58 [48 - 65]	54,5 [45 - 63,25]	56 [46 - 63]*
Масса тела, кг	86 [76,45 - 97,3]	92 [79,75 - 103]	101 [89 - 119]***
ИМТ, кг/м ²	31,2 [27,8 - 35,75]	32,7 [29,7 - 36,6]	36,4 [32,1 - 41,7]***
ЩФ, ЕД/ л	68,1 [57 - 84,3]	69,7 [56,5 - 81,85]	71 [58,2 - 86,5]
ГТП, ЕД/ л	24,3 [18,4 - 34,6]	25,8 [19 - 36,225]	31,7 [22,3 - 48,1]***

общий холестерин, ммоль/ л	5,4 [4,54 - 6,355]	5,5 [4,8 - 6,3]	5,3 [4,5 - 6,1]
ЛПНП, ммоль/ л	3,6 [2,86 - 4,4]	3,7 [3,08 - 4,2475]	3,5 [2,82 - 4,19]
ЛПВП, ммоль/ л	1,3 [1,1 - 1,6]	1,3 [1,1 - 1,5]	1,2 [1,0 - 1,4]**
ТГ, ммоль/ л	1,2 [0,9 - 1,7]	1,3 [1,0 - 1,7]	1,6 [1,1 - 2,2]***
АЛТ, ЕД/ л	21 [16 - 29]	24 [18 - 36]	29,9 [20 - 45]***
АСТ, ЕД/ л	21,3 [18,1 - 26,1]	23,2 [18,5 - 28,3]	25,4 [20 - 32,8]*
НбА1С, %	5,5 [5,3 - 5,9]	5,6 [5,3 - 5,9]	5,7 [5,4 - 6,2]***
Глюкоза, ммоль/ л	5,3 [5,0 - 5,8]	5,4 [5,0 - 5,9]	5,7 [5,2 - 6,4]***

***: <0,0001; **: 0,001 – 0,0001; *: 0,05 – 0,001

Данные, показанные на таблице 4 подтверждают выдвинутый выше тезис о том, что тяжесть стеатоза печени ассоциирована с тяжестью инсулинорезистентности вне контекста сахарного диабета или выраженного нарушения толерантности к глюкозе: наблюдалась тенденция увеличения показателей углеводного обмена (глюкоза натощак, НбА1С) при увеличении степени стеатоза печени. Так, в частности, НОМА-IR как показатель инсулинорезистентности был эффективен в диагностике НАЖБП у пациентов без СД2 с чувствительностью и специфичностью 87% и 81,5% соответственно [104]. Высокие показатели ИМТ (больше 40), повышенные или пограничные значения глюкозы натощак и/или гликозилированного гемоглобина, повышенные значения АЛТ являются предикторами более высоких степеней стеатоза печени у пациентов с НАЖБП. Таким образом, целевыми группами для углубленной диагностики стеатоза печени являются пациенты с ожирением, пациенты с преддиабетом и пациенты с необъяснимым другим причинам увеличением активности АЛТ.

Был проведен анализ факторов, которые могут быть связаны с выраженностью фиброза печени у различных категорий пациентов с НАЖБП. Данный анализ необходим для понимания прогностической значимости тех или иных показателей антропометрии, рутинных анализов крови и других в определении показаний к более углубленному обследованию на наличие фиброза печени высокой степени у больных НАЖБП.

Таблица 5. Статификация показателей эластографии печени, антропометрии, биохимии крови, общего анализа крови по стадиям фиброза печени в группе НАЖБП [разработано автором]

	F0 (n=893)	F1 (n=110)	F2 (n=248)	F3 (n=157)	F4 (n=76)
LSM, кПа	4,9 [4,2 - 5,6]	6,8 [6,6 - 6,9]	8 [7,6 - 8,7]	11,9 [10,4 - 12,9]	19,2 [16,9 - 24,1] ***

САР, дБ/м	285 [263 - 313]	303 [278 - 337]	310 [285 - 340]	329 [303 - 360]	345 [311 - 382] ***
Возраст, лет	55 [46 - 63]	57 [47 - 66]	56 [46 - 64]	58 [48 - 65]	54 [46 - 61] *
Масса тела, кг	91 [81 - 103]	96 [85 - 112]	105 [90 - 123]	115 [98 - 138]	130 [102 - 147] ***
ИМТ, кг/м ²	33 [29 - 37]	36 [32 - 41]	38 [33 - 43]	43 [36 - 48]	44 [37 - 51] ***
ЩФ, ЕД/ л	69 [57 - 84]	75 [64 - 89]	72 [57 - 91]	71 [62 - 83]	69 [59 - 83]
ГТП, ЕД/ л	26 [20 - 40]	29 [22 - 42]	31 [22 - 45]	36 [25 - 51]	52 [31 - 80] **
ЛПНП, ммоль/ л	3,6 [2,9 - 4,4]	3,6 [2,7 - 4,3]	3,4 [2,7 - 4,1]	3,3 [2,7 - 4,1]	3,2 [2,8 - 3,8] **
ЛПВП, ммоль/ л	1,3 [1,1 - 1,5]	1,2 [1,0 - 1,3]	1,2 [1,0 - 1,4]	1,2 [1,0 - 1,4]	1,2 [1,0 - 1,4]
ТГ, ммоль/ л	1,4 [1,0 - 2,0]	1,5 [1,1 - 2,0]	1,5 [1,1 - 2,0]	1,5 [1,1 - 2,0]	1,4 [1,1 - 2,1] ***
АЛТ, ЕД/ л	25 [18 - 35]	26 [19 - 41]	28 [20 - 44]	32 [21 - 52]	41 [25 - 61] ***
АСТ, ЕД/ л	23 [19 - 29]	23 [19 - 31]	25 [20 - 33]	28 [21 - 40]	33 [23 - 57]
общий холестерин, ммоль/ л	5,5 [4,6 - 6,4]	5,4 [4,1 - 6,2]	5,1 [4,4 - 6,1]	5,1 [4,2 - 6]	5,1 [4,5 - 5,6] ***
НbA1C, %	5,6 [5,3 - 5,9]	5,8 [5,5 - 6,2]	5,8 [5,4 - 6,2]	5,9 [5,5 - 6,3]	5,9 [5,6 - 6,5]
Глюкоза, ммоль/ л	5,5 [5,1 - 6,0]	5,7 [5,1 - 6,2]	5,7 [5,3 - 6,6]	5,9 [5,3 - 6,9]	6 [5,3 - 6,9]

***: <0,0001; **: 0,001 – 0,0001; *: 0,05 – 0,001

В таблице 5 приведены данные антропометрии, биохимического и общего анализа крови при стратификации пациентов по стадии фиброза печени. Была обнаружена тенденция увеличения показателей антропометрии (ИМТ, масса тела), эластографии печени (САР, LSM), показателей цитолиза (АЛТ и АСТ) и показателей углеводного обмена (глюкоза натощак), уменьшение тромбоцитов при увеличении стадии фиброза печени. Интересной находкой было отсутствие нарастания тяжести нарушений липидного обмена при увеличении степени стеатоза (таблица 4) и стадии фиброза печени (таблица 5), что может свидетельствовать о том, что инсулинорезистентность, о которой говорит увеличение глюкозы натощак и НbA1C и воспаление при НАСГ (увеличение АЛТ и СОЭ) играют ведущую роль в тяжести как стеатоза печени (таблица 4), так и фиброза печени (таблица 5), чем отклонения в липидном профиле.

Для исследования динамики стеатоза и фиброза с течением времени была рассмотрена популяция пациентов (n=82), включавшая пациентов с НАЖБП (n=48; 58,3%) и пациентов из

контрольной группы (n=34; 41,7%). Среднее время между двумя проведениями эластографии составило $10,0 \pm 4,3$ месяцев.

Таблица 6. Динамика степени стеатоза и стадии фиброза печени с течением времени [разработано автором]

	контрольная группа (n=34)	НАЖБП (n=48)	
	Степень стеатоза	Степень стеатоза	Стадия фиброза
Увеличение	9 (26,5%)	5 (10,4%)	9 (18,8%)
Нет изменений	25 (75,5%)	25 (52,1%)	25 (52,1%)
Уменьшение	NA	18 (37,5%)	14 (29,2%)

NA – неприменимо

В таблице 6 представлены данные об изменении степени стеатоза и фиброза печени в исследованной группе пациентов. Было выявлено, что у 75,5% пациентов в контрольной группе степень стеатоза печени, и у 52% пациентов в группе НАЖБП как степень стеатоза, так и стадия фиброза печени не изменяются. При этом, у 26,5% пациентов контрольной группы и 10,4% группы НАЖБП степень стеатоза печени увеличивалась. У 37,5% пациентов группы НАЖБП было обнаружено снижение степени стеатоза печени за рассмотренный период (таблица 6).

Таблица 7. Связь динамики ИМТ и динамики степени стеатоза печени [разработано автором]

стеатоз/ ИМТ	Уменьшение ИМТ		Нет изменения ИМТ	Увеличение ИМТ	
	-<15%	-15 - -5%		+5 - +15%	>+15%
Увеличение	0	0	9 (11,0%)	3 (3,7%)	2 (2,4%)
Нет изменения	1 (1,2%)	5 (6,1%)	35 (42,7%)	8 (9,8%)	1 (1,2%)
Уменьшение	3 (3,7%)	3 (3,7%)	10 (12,2%)	2 (2,4%)	0

В таблице 7 показана связь динамики ИМТ и динамики степени стеатоза печени. Была обнаружена однонаправленная динамика степени стеатоза печени и ИМТ. Тем не менее, у 66% пациентов изменения ИМТ ($\pm 5\%$) отсутствовали. Аналогичные наблюдения в отношении динамики стадии фиброза печени представлены в таблице 8.

Хотя редукция массы тела на 7 – 10% рекомендована пациентам с НАЖБП и связана со снижением степени стеатоза печени [105], динамика последнего может быть связана и с другими причинами, напрямую не связанными с ИМТ, такими как изменение в структуре рациона, в том числе изменение структуры потребляемых жиров, изменения в физической активности [106, 107]. Требуется более подробные исследования динамики состояния печени при НАЖБП, в том числе не зависящие от динамики ИМТ.

Таблица 8. Связь динамики ИМТ и динамики стадии фиброза печени [разработано автором]

стеатоз/ ИМТ	Уменьшение ИМТ		Нет изменения ИМТ	Увеличение ИМТ	
	<15%	-15 - -5%		-5 - +5%	+5 - +15%
Увеличение	1 (1,2%)	0	9 (11,0%)	2 (2,4%)	2 (2,4%)
Нет изменения	2 (2,4%)	4 (4,9%)	34 (41,4%)	7 (8,5%)	1 (1,2%)
Уменьшение	1 (1,2%)	4 (4,9%)	11 (13,4%)	4 (4,9%)	0

Таблица 9. Корреляции динамики степени стеатоза и стадии фиброза печени и динамики показателей антропометрии, биохимического анализа крови [разработано автором]

показатель	степень стеатоза	стадия фиброза
степень стеатоза	1,0	0,256
стадия фиброза	0,256	1,0
Масса тела	0,291	0,199
ИМТ	0,290	0,077
СОЭ	-0,201	0,028
ЩФ	0,089	-0,056
ГТП	0,309	0,366
ЛПНП	-0,031	0,077
ЛПВП	0,018	-0,040
ТГ	0,073	0,126
АЛТ	0,196	0,148
АСТ	0,180	0,230
холестерин общий	-0,005	0,160

НbA1C	0,293	0,097
Глюкоза	0,133	-0,031

В таблице 9 представлена корреляция динамики степени стеатоза и фиброза печени и показателей антропометрии, биохимического анализа крови. Была выявлена корреляция динамики степени стеатоза печени и ИМТ, ГТП и динамики стадии фиброза печени и АСТ, ГТП. Метаанализ показал, что изменения в образ жизни: физические нагрузки (в первую очередь аэробные) и изменения в питании способны приводить к положительной динамике стеатоза печени, которая с одной стороны ассоциирована с улучшением уровня печёночных трансаминаз, с другой – не обязательно связана с изменением в ИМТ [108]. Можно предположить, что динамика показателей стеатоза и фиброза печени связана с динамикой ИМТ только частично, есть другие факторы, независимые от ИМТ, способные влиять на показатели печени при НАЖБП.

Пример № 1. Пациентка Б., 69 лет. Госпитализирована в отделение гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи» в сентябре 2022 года с диагнозом: НАЖБП, простой стеатоз, язвенная болезнь желудка, ремиссия, гипертоническая болезнь 2 стадия 2 степени 3 риск, атеросклероз брахиоцефальных артерий, дислипидемия, ожирение II степени». Жалобы: на тяжесть в правом подреберье после приёма пищи, горечь во рту, головную боль и головокружение, связанные с повышением АД, избыточную массу тела. ИМТ 37,4 кг/м², показатели ЛПВП, ЛПНП, общего холестерина, глюкозы, НbA1C, АЛТ и АСТ в пределах референсных значений, ТГ повышены – 1.84 ммоль/л. По результатам эластографии с CAP: степень стеатоза печени S3 (294 дБ/м), LSM: отсутствие фиброза печени (4.3 кПа). По результатам УЗИ органов брюшной полости: ультразвуковые признаки стеатоза печени. При повторной госпитализации через 10 месяцев, в июле 2023 года: снижение показателя ИМТ на 1.3 кг/м² (с 37,7 до 36,4кг/м²), незначительное снижение ТГ (с 1,84 до 1,79 ммоль/л), отсутствие динамики ЛПНП, ЛПВП, общего холестерина, глюкозы, НbA1C, АЛТ и АСТ. Положительная динамика CAP: с S3 (294 дБ/м) до S1 (265 дБ/м), отсутствие динамики LSM. По результатам УЗИ органов брюшной полости: ультразвуковые признаки стеатоза печени. Данный пример демонстрирует возможность использования эластографии печени с CAP для оценки динамики стеатоза, по сравнению с УЗИ печени на фоне снижения ИМТ.

Таким образом, среди пациентов с НАЖБП преобладают пациенты с простым стеатозом (67,5%). Среди пациентов с НАЖБП, как с простым стеатозом, так и с НАСГ преобладает третья степень стеатоза печени, однако, её распространённость выше при НАСГ (81,4% против

59,5%; $p < 0,0001$). Среди пациентов, как с простым стеатозом, так и с НАСГ преобладает отсутствие фиброза печени (65,8% против 47,8%; $p < 0,001$). При НАСГ распространённость фиброза печени стадий F3F4 выше, чем при простом стеатозе (25,1% против 11,4%; $p < 0,001$). Инсулинорезистентность и наличие НАСГ являются значимыми факторами худших показателей как стеатоза, так и фиброза печени в группе НАЖБП. Эластография с CAP может быть использована для оценки динамики степени стеатоза и фиброза печени. Динамика степени стеатоза и стадии фиброза печени связана с ИМТ только частично, требуются дополнительные исследования для раскрытия более тонких механизмов, лежащих в основе, как улучшения, так и ухудшение стеатоза и фиброза печени при естественном течении НАЖБП.

3.2. Диагностическая эффективность различных методов оценки стеатоза и фиброза печени при НАЖБП

Стеатоз печени – группа гетерогенных по этиологии заболеваний. Одним из распространённых состояний, вызывающее стеатоз печени является хроническое употребление алкоголя, с которым требуется проводить дифференциальную диагностику для определения дальнейшей тактики ведения пациента. В данной работе использовались два метода для дифференциальной диагностики НАЖБП с опасным для здоровья печени уровнем потребления алкоголя: вопросник AUDIT и определение CDT методом капиллярного электрофореза. При сравнительном исследовании вопросника AUDIT и определения CDT в смешанной популяции пациентов ($n=172$) было выявлено, что специфичность AUDIT по сравнению с определением CDT = 100% - все пациенты, употребляющие неопасное в отношении здоровья печени количество алкоголя по вопроснику AUDIT, были исключены и методом капиллярного электрофореза на CDT. Тем не менее, чувствительность AUDIT была равна 22,2%, что может говорить о повышенном количестве ложноположительных результатов оценки потребления опасного в отношении здоровья печени потребления алкоголя с помощью вопросника AUDIT по сравнению с определением CDT. Таким образом, вопросник AUDIT является хорошей альтернативой серологическому маркеру – определению CDT методом капиллярного электрофореза для выявления отсутствия потребления опасного для здоровья печени уровня потребления алкоголя.

Ввиду высокой распространённости НАЖБП, с этим заболеванием сталкиваются специалисты различного профиля, что требует наличия диагностических методов и алгоритмов, которые бы облегчали диагностику НАЖБП и прогнозирование её исходов на различных этапах оказания медицинской помощи. При этом чрезвычайно важно обеспечить раннюю диагностику НАЖБП, поскольку это состояние является независимым предиктором

нежелательных сердечно-сосудистых событий. Так же требуется интегрировать систему диагностики во все существующие звенья системы здравоохранения, начиная с первичной медицинской помощи и заканчивая специализированный и высокотехнологичной. В связи с этим было предпринято исследование диагностической эффективности различных методов диагностики стеатоза и фиброза печени для разработки эффективных алгоритмов диагностики НАЖБП на всех этапах оказания медицинской помощи.

Таблица 10. Оценка диагностической эффективности индексов стеатоза печени по сравнению с VSTE 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

При сравнении диагностической эффективности индексов стеатоза печени было выявлено, что оптимальным по соотношению чувствительности и специфичности, показателю AUROC был индекс FLI (таблица 10).

Пример № 2. Пациент К., 52 года. Госпитализирован в отделение гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания, биотехнологии и безопасности пищи» в мае 2022 года с диагнозом: «Синдром раздражённого кишечника с диареей, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, незрозивная форма, аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы 3 ст, хронический гастрит, ассоциированный с *H.pylori*, НАЖБП, простой стеатоз, избыточная масса тела». Жалобы: на вздутие и урчание в животе, спастические боли в кишечнике, жидкий стул по утрам, отрыжка съеденной пищей, слабость, избыточную массу тела. ИМТ 29,9 кг/м², показатели ЛПНП, АЛТ и АСТ, общий холестерин, глюкоза и HbA1C не выходят за пределы референсных значений, ТГ повышены – 1,73 ммоль/л. По результатам эластографии с CAP: степень стеатоза печени S1 (261 дБ/м), LSM: фиброза печени F0 (5 кПа). По результатам УЗИ органов брюшной полости: ультразвуковые признаки стеатоза печени. Индекс FLI: 50,4 (стеатоз печени не может быть исключён). При повторной госпитализации через 12 месяцев, в мае 2023 года: отсутствие динамики ИМТ, общего холестерина, АЛТ и АСТ, ЛПНП, положительная динамика, ТГ (с 1,73

до 1,67 ммоль/л). Положительная динамика САР: с S1 (261 дБ/м) до S0 (194 дБ/м), отсутствие динамики LSM. По результатам УЗИ органов брюшной полости: ультразвуковые признаки стеатоза печени. Положительная динамика индекса FLI: с 50,5 (стеатоз печени не может быть исключён) до 1,2 (стеатоз печени может быть исключён). Данный пример демонстрирует возможность использования индекса FLI для оценки динамики стеатоза печени.

Таблица 11. 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

При сравнении диагностической эффективности индексов фиброза печени было выявлено, что при диагностике стадий фиброза печени F2-F4 оптимальным был индекс NFS (таблица 11). Диагностическая эффективность индексов Fib4 и NFS при диагностике прогрессирующего фиброза печени по сравнению с биопсией печени была сходной (AUROC 0.76 и 0.73 соответственно) [109]. При этом в группе СД2 индексы Fib4 и NFS показали аналогичную диагностическую эффективность (AUROC 0.75 и 0.72 соответственно) [110].

В процессе исследования диагностической эффективности индексов, характеризующих стеатоз и фиброз печени, были выявлены факторы, влияющие на эффективность некоторых индексов, таких, как, например, этническая принадлежность, поэтому был проведён дополнительный анализ по диагностической эффективности индексов фиброза печени на популяции пациентов из Центрального федерального округа и из Северо-Кавказского федерального округа (таблицы 12 и 13).

Таблица 12. Оценка диагностической эффективности индексов фиброза печени по сравнению с VCTE у пациентов из Центрального федерального округа [разработано автором]

	Fib8 (n=1780)	Fib4 (n=1843)	NFS (n=1603)
Чувствительность, %	85,3	78,3	81,2

Специфичность, %	75,6	88,6	93,4
------------------	------	------	------

Таблица 13. Оценка диагностической эффективности индексов фиброза печени по сравнению с VCTE у пациентов из Северо-Кавказского федерального округа [разработано автором]

	Fib8 (n=606)	Fib4 (n=614)	NFS (n=565)
Чувствительность, %	74,2	64,3	69,9
Специфичность, %	87,3	87,2	95,9

Было выявлено, что диагностическая эффективность широко распространенного индекса Fib4 была снижена у пациентов из Северо-Кавказского федерального округа по сравнению с пациентами из Центрального федерального округа, что проявлялось в отличии AUROC. Такого эффекта не наблюдалось при сравнении AUROC индекса NFS (рисунок 4). Таким образом, в нашей мультиэтнической популяции использование индекса NFS предпочтительно.

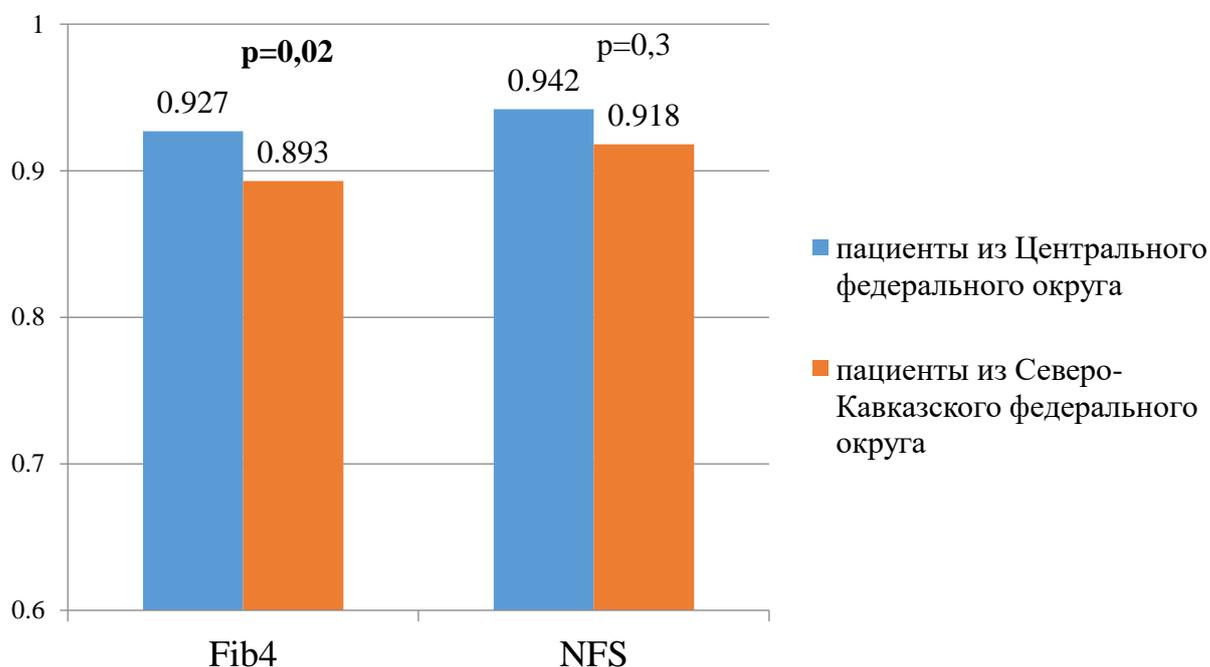


Рисунок 4. Отличие в показателях AUROC при сравнении диагностической эффективности индексов Fib4 и NFS в диагностике фиброза печени F2-F4 в группе пациентов из Центрального федерального округа и Северо-Кавказского федерального округа [разработано автором]

Наилучшими показателями чувствительности и специфичности в отношении диагностики стеатоза печени обладает индекс FLI (96,5 и 82,7% соответственно). Наилучшими показателями чувствительности и специфичности в отношении диагностики фиброза печени стадий F2-F4 обладает индекс NFS (93,1 и 86,8% соответственно). Этническая принадлежность пациента может играть роль в диагностической эффективности индексов оценки фиброза печени, в частности индекса Fib4.

3.3. 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 для уменьшения влияния этих факторов на результаты анализа. При этом при формировании пар были исключены пациенты с нарушениями углеводного обмена с целью снизить влияние специфических ограничений в структуре питания данной категории пациентов. В группе НАЖБП по сравнению с контрольной группой были выше показатели: АЛТ, триглицериды, глюкоза натощак, САР и LSM (таблица 14).

Таблица 14. Сравнение данных антропометрии, биохимического анализа крови и эластометрии между контрольной группой и группой НАЖБП в исследовании особенностей питания при НАЖБП [разработано автором]

Показатели	Контрольная группа (n=73)	Группа НАЖБП (n=73)	p
	Me [Q1 – Q3]	Me [Q1 – Q3]	
Пол, ж (%) / м (%)	61 (83,6%) / 12 (16,4%)	61 (83,6%) / 12 (16,4%)	1,0
Возраст, лет	53 [43 - 60]	53 [46 - 60]	0,5
Масса тела, кг	78 [68,5 - 86,5]	78 [69 - 85]	0,7
ИМТ, кг/м ²	27,9 [26 - 31,2]	28,4 [26,3 - 31,6]	0,2
Длина окружности талии, см	86,0 [81,3 - 95,8]	86,5 [82 - 94,8]	0,2

Длина окружности бёдер, см	104 [97 - 108]	101 [95 - 104]	0,5
Соотношение длины окружности талии к длине окружности бёдер	0,85 [0,77 - 0,9]	0,88 [0,85 - 0,9]	0,2
СОЭ, см/ч	7 [5 - 13,8]	7 [3 - 12,5]	0,5
Холестерин общий, ммоль/л	7 [5 - 13,8]	7 [3 - 12,5]	0,5
ЛПНП, ммоль/л	3,9 [3,1 - 4,7]	3,7 [3,2 - 4,5]	0,8
ЛПВП, ммоль/л	1,4 [1,1 - 1,7]	1,3 [1,2 - 1,6]	0,7
ТГ, ммоль/л	0,9 [0,7 - 1,3]	1,2 [0,9 - 1,7]	0,008
АЛТ, ЕД/л	18 [14 - 24]	22,7 [17 - 33]	0,004
АСТ, Ед/л	20,9 [18,3 - 24,4]	22,1 [18,4 - 27,8]	0,2
НьА1С, %	5,5 [5,3 - 5,6]	5,5 [5,4 - 5,7]	0,8
Глюкоза, ммоль/л	4,9 [4,7 - 5,3]	5 [4,8 - 5,5]	0,008
САР, дБ/м	217 [197 - 232]	276 [263 - 316]	<0,0001
S1 (n, %)	NA	25 (34,2%)	NA
S2 (n, %)		17 (23,3%)	
S3 (n, %)		31 (42,5%)	
LSM, кПа	4,3 [3,6 - 5]	5 [4,1 - 7]	<0,0001

NA-неприменимо

При сравнении двух исследованных групп не было выявлено отличий в потреблении макронутриентов (таблица 15).

Таблица 15. Суточное потребление энергии, основных макронутриентов и некоторых микронутриентов в сравнении группы контроля и группы НАЖБП [разработано автором]

Параметр	Контрольная группа (n=73)	Группа НАЖБП (n=73)	p	Нормы физиологической
----------	---------------------------	---------------------	---	-----------------------

	Me [Q1 – Q3]	Me [Q1 – Q3]		потребности [107]*
Энергия, ккал	1836 [1424 - 2347]	1824 [1628 - 2375]	0,3	М: 2450; Ж: 1950
Белки, г	76,2 [63,4 - 92,2]	79,9 [64,1 - 110,3]	0,3	М: 80,0; Ж: 63,0
Жиры, г	75,1 [59,1 - 96,7]	83,8 [61,7 - 119,1]	0,1	М: 82,0; Ж: 65,0
Насыщенные жиры, г	27 [19,9 - 36,8]	29,9 [23 - 40,8]	0,2	Не более 10% от суточного рациона: М: < 26,3; Ж: < 20,9
Мононенасыщенные жиры, г	17,9 [12,2 - 23,5]	17,6 [13,8 - 24,8]	0,2	10% от суточного рациона: М: 26,3; Ж: 20,9
Полиненасыщенные жиры, г	12,4 [9,6 - 17,9]	13,4 [9,7 - 20,3]	0,3	6 – 10% от суточного рациона М: 15,8 – 26,3; Ж: 12,5 – 20,9
ω 3-ПНЖК, г	1,1 [0,9 - 1,6]	1,1 [1 - 1,5]	0,9	1 – 2% от суточного рациона М: 2,6 – 5,3; Ж: 2,1 – 4,2
ω 6-ПНЖК, г	8,2 [5,5 - 11,1]	8,4 [6 - 11,4]	0,7	5 – 8% от суточного рациона М: 13,2 – 21,1; Ж: 10,5 – 16,8
Соотношение ω 6/ ω 3			0,6	NA
Углеводы, г	212,7 [150,1 - 283,3]	205,8 [161,8 - 273,9]	1,0	М: 349,0; Ж: 278,0

Пищевые волокна, г	21,9 [15,4 - 27]	22 [17,4 - 27,7]	0,4	20 - 25
Фруктоза, г	10,1 [6,8 - 19]	12,2 [7,8 - 20,3]	0,8	NA
Алкоголь, мл	0,3 [0 - 2,1]	0,3 [0 - 3]	0,4	NA

М – мужчины; Ж – женщины; * - нормы приведены для людей 50 лет 2 группы физической активности; NA- неприменимо

Потребление энергии и макронутриентов в обеих исследованных группах пациентов характеризуется по сравнению с нормами физиологической потребности большим потреблением белка (на 20 – 25%), жиров (на 50 – 60%), в том числе насыщенных жиров (на 40 – 50%), меньшим потреблением углеводов (на 15 – 20%), ω 3-ПНЖК (на 50%) и ω 6-ПНЖК (на 10%) (таблица 15). При этом основными источниками насыщенных жиров для группы НАЖБП были продукты из групп «молоко и яйца» (33%), «мясо и мясные продукты» (13,3%). И хотя в нашем исследовании не было обнаружено корреляции между потреблением насыщенных жиров и степенью стеатоза печени, другими исследователями было показано, что потребление насыщенных жиров прямо коррелировало со степенью стеатоза печени по МРТ, а потребление мононенасыщенных жиров (МНЖК) обратно коррелировало со стадией фиброза печени [111]. Стоит заметить, что потребление МНЖК пациентами группы НАЖБП в нашем исследовании было на нижней границе нормы. Потребление ПНЖК так же было на нижней границе нормы, однако за счёт ω 6-ПНЖК (таблица 15). В рандомизированном клиническом исследовании употребление рационов, богатых МНЖК (20 - 30% от калорийности рациона), положительно влияло на степень стеатоза печени у пациентов с кардиометаболическими факторами риска [113]. Аналогичный эффект был обнаружен и при употреблении рационов, богатых ω 6-ПНЖК (линолевая жирная кислота – 15% от калорийности рациона) [114].

В литературе потребление фруктозы считается фактором, негативно влияющим на состояние печени и НАЖБП в частности, что подтверждается как экспериментами на животных [115], так и эпидемиологическими исследованиями [116, 117]. Нами не было обнаружено отличий в потреблении фруктозы между группой НАЖБП и контрольной группой, что очевидно связано в целом с более низким потреблением фруктов по сравнению с другими популяциями (таблица 15).

Таблица 16. Суточное потребление витаминов в сравнении группы контроля и группы НАЖБП, сравнение с нормами физиологической потребности [86]

Витамин	Контрольная группа (n=73) Me [Q1 – Q3]	Группа НАЖБП (n=73) Me [Q1 – Q3]	p	Нормы физиологической потребности [108]**
Витамин А, мкг	736,3 [535,9 - 1078,8]	939,7 [613,3 - 1221,3]	0,2	М: 900; Ж: 800
Тиамин, мг	1,3 [1 - 1,6]	1,4 [1,1 - 1,7]	0,1	1,5
Рибофлавин, мг	1,7 [1,4 - 2]	1,7 [1,3 - 2,3]	0,1	1,8
Кобаламин, мкг	3,8 [2,1 - 4,9]	3,8 [2,5 - 5,1]	0,3	3,0
Фолаты, мкг	296,1 [202,6 - 345]	291,3 [237 - 384,4]	0,2	400,0
Пиридоксин, мг	1,6 [1,2 - 2,2]	1,8 [1,4 - 2,3]	0,2	2,0
Пантотеновая кислота, мг	4,3 [3,4 - 5,3]	4,3 [3,5 - 5,6]	0,4	5,0
Холин, мг	151,6 [111,4 - 222,3]	165,6 [126,6 - 271]	0,047	500,0***
Витамин С, мг	118,9 [88,1 - 165,3]	140,5 [94 - 192,5]	0,1	100,0
Витамин D, мкг	0,8 [0,5 - 1,3]	1 [0,6 - 1,5]	0,1	15,0
Витамин E, мг	11 [7,6 - 14,6]	10,6 [8,2 - 15,4]	0,6	15,0
Биотин, мкг	3,6 [2,4 - 5,7]	3,8 [2,3 - 6]	1,0	50,0
Ниацин, мг	16,4 [13,5 - 21,1]	17,5 [14,2 - 24,8]	0,2	20,0

* М – мужчины; Ж – женщины

** - нормы физиологической потребности и адекватные уровни потребления приведены для людей 50 лет 2 группы физической активности

*** - приведён адекватный уровень потребления

При сравнении потребления витаминов между группой НАЖБП и контрольной группой было обнаружено, что пациенты из групп НАЖБП потребляют больше холина. Потребление других витаминов не отличалось между группами (таблица 16). При исследовании соответствия потребления витаминов нормам физиологической потребности были обнаружены низкое соответствие потребления витаминов нормам физиологической потребности как в группе НАЖБП, так и в контрольной группе. Только лишь потребление витамина С и кобаламина соответствовало нормам физиологической потребности у 60 – 70% пациентов; рибофлавина – у 40% пациентов; тиамина, фолатов, пиридоксина, пантотеновой кислоты, витамина E, ниацина – у 10 – 30% пациентов (таблица 17).

Таблица 17. Процент пациентов, соответствующий суточному потреблению витаминов по нормам физиологической потребности [86]

Витамин	Контрольная группа (n=73), %	Группа НАЖБП (n=73), %
Витамин А	41,6	55,8
Тиамин	27,3	32,5
Рибофлавин	39	41,6
Кобаламин	59,7	59,7
Фолаты	13	20,8
Пиридоксин	31,2	31,2
Пантотеновая кислота	31,2	35,1
Холин	1,3	2,6
Витамин С	62,3	68,8
Витамин D	0	0
Витамин Е	23,4	24,7
Биотин	0	0
Ниацин	27,3	35,1

Сходный уровень потребления витаминов при сравнении двух исследованных групп связан со сходной структурой питания (рисунок 5). Структура питания исследованных групп не позволяет пациентам получать адекватное количество определённых витаминов из пищи, что может способствовать прогрессированию НАЖБП.

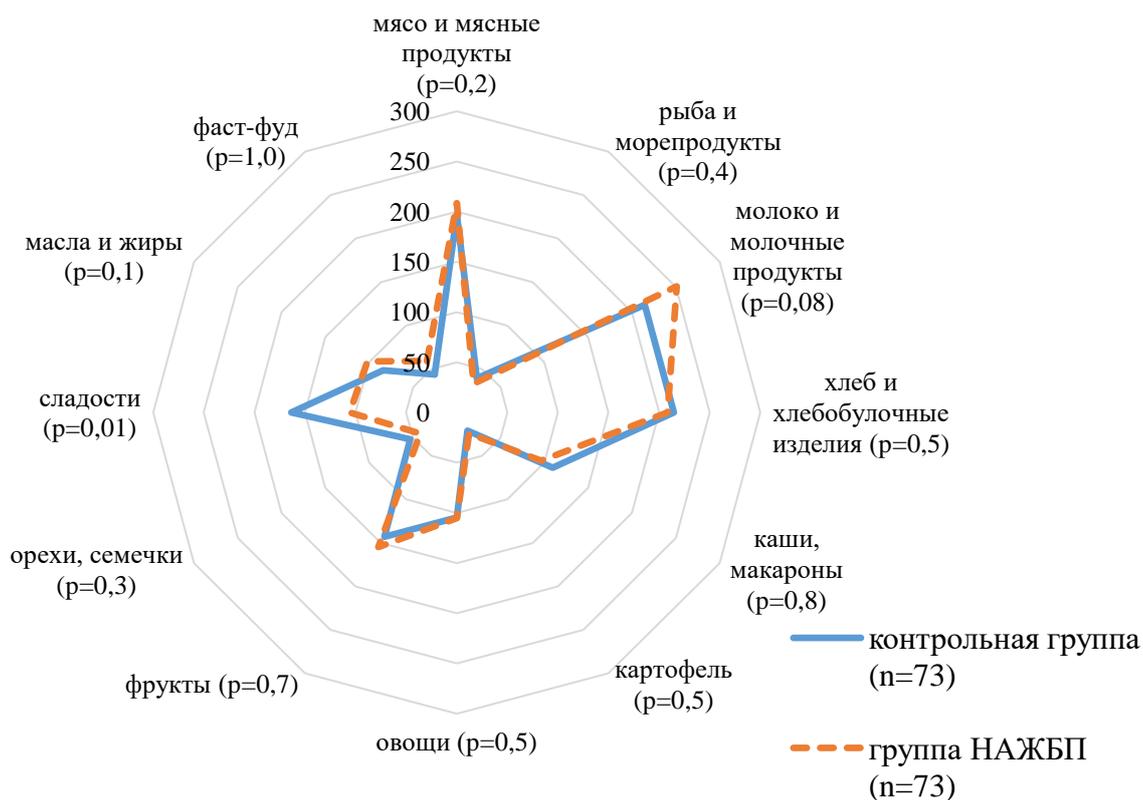


Рисунок 5. Сравнение потребления энергии (в ккал) между группой контроля и группой НАЖБП из различных групп пищевых продуктов [разработано автором]

При анализе потребления энергии 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 (рисунок 5). Данный факт говорит о схожести пищевых паттернов исследованных групп пациентов. Для понимания глобальных особенностей структуры питания исследованных групп пациентов требуется более подробное исследование фактического питания – определение особенностей пищевого паттерна и сравнение потребления пищевых продуктов.

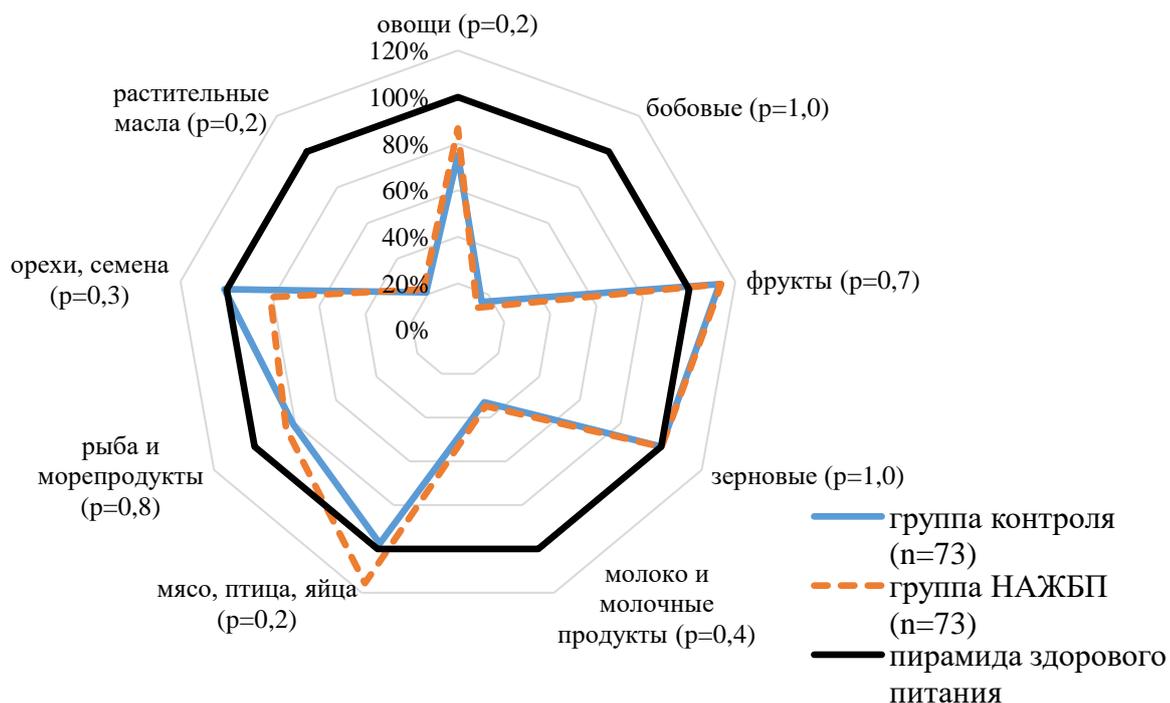


Рисунок 6. Соответствие (в %) потребления групп пищевых продуктов исследованными популяциями пирамиде здорового питания [разработано автором]

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 (в группе НАЖБП) составило 80%, молока и молочных продуктов - 40%, бобовых и растительных масел - 20% от оптимальных по пирамиде здорового питания значений (рисунок 6).

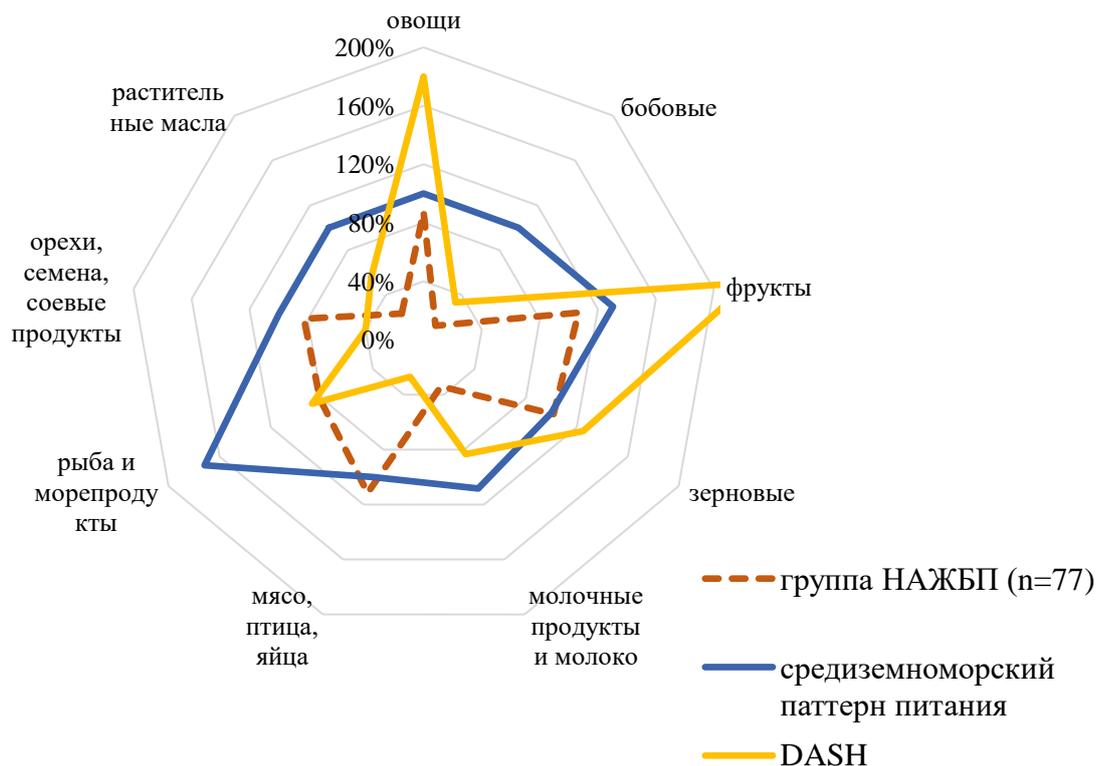


Рисунок 7. Соответствие потребления групп пищевых продуктов группой НАЖБП пищевым паттернам, протективным в отношении развития НАЖБП [разработано автором]

Аналогичные тенденции были обнаружены при сравнении пищевого паттерна группы НАЖБП с пищевыми паттернами, ассоциированными по клиническим исследованиям с улучшением показателей НАЖБП: средиземноморский паттерн, DASH (рисунок 7).

Для детализации различий структуры питания исследованных групп пациентов было принято решение о проведении расширенного анализа потребления внутри групп пищевых продуктов (приложение Б). Было выявлено, что в группе НАЖБП потребляется больше копчёностей, говядины и зелени, винограда, чая, соевого соуса. В то же время пациенты из контрольной группы употребляли больше кисломолочных продуктов, сухофруктов, сухого/полусухого вина. Потребление остальных пищевых продуктов не продемонстрировало статистически значимых отличий (Приложение А). При сравнении потребления энергии между двумя исследованными группами пациентов, различия в потреблении энергии были выявлены только в потреблении энергии из группы пищевых продуктов «молоко и яйца»: пациенты с НАЖБП потребляли больше энергии из этой группы пищевых продуктов, нежели пациенты контрольной группы (рисунок 5).

В данном исследовании потребление «хлеба и хлебобулочных изделий» занимало около 30% от потребления энергии в обеих исследованных популяциях. Однако, во всех рекомендациях по рассматриваемым пищевым паттернам, протективным в отношении НАЖБП, делается упор на потребление прежде всего цельнозерновой продукции [81, 118-120], в то время как у пациентов наших групп потребление белого хлеба, макарон, изделий из теста превышало потребление цельнозернового и чёрного хлеба в 3 раза (данные не показаны). Потребление изделий из переработанного зерна в рамках пищевого паттерна характерного для развитых стран было ассоциировано с увеличением риска развития НАЖБП [121], а клиническое исследование цельнозерновых продуктов продемонстрировало, что включение их на 12 недель в питание пациентов способствует регрессу стеатоза печени, снижает уровни АЛТ, САД [122].

В этом исследовании потребление бобовых также было ниже рекомендуемого пищевыми паттернами, ассоциированными со снижением риска НАЖБП (рисунки 6 и 7). Общее потребление бобовых, в том числе отдельных видов (фасоль, чечевица) было связано со снижением риска развития НАЖБП [123], потребление бобовых было прямо связано со снижением массы тела у людей с ожирением в течение десятилетнего периода [120]. Экстракт оболочки зелёного гороха ингибировал активацию сигнальных путей, ответственных за липогенез, в печени мышей на высокожировом рационе, уменьшал степень стеатоза печени [124]. Белок бобов маш так же уменьшал степень стеатоза печени у мышей на рационе с высоким содержанием жиров [125].

На рисунке 7 показано, что потребление пациентами с НАЖБП растительных масел не укладывается в уровни потребления по средиземноморскому пищевому паттерну и DASH. По сравнению с оливковым маслом, подсолнечное содержит больше ПНЖК за счёт $\omega 6$ -ПНЖК, меньше НЖК, МНЖК, $\omega 3$ и $\omega 9$ -ПНЖК [126, 127]. Различия в составе потребляемых жирных кислот могут играть роль в развитии НАЖБП, в том числе высокое содержание $\omega 6$ -ПНЖК/ $\omega 3$ -ПНЖК [128]. Однако, в клиническом исследовании продолжительностью двенадцать недель с заменой животных жиров подсолнечным маслом было показано благоприятное влияние последнего на ИМТ, САД, ЛПНП, окружность талии у женщин с НАЖБП, вероятно, за счёт увеличения в рационе доли ПНЖК [129]. Так же было показано, что пациенты с НАЖБП потребляют больше НЖК, чем пациенты контрольной группы: 14% против 10% от калорийности суточного рациона. Рекомендуемый уровень потребления НЖК для предупреждения роста инсулинорезистентности у людей с НАЖБП: 7 – 10% от калорийности суточного рациона [130]. Тем не менее, жирнокислотный состав различных пищевых продуктов обладает уникальным профилем [131-133], и вопрос заключается в том, какой профиль

поступления липидов сформирован привычным питанием у пациентов с НАЖБП, а какой должен стать протективным для этого заболевания, и как его воспроизвести в реальном рационе.

В данном исследовании, пациенты группы НАЖБП потребляли на 40% меньше пищевых продуктов из группы «молоко и молочные продукты», чем рекомендовано по пирамиде здорового питания (рисунок 6). В других исследованиях употребление кефира мужчинами с дислипидемией способствовало снижению ЛПНП, фактора адгезии VCAM1, провоспалительных цитокинов TNF α и IL6 [134]. Эксперимент на мышах на высокожировом рационе показал, что кефир снижает степень стеатоза печени за счёт снижения экспрессии факторов окисления жирных кислот PPAR α , АОХ в печени и жировой ткани [135].

В исследованиях было показано, что употребление красного и переработанного мяса связано с увеличением риска развития НАЖБП [136] и фиброза печени [137]. Эта связь в значительной мере была опосредована ожирением и инсулинорезистентностью [138, 139]. По некоторым данным, употребление более 2 яиц в неделю существенно повышает риск развития НАЖБП [140]. В этом исследовании потребление пищевых продуктов из группы «мясо, птица, яйца» превышало на 10% потребления, рекомендованного по пирамиде здорового питания (рисунок 6).

В нашем исследовании потребление рыбы у пациентов обеих групп было низким (рисунок 6). Население стран с традиционно высоким потреблением рыбы (Япония) отличаются существенно более низкой заболеваемостью НАЖБП, чем у жителей других регионов [141, 142]. Исследователи из Кореи продемонстрировали протективную роль потребления жирной морской рыбы в развитии НАЖБП [143]. С другой стороны, исследователи из Китая заключили, что потребление жирных сортов рыбы увеличивает риск НАЖБП [144].

В нашем исследовании потребление орехов пациентами с НАЖБП было ниже рекомендованных значений (рисунки 6 и 7). Высокий уровень потребления орехов ассоциируется со значимым снижением риска развития НАЖБП [145, 146]. В то же время положительные эффекты орехов на здоровье могут определяться не только их липидным, но и аминокислотным составом, хотя он у большинства орехов признан ограниченным по содержанию незаменимых аминокислот. В недавнем обзоре пришли к выводу, что комбинирование нескольких видов орехов способно сгладить эти недостатки орехов [147]. Орехи в первую очередь являются носителями МНЖК и ПНЖК и соотношения различных жирных кислот являются специфичными для каждого вида орехов [147, 148].

Высокое потребление овощей и фруктов считается основой всех пищевых паттернов, защитных в отношении НАЖБП. Медиана потребления овощей у пациентов из группы НАЖБП в нашем исследовании была ниже норм потребления по пирамиде здорового питания (рисунок 6). Высокое потребление фруктов и овощей было ассоциировано со снижением риска развития НАЖБП [149, 150]. С другой стороны, не обнаружено независимой от ожирения связи между потреблением овощей и фруктов и снижением риска развития НАЖБП [151]. В то же время, высокое разнообразие питания, в том числе за счет широкого спектра употребляемых овощей, было ассоциировано со снижением риска развития НАЖБП [152]. Это говорит о том, что несмотря на наличие во фруктах фруктозы, ее негативное влияние может быть полностью компенсировано наличием во фруктах и овощах полифенольных соединений, клетчатки, других олиго- и полисахаридов.

Все вышеперечисленные пищевые продукты, потребление которых снижено в группе НАЖБП по сравнению с пирамидой здорового питания и защитными в отношении НАЖБП пищевыми паттернами, обладают протективными свойствами в отношении этого заболевания, однако только их совместное употребление за счет взаимного потенцирования эффектов способно формировать протективный относительно НАЖБП пищевой паттерн.

При анализе корреляции несоответствия пищевого паттерна пациентов группы НАЖБП, средиземноморского пищевого паттерна и DASH и показателей эластографии печени, антропометрии, показателей общего анализа крови и биохимии было выявлено, что несоответствие средиземноморскому пищевому паттерну и DASH прямо коррелирует со степенью стеатоза печени (таблица 18).

Таблица 18. Корреляции показателей антропометрии, эластографии печени, биохимии и общего анализа крови с показателем соответствия пищевого паттерна группы НАЖБП (n=430) и средиземноморского пищевого паттерна, DASH [разработано автором]

Показатель	Средиземноморский пищевой паттерн	DASH
Талия, см	0,011	-0,010
Бёдра, см	-0,005	-0,017
Соотношение талия-бёдра	0,007	0,012
стадия фиброза	0,085	0,080
степень стеатоза	0,097	0,114
ИМТ, кг/м ²	0,036	0,048
СОЭ, мм/ х	0,022	0,029

ЛПНП, ммоль/л	-0,015	0,005
ЛПВП, ммоль/л	0,057	0,119
ТГ, ммоль/л	0,069	0,029
АЛТ, Ед/л	0,038	0,029
холестерин общий, ммоль/л	-0,019	0,000
НЬА1С, %	-0,021	-0,102
Глюкоза, ммоль/л	0,056	-0,017

Питание пациентов с НАЖБП имеет ряд особенностей, которые могут участвовать в развитии этого заболевания: по сравнению с нормами физиологической потребности избыточным потреблением жиров (на 50%), в том числе насыщенных жиров (на 40%), меньшим углеводов (на 20%), ω 3-ПНЖК (на 50%). Только у 41,6% пациентов потребление рибофлавина соответствовало нормами физиологической потребности, тиамин, фолатов, пиридоксина, пантотеновой кислоты, витамина Е, ниацина – у 10 – 30% пациентов. По сравнению с средиземноморским пищевым паттерном и пищевым паттерном, построенным на DASH – известным защитным в отношении риска НАЖБП пищевым паттернам, пациенты с НАЖБП потребляли больше мяса и мясных продуктов, яиц, меньше молока и кисломолочных продуктов, рыбы, овощей, в том числе бобовых, орехов, рыбы и морепродуктов. Потребление зерновых продуктов соответствовало рассмотренным пищевым паттернам, однако обеспечивалось преимущественно за счёт белого хлеба и хлебобулочных изделий. Таким образом, пациенты с НАЖБП нуждаются в изменении структуры привычного питания за счет коррекции потребления практически всех пищевых групп: увеличение потребления бобовых, орехов, растительных масел, рыбы, овощей и фруктов, молока и кисломолочных продуктов, цельнозерновых продуктов, и снижение потребления мяса и мясных продуктов, яиц, хлеба и хлебобулочных изделий.

3.4. Липидомный анализ плазмы крови и мембран эритроцитов у пациентов с НАЖБП

Для анализа особенностей метаболизма жирных кислот при НАЖБП, из пациентов контрольной группы и группы НАЖБП с исключением из обеих групп пациентов с нарушениями углеводного обмена было сформировано 40 пар, не отличавшихся по полу, возрасту и ИМТ. В группе НАЖБП по сравнению с контрольной группой были выше глюкоза натощак, САР и LSM (таблица 19).

Таблица 19. Сравнение данных антропометрии, биохимического анализа крови и эластометрии между контрольной группой и группой НАЖБП в исследовании особенностей метаболизма жирных кислот [разработано автором]

Показатель	НАЖБП (n=40) Me [Q1 – Q3]	контроль (n=40) Me [Q1 – Q3]	p
Длина окружности талии, см	91 [84,25 - 103]	86,5 [82 - 96]	0,06
Длина окружности бёдер, см	104 [100 - 108,5]	104 [97,5 - 109]	0,4
Соотношение длины окружности талии к длине окружности бёдер	0,88 [0,83 - 0,91]	0,82 [0,78 - 0,92]	0,2
Возраст, лет	55 [48,25 - 62,75]	55 [47,25 - 64]	0,5
Масса тела, кг	77 [67,25 - 89]	79 [69 - 86]	0,5
ИМТ, кг/ м ²	30,15 [26,55 - 32,08]	28,7 [27,15 - 30,7]	0,054
СОЭ, мм/ч	9 [4,5 - 16,5]	12 [7 - 14]	0,9
ЩФ, Ед/л	58 [49,9 - 74,38]	59,2 [47,3 - 74,23]	0,9
ГТП, Ед/л	25 [20,65 - 39,45]	19,6 [18 - 24,3]	0,07
ЛПНП, ммоль/л	3,84 [3,36 - 4,54]	3,53 [2,5 - 4,36]	0,5
ЛПВП, ммоль/л	1,25 [1,02 - 1,54]	1,4 [1,1 - 1,46]	0,2
ТГ, ммоль/л	1,03 [0,85 - 1,57]	0,92 [0,69 - 1,31]	0,06
АЛТ, Ед/л	21 [15 - 30]	20 [14 - 24]	0,2
АСТ, Ед/л	23,15 [18 - 26,28]	21,6 [19,3 - 24]	1,0
холестерин общий, ммоль/л	5,68 [4,93 - 6,22]	5,57 [4,22 - 6,67]	0,6
НbA1C, %	5,6 [5,5 - 5,8]	5,5 [5,4 - 5,65]	0,7
Глюкоза, ммоль/л	5,02 [4,78 - 5,44]	4,77 [4,43 - 4,92]	0,001
LSM, кПа	5,15 [4,43 - 6,93]	4,9 [3,65 - 5,8]	0,02
САР, дБ/м	294 [268,25 - 318,75]	222 [204,75 - 234]	<0,0001

При исследовании особенностей состава жирных кислот плазмы крови, группа НАЖБП по сравнению с контрольной группой демонстрировала повышенный ω 3-индекс, сниженное содержание докозановой кислоты (C22:0) (таблица 20).

Таблица 20. Отличия в жирных кислотах плазмы крови между группой контроля и группой НАЖБП [разработано автором]

Показатель, нг/г	Группа НАЖБП (n=40) Me [Q1 – Q3]	Группа контроля (n=40) Me [Q1 – Q3]	p
Каприловая кислота (C8:0)	0,14 [0,03 - 0,47]	0,31 [0 - 0,57]	0,9
Каприновая кислота (C10:0)	0,29 [0,13 - 0,78]	0,31 [0 - 0,39]	0,1
Ундекановая кислота (C11:0)	0,02 [0,01 - 0,03]	0,03 [0,02 - 0,62]	0,2
Лауриновая кислота (C12:0)	1,25 [0,83 - 2,39]	1,18 [0,71 - 4,55]	1,0
Тридекановая кислота (C13:0)	0,03 [0,02 - 0,06]	0,03 [0,02 - 0,69]	0,3
Миристиновая кислота (C14:0)	2,7 [1,86 - 4,38]	3,38 [2,02 - 9,56]	0,5
Миристолеиновая кислота (C14:1)	0 [0 - 0,13]	0,05 [0 - 1,81]	0,5
Пентадекановая кислота (C15:0)	1,25 [0,92 - 1,58]	1,37 [0,94 - 8,18]	0,4
Пальмитиновая кислота (C16:0)	236,56 [205,9 - 284,3]	239,56 [217,36 - 604,2]	0,08
Пальмитолеиновая кислота (C16:1)	1,82 [1,37 - 4,31]	1,89 [1,31 - 10,35]	0,4
Гептадекановая кислота (C17:0)	2,23 [1,86 - 2,69]	2,21 [1,69 - 3,35]	0,7
Цис-10-гептадеценная кислота (C17:1)	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0,5
Стеариновая кислота (C18:0)	150,96 [117,26 - 168,93]	144,42 [110,43 - 174,6]	0,8
Олеиновая кислота (C18:1cis)	123,9 [100,4 - 144,11]	113,75 [69,47 - 152,7]	0,9
Линолевая кислота (C18:2cis)	121,86 [99,59 - 190,8]	108,6 [87,2 - 711,9]	0,8
γ -линоленовая кислота (C18:3 ω 6)	0,1 [0,01 - 1,83]	0,18 [0 - 3,83]	0,2
α -линоленовая кислота (C18:3 ω 3)	0,18 [0,09 - 0,49]	0,14 [0 - 7,68]	0,9
Арахидиновая кислота (C20:0)	0,65 [0,45 - 0,94]	0,63 [0,51 - 3,53]	0,2
Цис-11-эйкозеновая кислота (C20:1)	0,93 [0,6 - 1,22]	0,67 [0,38 - 1,5]	0,3
Цис-11,14-эйкозодиеновая кислота (C20:2)	1,44 [0,94 - 1,98]	1,5 [0,66 - 4,48]	0,9
Цис-8,11,14-эйкозатриеновая кислота (C20:3 ω 6)	2,93 [0 - 7,03]	5,43 [2,51 - 20,98]	0,2

Арахидоновая кислота (C20:4 ω 6)	128,12 [98,0 - 164,3]	119,2 [71,8 - 152,3]	0,2
Эйкозапентаеновая кислота (20:5 ω 3)	4,6 [2,59 - 12,32]	2,85 [1,75 - 29,5]	0,9
Докозановая кислота (C22:0)	2,63 [1,66 - 3,17]	3,17 [1,79 - 12,94]	0,04 9
Эруковая кислота (C22:1)	0 [0 - 0,1]	0 [0 - 0,07]	0,5
Трикозановая кислота (C23:0)	0,31 [0,23 - 0,62]	0,34 [0,24 - 1,86]	0,05 3
Тетракозановая кислота (C24:0)	9,18 [7,52 - 11,57]	9,1 [7,34 - 11,52]	0,6
Докозагексаеновая кислота (C22:6)	55,32 [41,52 - 66,7]	42,31 [28,74 - 59,57]	0,3
Нервоновая кислота (C24:1)	7,36 [4,86 - 12,32]	8,91 [5,19 - 15,9]	0,1
ω 3 индекс	6,39 [5,29 - 7,65]	4,86 [3,34 - 6,21]	0,01

При исследовании особенностей состава жирных кислот мембран эритроцитов, группа НАЖБП по сравнению с контрольной группой демонстрировала повышенную концентрацию пальмитиновой кислоты (C16:0), олеиновой кислоты (C18:1cis) (таблица 21).

Таблица 21. Отличия в жирных кислотах мембран эритроцитов между группой контроля и группой НАЖБП [разработано автором]

Показатель, нмоль/г	Группа НАЖБП (n=40) Me [Q1 – Q3]	Группа контроля (n=40) Me [Q1 – Q3]	p
Каприловая кислота (C8:0)	1,86 [0,42 - 9,14]	0,02 [0 - 5,16]	0,1
Каприновая кислота (C10:0)	5,92 [2,3 - 14,42]	7,01 [2,56 - 32,19]	0,4
Ундекановая кислота (C11:0)	0,13 [0,09 - 0,44]	0,49 [0,2 - 2,15]	0,2
Лауриновая кислота (C12:0)	9,64 [6,55 - 29,19]	15,2 [7,76 - 28,26]	0,8
Тридекановая кислота (C13:0)	0,2 [0,14 - 0,42]	0,25 [0 - 0,45]	0,3
Миристиновая кислота (C14:0)	52,19 [33,05 - 83,02]	44,96 [29,9 - 60,0]	0,3
Миристолеиновая кислота (C14:1)	3,14 [1,88 - 5,86]	3,99 [2,44 - 6,88]	1,0
Пентадекановая кислота (C15:0)	17,52 [9,82 - 22,64]	14,47 [0 - 20,51]	0,5
Пальмитиновая кислота (C16:0)	1877,44 [1130,6 - 2558,3]	1343,09 [686,5 - 1735,2]	0,004
Пальмитолеиновая кислота (C16:1)	153,42 [75,32 - 203,67]	77,3 [43,7 - 204,63]	0,5

Гептадекановая кислота (C17:0)	20,36 [14,94 - 27,73]	23,29 [17,01 - 29,05]	0,07
Цис-10-гептадеценная кислота (C17:1)	7,74 [0 - 18,6]	5,32 [0 - 19,66]	0,8
Стеариновая кислота (C18:0)	579,0 [458,21 - 796,21]	472,9 [380,5 - 653,38]	0,3
Олеиновая кислота (C18:1cis)	1145,5 [628,0 - 1777,1]	742,7 [311,1 - 950,9]	0,003
Линолевая кислота (C18:2cis)	2355,75 [1567,32 - 3184,12]	1459,06 [632,94 - 2621,17]	0,1
γ-линоленовая кислота (C18:3ω6)	27 [17,26 - 36,82]	18,21 [11,5 - 33,43]	0,2
α-линоленовая кислота (C18:3ω3)	15,5 [8,11 - 39,77]	17,32 [8,9 - 48,89]	0,5
Арахидиновая кислота (C20:0)	3,41 [1,76 - 35,47]	2,7 [0,44 - 30,33]	0,3
Цис-11-эйкозеновая кислота (C20:1)	6,14 [3,09 - 21,61]	9,71 [5,91 - 30,11]	0,4
Цис-11,14-эйкозодиеновая кислота (C20:2)	10,99 [5,27 - 24,93]	20,18 [5,69 - 35,03]	0,3
Цис-8,11,14-эйкозатриеновая кислота (C20:3ω6)	23,09 [0 - 68,8]	13,26 [0 - 75,33]	0,6
Арахидоновая кислота (C20:4ω6)	501,35 [359,68 - 627,22]	575,31 [278,28 - 684,52]	0,8
Эйкозапентаеновая кислота (C20:5ω3)	39,34 [17,81 - 58,23]	30,19 [20,22 - 44,12]	0,3
Докозановая кислота (C22:0)	9,52 [4,62 - 35,7]	7,96 [4,9 - 92,56]	0,8
Эруковая кислота (C22:1)	0 [0 - 0,01]	0 [0 - 0,01]	0,4
Трикозановая кислота (C23:0)	1,97 [1,24 - 5,29]	2,03 [0 - 3,75]	0,2
Тетракозановая кислота (C24:0)	9,6 [4,51 - 61,18]	31,86 [5,07 - 204,67]	0,3
Докозагексаеновая кислота (C22:6)	169,57 [137,71 - 239,49]	152,9 [92,94 - 215,38]	0,2
Нервоновая кислота (C24:1)	14,63 [6,43 - 42,38]	27,4 [8,82 - 78,84]	0,4
ω3 индекс	2,52 [2,17 - 3,79]	3,16 [2,41 - 4,47]	0,6

При исследовании корреляций уровня жирных кислот плазмы крови и степени стеатоза, стадии фиброза печени было выявлено, что содержание цис-11,14-эйкозодиеновой кислоты отрицательно коррелирует со степенью стеатоза печени, содержание стеариновой кислоты –

отрицательно, цис-8,11,14-эйкозатриеновая – положительно со стадией фиброза печени (таблица 22).

Таблица 22. Корреляция жирных кислот плазмы крови и степенью стеатоза, стадией фиброза печени в группе НАЖБП [разработано автором]

Показатель	стадия фиброза	степень стеатоза
Каприловая кислота (C8:0)	-0,086	0,142
Каприновая кислота (C10:0)	-0,125	0,114
Ундекановая кислота (C11:0)	0,175	-0,147
Лауриновая кислота (C12:0)	0,040	-0,083
Тридекановая кислота (C13:0)	0,179	0,050
Миристиновая кислота (C14:0)	0,050	0,007
Миристолеиновая кислота (C14:1)	0,166	-0,070
Пентадекановая кислота (C15:0)	0,074	-0,018
Пальмитиновая кислота (C16:0)	0,053	0,054
Пальмитолеиновая кислота (C16:1)	0,137	0,056
Гептадекановая кислота (C17:0)	-0,017	-0,152
Цис-10-гептадеценная кислота (C17:1)	-0,017	-0,126
Стеариновая кислота (C18:0)	-0,212	-0,112
Олеиновая кислота (C18:1cis)	0,099	-0,043
Линолевая кислота (C18:2cis)	0,066	-0,134
γ-линоленовая кислота (C18:3ω6)	0,151	-0,003
α-линоленовая кислота (C18:3ω3)	0,037	-0,063
Арахидоновая кислота (C20:0)	0,061	-0,110
Цис-11-эйкозеновая кислота (C20:1)	-0,015	-0,180
Цис-11,14-эйкозодиеновая кислота (C20:2)	0,126	-0,235
Цис-8,11,14-эйкозатриеновая кислота (C20:3ω6)	0,208	0,059
Арахидоновая кислота (C20:4ω6)	0,080	-0,088
Эйкозапентаеновая кислота (20:5ω3)	-0,003	-0,041
Докозановая кислота (C22:0)	-0,129	-0,138
Эруковая кислота (C22:1)	-0,188	0,107
Цис-13,16-докозодиеновая кислота (C22:2ω6)	-0,180	0,094
Трикозановая кислота (C23:0)	0,040	0,004

Тетракозановая кислота (C24:0)	-0,194	-0,097
Докозагексаеновая кислота (C22:6)	-0,090	0,068
Нервоновая кислота (C24:1)	0,065	-0,078
ω3 индекс	-0,131	0,129

При исследовании корреляций уровня жирных кислот мембран эритроцитов и степенью стеатоза, стадией фиброза печени было выявлено, что содержание тридекановой (C13:0) и миристиновой кислот (C14:0), пальмитолеиновой (C16:1) положительно коррелирует со степенью стеатоза печени; пентадекановой кислоты (C15:0), цис-8,11,14-эйкозатриеновой кислоты (C20:3n6), трикозановой кислоты (C23:0) – отрицательно коррелирует со стадией фиброза печени (таблица 23). В литературе не было обнаружено подобных данных о корреляции жирных кислот мембран эритроцитов и показателей эластографии печени.

Таблица 23. Корреляции жирных кислот мембран эритроцитов и показателями эластографии печени в группе НАЖБП [разработано автором]

Показатель	стадия фиброза	степень стеатоза
Каприловая кислота (C8:0)	-0,117	0,050
Каприновая кислота (C10:0)	0,052	-0,022
Ундекановая кислота (C11:0)	0,009	-0,009
Лауриновая кислота (C12:0)	0,125	0,136
Тридекановая кислота (C13:0)	-0,167	0,260
Миристиновая кислота (C14:0)	-0,129	0,269
Миристолеиновая кислота (C14:1)	-0,062	0,123
Пентадекановая кислота (C15:0)	-0,227	0,175
Пальмитиновая кислота (C16:0)	-0,145	0,078
Пальмитолеиновая кислота (C16:1)	-0,111	0,253
Гептадекановая кислота (C17:0)	-0,184	0,054
Цис-10-гептадеценная кислота (C17:1)	0,047	-0,050
Стеариновая кислота (C18:0)	0,048	0,059
Олеиновая кислота (C18:1cis)	0,031	0,128
Линолевая кислота (C18:2cis)	-0,186	0,081
γ-линоленовая кислота (C18:3ω6)	-0,009	0,130
α-линоленовая кислота (C18:3ω3)	0,028	0,142

Арахидоновая кислота (C20:0)	0,103	-0,033
Цис-11-эйкозеновая кислота (C20:1)	0,037	0,000
Цис-11,14-эйкозадиеновая кислота (C20:2)	0,036	-0,031
Цис-8,11,14-эйкозатриеновая кислота (C20:3 ω 6)	-0,223	0,159
Арахидоновая кислота (C20:4 ω 6)	0,073	0,033
Эйкозапентаеновая кислота (20:5 ω 3)	-0,116	-0,049
Докозановая кислота (C22:0)	0,063	-0,120
Эруковая кислота (C22:1)	-0,129	0,080
Трикозановая кислота(C23:0)	-0,206	0,150
Тетракозановая кислота (C24:0)	0,095	-0,077
Докозагексаеновая кислота (C22:6)	0,078	0,074
Нервоновая кислота (C24:1)	-0,010	-0,053
ω 3 индекс	0,043	-0,002

При исследовании корреляций несоответствия между пищевым паттерном пациентов группы НАЖБП и двумя протективными в отношении развития НАЖБП пищевыми паттернами: средиземноморским и DASH не было найдено корреляций между уровнем жирных кислот плазмы крови и показателем несоответствия (таблица 24).

Таблица 24. Корреляции уровня жирных кислот плазмы крови с показателем соответствия пищевого паттерна исследованных групп пациентов и средиземноморского пищевого паттерна, DASH [разработано автором]

Показатель	Средиземноморский пищевой паттерн	DASH
Каприловая кислота (C8:0)	0,003	0,132
Каприновая кислота (C10:0)	0,064	0,086
Ундекановая кислота (C11:0)	-0,088	-0,176
Лауриновая кислота (C12:0)	-0,063	-0,140
Тридекановая кислота (C13:0)	-0,065	-0,175
Миристиновая кислота (C14:0)	-0,036	-0,136
Миристолеиновая кислота (C14:1)	-0,003	-0,084
Пентадекановая кислота (C15:0)	-0,062	-0,137
Пальмитиновая кислота (C16:0)	0,012	0,040
Пальмитолеиновая кислота (C16:1)	0,021	-0,146

Гептадекановая кислота (C17:0)	-0,116	-0,206
Цис-10-гептадеценная кислота (C17:1)	0,002	-0,036
Стеариновая кислота (C18:0)	0,044	0,020
Олеиновая кислота (C18:1cis)	0,008	-0,155
Линолевая кислота (C18:2cis)	-0,018	-0,140
γ-линоленовая кислота (C18:3ω6)	0,031	-0,089
α-линоленовая кислота (C18:3ω3)	-0,003	-0,163
Арахидоновая кислота (C20:0)	-0,025	-0,135
Цис-11-эйкозеновая кислота (C20:1)	-0,021	-0,059
Цис-11,14-эйкозодиеновая кислота (C20:2)	-0,079	-0,203
Цис-8,11,14-эйкозатриеновая кислота (C20:3ω6)	0,053	0,031
Арахидоновая кислота (C20:4ω6)	-0,027	0,011
Эйкозопентаеновая кислота (20:5ω3)	-0,014	-0,073
Докозановая кислота (C22:0)	-0,005	-0,164
Эруковая кислота (C22:1)	0,069	0,158
Трикозановая кислота (C23:0)	-0,026	-0,057
Тетракозановая кислота (C24:0)	0,011	0,020
Докозагексаеновая кислота (C22:6)	-0,074	-0,079
Нервоновая кислота (C24:1)	0,021	-0,080
ω3 индекс	-0,027	0,076

При анализе корреляций несоответствия пищевого паттерна пациентов группы НАЖБП и двух протективных в отношении развития НАЖБП пищевых паттернов и уровнем жирных кислот в мембранах эритроцитов было обнаружено, что содержание тридекановой (C13:0), миристиновой (C14:0), миристолеиновой (C14:1), пентадекановой (C15:0), цис-10-пентадеценной (C15:1), пальмитиновой (C16:0), пальмитолеиновой (C16:1), гептадекановой (C17:0), стеариновой (C18:0), олеиновой (C18:1 cis ω9), линолевой (C18:2 cis ω6), γ-линоленовой (C18:3 ω6), арахидоновой (C20:4 ω6), трикозановой (C23:0), цис-4,7,10,13,16,19-докозагексаеновой (C22:6 ω3) жирных кислот прямо коррелировали с несоответствием двум рассмотренным пищевым паттернам (таблица 25).

Таблица 25. Корреляции уровня жирных кислот мембран эритроцитов с показателем соответствия пищевого паттерна исследованных групп пациентов и средиземноморского пищевого паттерна, DASH [разработано автором]

Показатель	Средиземноморский пищевой паттерн	DASH
Каприловая кислота (C8:0)	0,083	0,201
Каприновая кислота (C10:0)	-0,016	-0,005
Ундекановая кислота (C11:0)	-0,002	0,006
Лауриновая кислота (C12:0)	-0,034	-0,039
Тридекановая кислота (C13:0)	0,129	0,237
Миристиновая кислота (C14:0)	0,225	0,270
Миристолеиновая кислота (C14:1)	0,214	0,261
Пентадекановая кислота (C15:0)	0,191	0,274
Пальмитиновая кислота (C16:0)	0,231	0,255
Пальмитолеиновая кислота (C16:1)	0,252	0,278
Гептадекановая кислота (C17:0)	0,307	0,369
Цис-10-гептадеценная кислота (C17:1)	0,105	0,060
Стеариновая кислота (C18:0)	0,230	0,156
Олеиновая кислота (C18:1cis)	0,241	0,236
Линолевая кислота (C18:2cis)	0,238	0,257
γ-линоленовая кислота (C18:3ω6)	0,226	0,251
α-линоленовая кислота (C18:3ω3)	0,108	0,083
Арахидиновая кислота (C20:0)	0,033	-0,011
Цис-11-эйкозеновая кислота (C20:1)	0,028	-0,014
Цис-11,14-эйкозодиеновая кислота (C20:2)	0,137	0,096
Генэйкозановая кислота (C21:0)	-0,047	-0,047
Цис-8,11,14-эйкозатриеновая кислота (C20:3ω6)	0,197	0,213
Арахидононовая кислота (C20:4ω6)	0,219	0,218
Эйкозапентаеновая кислота (20:5ω3)	0,023	0,050
Докозановая кислота (C22:0)	0,025	-0,014
Эруковая кислота (C22:1)	0,039	0,106
Трикозановая кислота (C23:0)	0,185	0,299
Тетракозановая кислота (C24:0)	0,032	-0,011

Докозагексаеновая кислота (C22:6)	0,202	0,221
Нервоновая кислота (C24:1)	0,063	0,029
ω3 индекс	-0,095	-0,056

В литературе встречается мало исследований, рассматривающих генэйкозановую кислоту (поиск в PubMed по запросу «Heneicosanoic Acid» дал 33 результата). При этом нет данных о связи уровня этой жирной кислоты и патогенеза НАЖБП или заболеваний, сопутствующих НАЖБП. В данной работе генэйкозановая кислота была снижена в группе НАЖБП по сравнению с контрольной группой как в плазме крови (таблица 18), так и в мембранах эритроцитов (таблица 19), что требует подробного исследования данного соединения.

В литературе встречается мало исследований, рассматривающих докозановую (бегеновую) кислоту (C22:0) (поиск в PubMed по запросу «Behenic Acid» дал 350 результата). При этом в единственном исследовании связи этой жирной кислоты и НАЖБП, концентрация докозановой жирной кислоты в фосфолипидах печени по результатам биопсии был прямо связан с тяжестью фиброза печени [152]. В данной работе докозановая кислота была снижена в группе НАЖБП по сравнению с контрольной группой в плазме крови (таблица 18), что требует подробного исследования данного соединения.

Особенности метаболизма пальмитиновой жирной кислоты (C16:0) достаточно хорошо изучены. При НАЖБП концентрация пальмитиновой кислоты повышен в плазме крови [153]. Экзосомы, выделенные от пациентов с НАЖБП содержали больше пальмитиновой кислоты, чем у пациентов из контрольной группы без НАЖБП, при этом выделенные от пациентов с НАЖБП экзосомы индуцировали увеличение экспрессии генов липогенеза и воспаления: ELOVL6, SCD1, TNF- α , MLKL в клеточной линии гепатоцитов [154]. В данной работе так же было обнаружено, что в группе НАЖБП по сравнению с контрольной группой увеличена концентрация пальмитиновой кислоты в мембранах эритроцитов (таблица 21). Так же было обнаружено, что показатель несоответствия пищевого паттерна пациентов с НАЖБП и средиземноморского пищевого паттерном и DASH прямо коррелировал с уровнем пальмитиновой кислоты в мембранах эритроцитов (таблица 25).

Было обнаружено, что элаидиновая кислота (C18:1trans) индуцирует синтез холестерина и увеличивает степень стеатоза печени у мышей C57Bl/6 за счёт активации оси SCAP-SREBP2 [155]. Элаидиновая кислота так же усугубляла пальмитат-индуцированную токсичность в отношении гепатоцитов по сравнению с олеиновой кислотой на модели HepG2 [156]. В данной

работе было обнаружено, что у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой повышено содержание элаидиновой кислоты в мембранах эритроцитов (таблица 21).

Метаболизм арахидоновой жирной кислоты (C20:4 ω 6) достаточно хорошо изучен. Рацион с высоким содержанием жиров у крыс Wistar увеличивал содержание арахидоновой кислоты в печени [157]. Увеличение уровня арахидоновой кислоты в плазме крови на одно стандартное отклонение было связано с увеличением риска развития НАЖБП (OR: 1.07) [158]. В данной работе было обнаружено, что показатель несоответствия пищевого паттерна пациентов с НАЖБП и средиземноморского пищевого паттерном и DASH прямо коррелировал с уровнем арахидоновой кислоты как в плазме крови (таблица 24), так и в мембранах эритроцитов (таблица 25).

Таким образом, обнаруженные изменения в липидоме мембран эритроцитов у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой: увеличение пальмитиновой кислоты (1877,44 [1130,63 - 2558,25] против 1343,09 [686,53 - 1735,18] нмоль/г; $p=0,004$), олеиновой кислоты (1145,47 [628,02 - 1777,1] против 742,74 [311,08 - 950,89] нмоль/г; $p=0,003$). Эти изменения связаны с особенностями питания пациентов с НАЖБП, в частности, с несоответствием их пищевого паттерна известным защитным в отношении НАЖБП пищевым паттернам, таким как средиземноморский пищевой паттерн и паттерн, основанный на DASH: с несоответствием средиземноморскому пищевому паттерну и DASH прямо коррелировали уровни жирных кислот в мембранах эритроцитов: пальмитиновая кислота ($r=0,231$, $r=0,255$), олеиновая кислота ($r=0,241$, $r=0,236$), арахидоновая кислота ($r=0,226$, $r=0,251$). Изменение пищевого паттерна пациентов с НАЖБП может быть эффективным подходом к коррекции нарушений липидома у этих пациентов. *Так же была обнаружена корреляционная связь между жирными кислотами мембран эритроцитов и степенью стеатоза, стадией фиброза печени: тридекановая и миристиновая кислоты и степенью стеатоза ($r=0,260$, $r=0,269$ соответственно), пентадекановая и трикозановая кислоты и стадия фиброза ($r=-0,227$; $r=-0,206$ соответственно). Эти данные говорят о связи изменений липидома крови и показателей печени при НАЖБП.*

3.5. 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

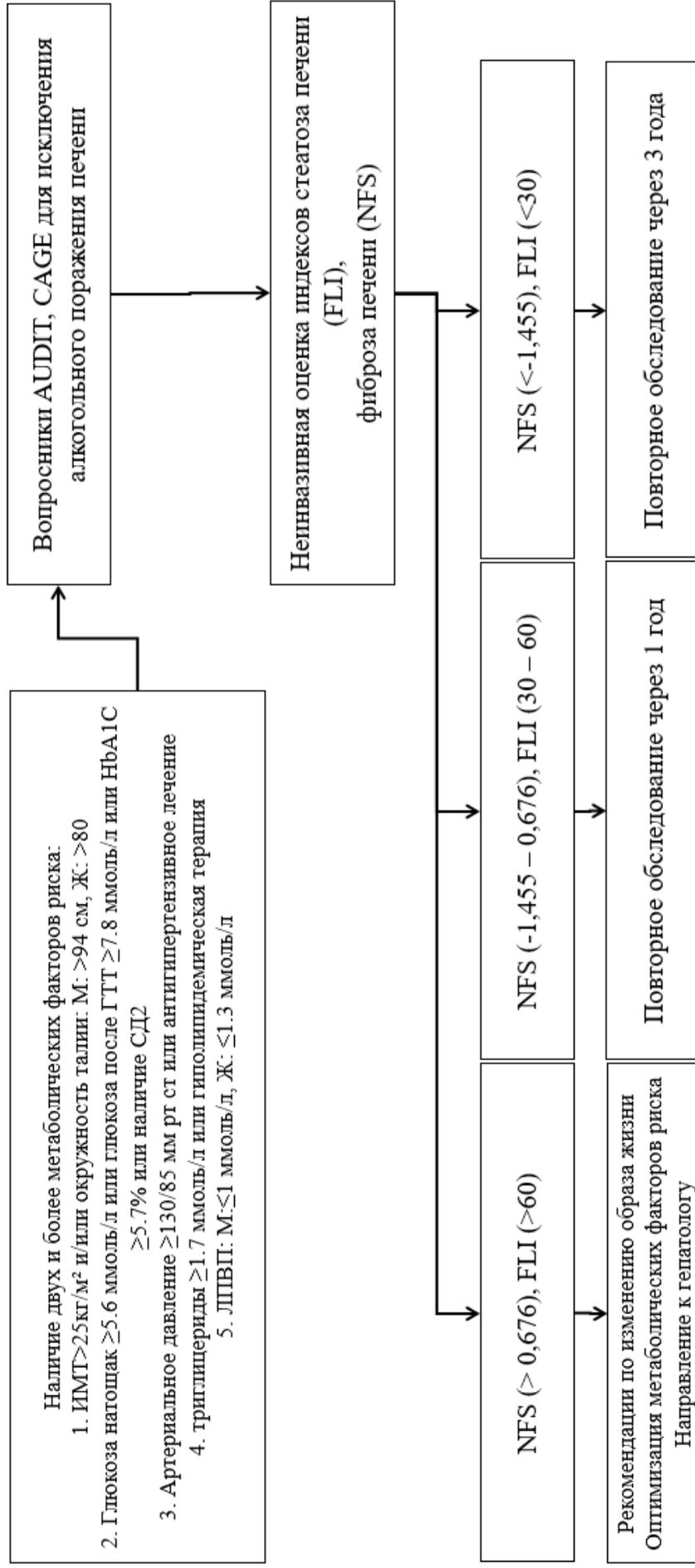
легкодоступных инструментов диагностики и направление данных пациентов на дообследование, на более высокий уровень оказания медицинской помощи. На специализированном уровне оказания медицинской помощи целью является выявление НАЖБП и её тяжёлых проявлений с помощью методов медицинской визуализации, определение 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.

На рисунке 8 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 9 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 10 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 риска пациента по последним. У пациентов с высоким и промежуточным риском производится оценка эластографии печени с CAP, сбор данных фактического питания и оценка жирных кислот мембран эритроцитов. По результатам этого исследования выстраивается дальнейшая тактика ведения пациента.



**Рисунок 8. Алгоритм диагностики НАЖБП на уровне первичной медико-санитарной помощи
[разработано автором]**

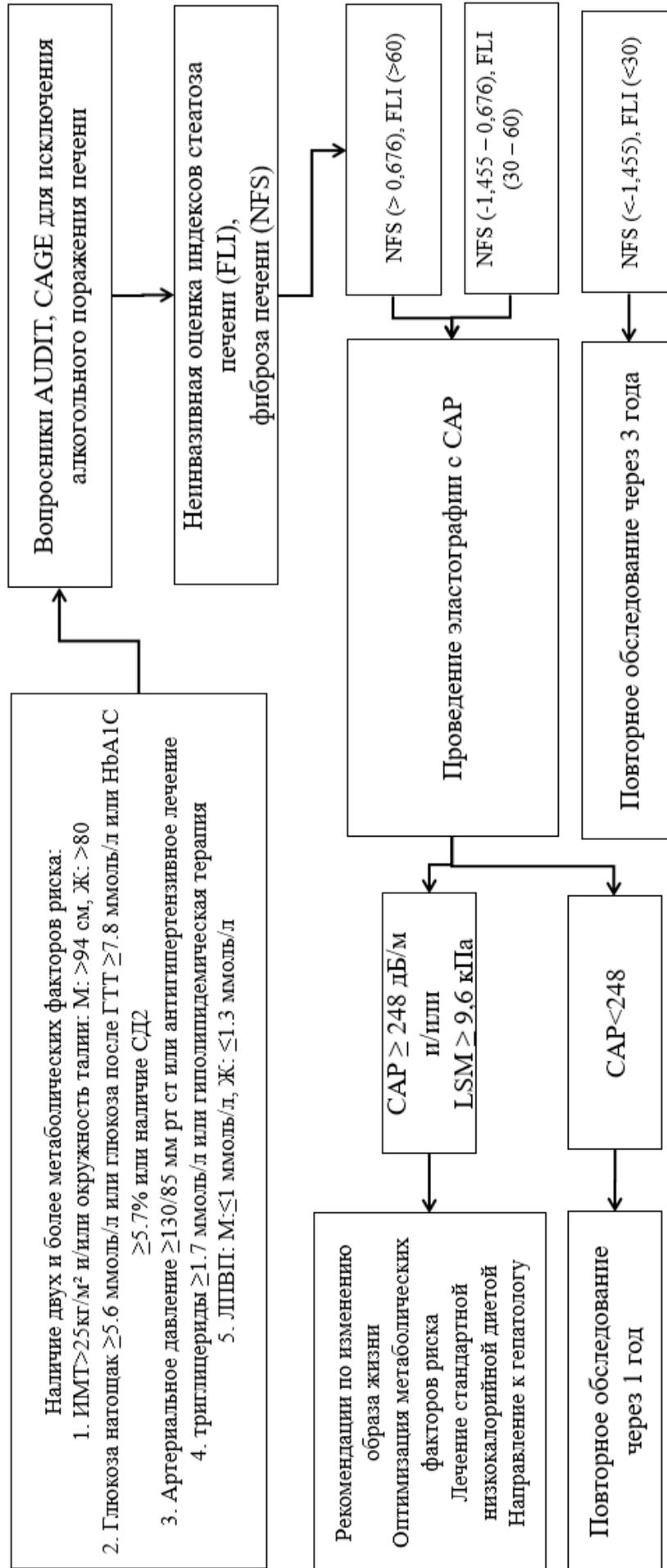


Рисунок 9. Алгоритм диагностики НАЖБП на уровне специализированной медицинской помощи [разработано автором]

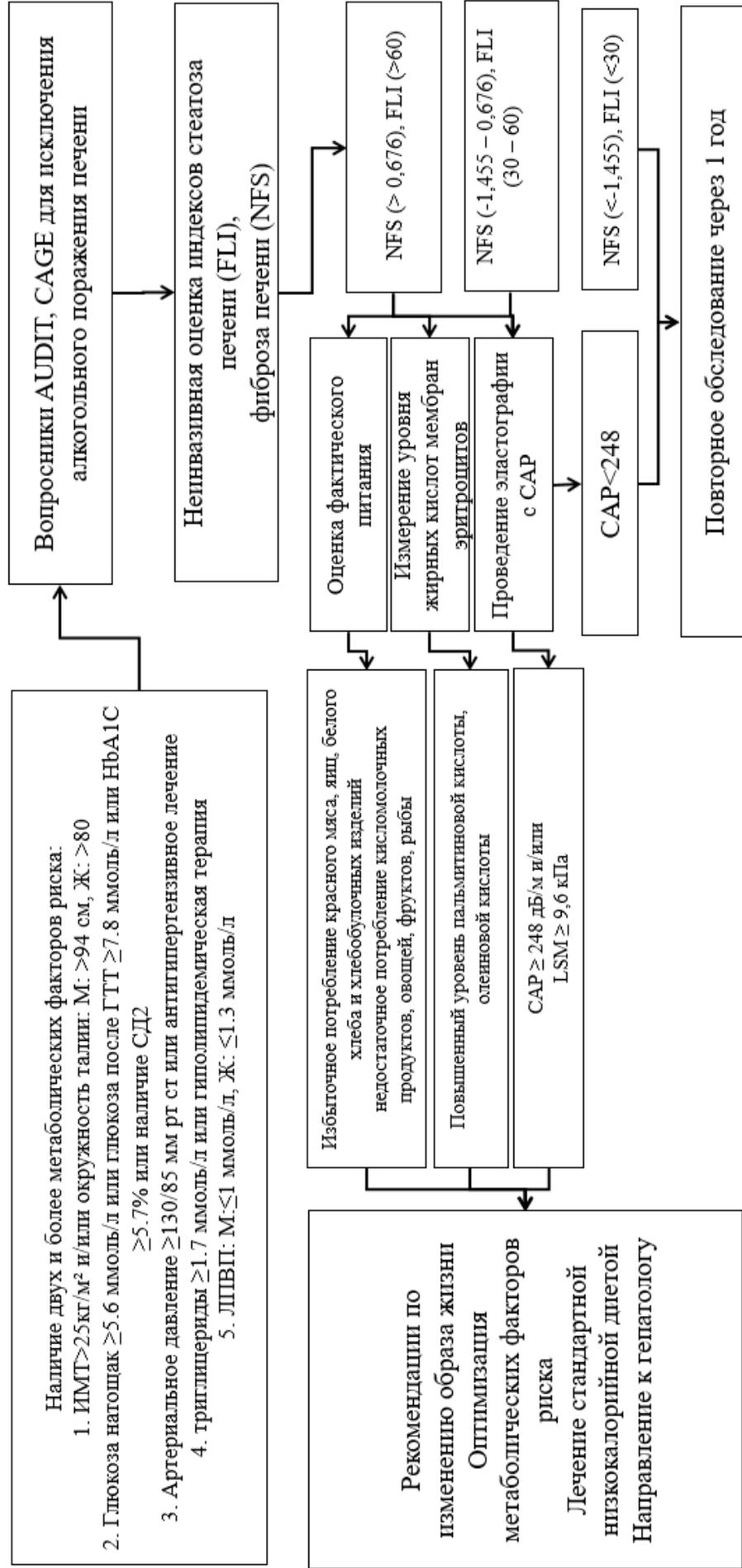


Рисунок 10. Алгоритм диагностики НАЖБП на высокотехнологичном уровне оказания медицинской помощи [разработано автором]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени является одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения, имеющим высокую социальную значимость. Изучение факторов, лежащих в основе развития НАЖБП является важной научной проблемой, решение которой позволит увеличить эффективность лечения этого состояния.

Проведённое исследование с использованием VCTE с CAP позволило выявить распространённость НАСГ у 31,1% пациентов с НАЖБП. НАСГ ассоциирован с большей распространённостью третьей степени стеатоза печени (81,4 против 59,5%; $p < 0,001$) и тяжёлых стадий фиброза печени (F3-F4) (25,1 против 11,4%; $p < 0,001$) по сравнению с простым стеатозом. Важными предикторами как третьей степени стеатоза печени, так и фиброза печени F3-F4 являются НАСГ и инсулинорезистентность.

При анализе диагностической эффективности индексов стеатоза и фиброза печени установлено, что среди четырёх индексов и шкал стеатоза печени (FLI, HSI, NAFLD-LFS, ВААТ), 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). 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). Оптимальным является использование этих индексов стеатоза и фиброза печени в построении диагностических алгоритмов.

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 исследовании соответствия потребления витаминов нормам физиологической потребности было обнаружено, что только лишь потребление витамина С и кобаламина соответствовало нормам физиологической потребности у 70% пациентов; рибофлавина – у 30% пациентов; тиамин, фолатов, пиридоксина, пантотеновой кислоты, витамина Е, ниацина – у 10 – 30% пациентов. Это демонстрирует изменения в потреблении макро- и микронутриентов, которые могут способствовать развитию НАЖБП.

При сравнении с уровнями потребления пищевых продуктов из групп по пирамиде здорового питания, пациенты с НАЖБП потребляли меньше «рыбы и морепродуктов» (80% от уровня пирамиды), «орехов и семян» (80%), «молока и молочных продуктов» (40%), бобовых

(20%), растительных масел (20%); больше продуктов из группы «мясо, птица, яйца» (120%). Данные изменения в пищевом паттерне пациентов с НАЖБП могут играть роль в развитии данного заболевания.

При исследовании особенностей состава жирных кислот в мембранах эритроцитов, группа НАЖБП по сравнению с контрольной группой демонстрировала повышенное содержание пальмитиновой кислоты (1877,44 [1130,63 - 2558,25] против 1343,09 [686,53 - 1735,18] нмоль/г; $p=0,004$), олеиновой кислоты (1145,47 [628,02 - 1777,1] против 742,74 [311,08 - 950,89] нмоль/г; $p=0,003$); При исследовании особенностей состава жирных кислот плазмы крови, у пациентов с НАЖБП по сравнению с контрольной группой было выявлено сниженное содержание 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.

При анализе корреляции несоответствия пищевого паттерна пациента средиземноморскому пищевому паттерну и DASH были выявлены положительные корреляции для миристиновой кислоты ($r=0.225$, $r=0.270$), пальмитиновой кислоты ($r=0.252$, $r=0.255$), пальмитолеиновой кислоты ($r=0.252$, $r=0.278$), гептадекановой кислоты ($r=0.307$, $r=0.367$), олеиновой кислоты ($r=0.241$, $r=0.236$), линолевой кислоты ($r=0.238$, $r=0.257$). Таким образом, у пациентов с НАЖБП происходят изменения в липидоме плазмы крови и мембран эритроцитов, которые связаны с одной стороны, с показателями печени по VSTE с САР, с другой – с особенностями питания этих пациентов.

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 (11,5 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 $\omega 3$ -ПНЖК (-50%), $\omega 6$ -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 кислоты (1877,44 [1130,63 - 2558,25] против 1343,09 [686,53 - 1735,18] нмоль/г; $p = 0,004$), олеиновой кислоты (1145,47 [628,02 - 1777,1] против 742,74 [311,08 - 950,89] нмоль/г; $p = 0,003$) 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 САР на следующем уровне оказания медицинской помощи.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В обследовании пациентов с НАЖБП целесообразно использование комплексной клинико-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 СОКРАЩЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

КТ – компьютерная томография

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ – неалкогольный стеатогепатит

МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРЭ – магнитно-резонансная эластография

ТГ – триглицериды

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СЗД – средиземноморская диета

УЗИ – ультразвуковое исследование

ARFI – acoustic radiation force impulse elastography - акустически-радиационно-импульсная эластография

APRI – aspartate aminotransferase to platelet ratio – соотношение аспартатаминотрансферазы и тромбоцитов

AUDIT – alcohol use disorders identification test - тест на выявление расстройств, связанных с употреблением алкоголя

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

CAP – controlled attenuation parameter – контролируемый параметр затухания

CDT – carbohydrate-deficient transferrin – углевод-дефицитный трансферин

DASH – dietary approaches to stop hypertension – диетический подход к остановке гипертонии

ELF – enhanced liver fibrosis – улучшенная оценка фиброза печени

ION – index of NASH – индекс НАСГ

Fib4 – fibrosis-4 score – шкала фиброза-4

Fib8 – fibrosis-8 score – шкала фиброза-8

FLI – fatty liver index – индекс жирового гепатоза

HSI – hepatic steatosis index – индекс стеатоза печени

NFS – NAFLD fibrosis score – шкала фиброза при НАЖБП

OR – odds ratio – отношение шансов

RR – risk ratio – отношение рисков

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mitra S., De A., Chowdhury A. Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases // *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 5. – № 16. doi:10.21037/tgh.2019.09.08
2. Jennison E., Patel J., Scorletti E., Byrne C. Diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease // *Postgrad. Med. J.* – 2019. – Vol. 95. – № 1124. – P. 314-322. doi:10.1136/postgradmedj-2018-136316
3. Le M.H., Yeo Y.H., Li X., et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A Systematic Review and Meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2022. – Vol. 20. – № 12. – P. 2809-2817. doi:10.1016/j.cgh.2021.12.002
4. Zhang X. Prevalence and factors associated with NAFLD detected by vibration controlled transient elastography among US adults: Results from NHANES 2017-2018/ Zhang X., Heredia N.I., Balakrishnan M., Thrift A.P.. // *PLoS One.* – 2021. – Vol 16. № 6. e0252164. doi:10.1371/journal.pone.0252164
5. В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, И.В. Маев, А.С. Трухманов, Д.В. Блинов, Л.К. Пальгова, В.В. Цуканов, Т.И. Ушакова. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, копрологии.* – 2015. – Т. 25. – № 6. – С.31-38
6. Ciardullo S., Grassi G., Mancina G., Perseghin G. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2022. – Vol. 34. – № 4. – P. 365-371. doi:10.1097/MEG.0000000000002299
7. Yong J.N., Ng C.H., Lee C.W., et al. Non-alcoholic fatty liver disease association with structural heart, systolic and diastolic dysfunction: a meta-analysis // *Hepatol. Int.* – 2022. – Vol. 16. – № 2. – P. 269-281. doi:10.1007/s12072-022-10319-6
8. Alon L., Corica B., Raparelli V., et al. Risk of cardiovascular events in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2022. – Vol. 29. – № 6. – P. 938-946. doi:10.1093/eurjpc/zwab212
9. Mantovani A., Petracca G., Beatrice G., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of incident extrahepatic cancers: a meta-analysis of observational cohort studies // *Gut.* – 2022. – Vol. 71. – № 4. – P. 778-788. doi:10.1136/gutjnl-2021-324191
10. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *Diabetologia.* – 2016. – Vol. 59. – № 6. – P. 1121-1140. doi:10.1007/s00125-016-3902-y

11. Liebe R., Esposito I., Bock H.H., et al. Diagnosis and management of secondary causes of steatohepatitis // *J. Hepatol.* – 2021. – Vol. 74. – № 6. – P. 1455-1471. doi:10.1016/j.jhep.2021.01.045
12. McCuker M. T., Basquille J., Khwaja M., et al. Hazardous and harmful drinking: a comparison of the AUDIT and CAGE screening questionnaires // *QJM: An International Journal of Medicine.* – 2002. – Vol. 95. – P. 591–595,
13. Morinaga M., Kon K., Uchiyama A., et al. Carbohydrate-deficient transferrin is a sensitive marker of alcohol consumption in fatty liver disease // *Hepatol. Int.* – 2022. – Vol. 16. – № 2. P. 348-358. doi:10.1007/s12072-022-10298-8
14. Papatheodoridi M., Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts // *Curr. Pharm. Des.* – 2018. – Vol 24. – № 38. – P. 4574-4586. doi:10.2174/1381612825666190117102111
15. Takahashi Y., Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – № 42. – P. 15539-15548. doi:10.3748/wjg.v20.i42.15539
16. Ratziu V., Charlotte F., Heurtier A., et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease // *Gastroenterology.* – 2005. – Vol. 128. – № 7. – P. 1898-1906. doi:10.1053/j.gastro.2005.03.084
17. Kleiner D.E., Makhlouf H.R. Histology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis in Adults and Children // *Clin. Liver Dis.* – 2016. – Vol. 20. – № 2. – P. 293-312. doi:10.1016/j.cld.2015.10.011
18. Dulai P.S., Sirlin C.B., Loomba R. MRI and MRE for non-invasive quantitative assessment of hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD and NASH: Clinical trials to clinical practice // *J Hepatol.* – 2016. – Vol. 65. – № 5. – P. 1006-1016. doi:10.1016/j.jhep.2016.06.005
19. Hernaez R., Lazo M., Bonekamp S., et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: a meta-analysis // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54. – № 3. – P. 1082-1090. doi:10.1002/hep.24452
20. Jiang W., Huang S., Teng H., et al. Diagnostic accuracy of point shear wave elastography and transient elastography for staging hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis // *BMJ Open.* – 2018. – Vol. 8. – № 8. doi:10.1136/bmjopen-2018-021787
21. Zhang X., Wong G.L., Wong V.W. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Mol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 26. – № 2. – P. 128-141. doi:10.3350/cmh.2019.0001n
22. Lin Y., Li H., Jin C., Wang H., Jiang B. The diagnostic accuracy of liver fibrosis in non-viral liver diseases using acoustic radiation force impulse elastography: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15. – № 1. doi:10.1371/journal.pone.0227358

23. Pu K., Wang Y., Bai S., et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // *BMC Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 51. doi:10.1186/s12876-019-0961-9
24. Selvaraj E.A., Mózes F.E., Jayaswal A.N.A., et al. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis // *J. Hepatol.* – 2021. – Vol. 75. – № 4. – P. 770-785. doi:10.1016/j.jhep.2021.04.044
25. Dvorak K., Stritesky J., Petrtyl J., et al. Use of non-invasive parameters of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in daily practice--an exploratory case-control study // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – № 10. doi:10.1371/journal.pone.0111551
26. Amacher D.E. Progress in the search for circulating biomarkers of nonalcoholic fatty liver disease // *Biomarkers.* – 2014. – Vol. 19. – № 7. – P. 541-552. doi:10.3109/1354750X.2014.958535
27. He L., Deng L., Zhang Q., et al. Diagnostic Value of CK-18, FGF-21, and Related Biomarker Panel in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Biomed. Res. Int.* – 2017. – 9729107. doi:10.1155/2017/9729107
28. Lee J., Vali Y., Boursier J., et al. Accuracy of cytokeratin 18 (M30 and M65) in detecting non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis: A systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15. – № 9. e0238717. doi:10.1371/journal.pone.0238717
29. Mózes F.E., Lee J.A., Selvaraj E.A., et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis // *Gut.* – 2022. – Vol. 71. – № 5. – P. 1006-1019. doi:10.1136/gutjnl-2021-324243
30. Huang X., Xu M., Chen Y., et al. Validation of the Fatty Liver Index for Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Middle-Aged and Elderly Chinese // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94. – № 40. – P. e1682. doi:10.1097/MD.0000000000001682
31. Younes R., Rosso C., Petta S., et al. Usefulness of the index of NASH - ION for the diagnosis of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver: An external validation study // *Liver Int.* – 2018. – Vol. 38. – № 4. – P. 715-723. doi:10.1111/liv.13612
32. Marques V., Afonso M.B., Bierig N., et al. Adiponectin, Leptin, and IGF-1 Are Useful Diagnostic and Stratification Biomarkers of NAFLD // *Front Med (Lausanne).* – 2021. – Vol. 8. doi:10.3389/fmed.2021.683250
33. Younossi Z.M., Pham H., Felix S., et al. Identification of High-Risk Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Using Noninvasive Tests From Primary Care and Endocrinology Real-World Practices // *Clin. Transl. Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 12. – № 4. – P. e00340. doi:10.14309/ctg.0000000000000340

34. Woreta T.A., Van Natta M.L., Lazo M., et al. Validation of the accuracy of the FAST™ score for detecting patients with at-risk nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in a North American cohort and comparison to other non-invasive algorithms // *PLoS One*. – 2022. – Vol. 17. – № 4. – P. e0266859. doi:10.1371/journal.pone.0266859
35. Pennisi G., Enea M., Pandolfo A., et al. AGILE 3+ Score for the Diagnosis of Advanced Fibrosis and for Predicting Liver-related Events in NAFLD // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2022. – Vol. S1542-3565. – № 22. doi:10.1016/j.cgh.2022.06.013
36. Sanyal A.J., Foucquier J., Younossi Z.M., et al. Enhanced diagnosis of advanced fibrosis and cirrhosis in individuals with NAFLD using FibroScan-based Agile scores // *J. Hepatol.* – 2023. – Vol. 78. – № 2. – P. 247-259. doi:10.1016/j.jhep.2022.10.034
37. Dali-Youcef N., Vix M., Costantino F., et al. Interleukin-32 Contributes to Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Insulin Resistance // *Hepatol. Commun.* – 2019. – Vol. 3. – № 9. – P. 1205-1220. doi:10.1002/hep4.1396
38. Koutoukidis D.A., Koshiaris C., Henry J.A., et al. The effect of the magnitude of weight loss on non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. // *Metabolism*. – 2021. – Vol. 115. doi:10.1016/j.metabol.2020.154455
39. Koutoukidis D.A., Astbury N.M., Tudor K.E., et al. Association of Weight Loss Interventions With Changes in Biomarkers of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Intern. Med.* – 2019. – Vol. 179. – № 9. – P. 1262-1271. doi:10.1001/jamainternmed.2019.2248
40. Wong V.W., Chan R.S., Wong G.L., et al. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 59. – № 3. – P. 536-542. doi:10.1016/j.jhep.2013.04.013
41. Kawaguchi T., Charlton M., Kawaguchi A., et al. Effects of Mediterranean Diet in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials // *Semin. Liver. Dis.* – 2021. – Vol. 41. – № 3. – P. 225-234. doi:10.1055/s-0041-1723751
42. Haghghatdoost F., Salehi-Abargouei A., Surkan P.J., Azadbakht L. The effects of low carbohydrate diets on liver function tests in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis of clinical trials // *J. Res. Med. Sci.* – 2016. – Vol. 21. – № 53. doi:10.4103/1735-1995.187269
43. Ahn J., Jun D.W., Lee H.Y., Moon J.H. Critical appraisal for low-carbohydrate diet in nonalcoholic fatty liver disease: Review and meta-analyses // *Clin. Nutr.* – 2019. – Vol. 38. – № 5. – P. 2023-2030. doi:10.1016/j.clnu.2018.09.022

44. Luukkonen P.K., Dufour S., Lyu K., et al. Effect of a ketogenic diet on hepatic steatosis and hepatic mitochondrial metabolism in nonalcoholic fatty liver disease // *Proc. Natl Acad. Sci. U S A.* – 2020. – Vol. 117. – № 13. – P 7347-7354. doi:10.1073/pnas.1922344117
45. Tendler D., Lin S., Yancy W.S. Jr., et al. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study // *Dig. Dis. Sci.* – 2007. – Vol. 52. – № 2. – P. 589-593. doi:10.1007/s10620-006-9433-5
46. Houttu V., Csader S., Nieuwdorp M., Holleboom A.G., Schwab U. Dietary Interventions in Patients With Non-alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Front. Nutr.* – 2021. – Vol. 8. – № 716783. doi:10.3389/fnut.2021.716783
47. Xiao M.L., Lin J.S., Li Y.H., et al. Adherence to the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet is associated with lower presence of non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged and elderly adults // *Public Health Nutr.* – 2020. – Vol. 23. – № 4. – P. 674-682. doi:10.1017/S1368980019002568
48. Wehmeyer M.H., Zyriax B.C., Jagemann B., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with excessive calorie intake rather than a distinctive dietary pattern // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95. – № 23. doi:10.1097/MD.0000000000003887
49. Lee C.G., Boyko E.J., Strotmeyer E.S., et al. Association between insulin resistance and lean mass loss and fat mass gain in older men without diabetes mellitus // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2011. – Vol. 59. – № 7. – P. 1217-1224. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03472.x
50. Селезнева К.С., Исаков В.А., Сенцова Т.Б., Кириллова О.О. Анализ эффективности диетотерапии неалкогольного стеатогепатита у больных ожирением с использованием низкокалорийного или изокалорийного рационов // *Вопросы питания.* – Т. 83. – № 5. – С. 72-78. doi: 10.24411/0042-8833-2014-00052
51. He K., Li Y., Guo X., Zhong L., Tang S. Food groups and the likelihood of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // *Br. J. Nutr.* – 2020. – Vol. 124. – № 1. – P. 1-13. doi:10.1017/S0007114520000914
52. Qiu S., Cai X., Sun Z., et al. Association between physical activity and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis // *Therap. Adv. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 10. – № 9. – P. 701-713. doi:10.1177/1756283X17725977
53. Alizaei Yousefabadi H., Niyazi A., Alae S., Fathi M., Mohammad Rahimi G.R.. Anti-Inflammatory Effects of Exercise on Metabolic Syndrome Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Biol. Res. Nurs.* – 2021. – Vol. 23. – № 2. – P. 280-292. doi:10.1177/1099800420958068
54. Zheng G., Qiu P., Xia R., et al. Effect of Aerobic Exercise on Inflammatory Markers in Healthy Middle-Aged and Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Front. Aging. Neurosci.* – 2019. – Vol. 11. – № 98. doi:10.3389/fnagi.2019.00098

55. Luci C., Bourinet M., Leclère P.S., Anty R., Gual P. Chronic Inflammation in Non-Alcoholic Steatohepatitis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies // *Front. Endocrinol (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 11. doi:10.3389/fendo.2020.597648
56. Hayat U., Siddiqui A.A., Okut H., Afroz S., Tasleem S., Haris A.. The effect of coffee consumption on the non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis: A meta-analysis of 11 epidemiological studies // *Ann. Hepatol.* – 2021. – Vol. 20. doi:10.1016/j.aohep.2020.08.071
57. Perumpail B.J., Li A.A., Iqbal U., et al. Potential Therapeutic Benefits of Herbs and Supplements in Patients with NAFLD // *Diseases*. – 2018. – Vol. 6. – № 3. – P. 80. doi:10.3390/diseases6030080
58. Vitaglione P., Mazzone G., Lembo V., et al. Coffee prevents fatty liver disease induced by a high-fat diet by modulating pathways of the gut-liver axis // *J. Nutr. Sci.* – 2019. – Vol 8. – № e15. doi:10.1017/jns.2019.10
59. Yan J.H., Guan B.J., Gao H.Y., Peng X.E. Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97. – № 37. doi:10.1097/MD.00000000000012271
60. Musa-Veloso K., Venditti C., Lee H.Y., et al. Systematic review and meta-analysis of controlled intervention studies on the effectiveness of long-chain omega-3 fatty acids in patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Nutr. Rev.* – 2018. – Vol. 76. – № 8. – P 581-602. doi:10.1093/nutrit/nuy022
61. Stachowska E., Portincasa P., Jamioł-Milc D., Maciejewska-Markiewicz D., Skonieczna-Żydecka K.. The Relationship between Prebiotic Supplementation and Anthropometric and Biochemical Parameters in Patients with NAFLD-A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12. – № 11. – P. 3460. doi:10.3390/nu12113460
62. Zhao H., Yang A., Mao L., Quan Y., Cui J., Sun Y. Association Between Dietary Fiber Intake and Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Adults // *Front. Nutr.* – 2020. – Vol. 7. doi:10.3389/fnut.2020.593735
63. Ngu M.H., Norhayati M.N., Rosnani Z., Zulkifli M.M.. Curcumin as adjuvant treatment in patients with non-alcoholic fatty liver (NAFLD) disease: A systematic review and meta-analysis // *Complement. Ther. Med.* – 2022. – Vol. 68. doi:10.1016/j.ctim.2022.102843
64. Saadati S., Sadeghi A., Mansour A., et al. Curcumin and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo controlled clinical trial // *BMC Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 133. doi:10.1186/s12876-019-1055-4

65. Wang Y., Li J., Zhuge L., et al. Comparison between the efficacies of curcumin and puerarin in C57BL/6 mice with steatohepatitis induced by a methionine- and choline-deficient diet // *Exp. Ther. Med.* – 2014. – Vol. 7. – № 3. – P. 663-668. doi:10.3892/etm.2013.1461
66. Tong C., Wu H., Gu D., et al. Effect of curcumin on the non-alcoholic steatohepatitis via inhibiting the M1 polarization of macrophages // *Hum. Exp. Toxicol.* – 2021. – Vol. 40. – P. S310-S317. doi:10.1177/09603271211038741
67. Mahmoudi A., Butler A.E., Majeed M., Banach M., Sahebkar A.. Investigation of the Effect of Curcumin on Protein Targets in NAFLD Using Bioinformatic Analysis // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14. – № 7. – P. 1331. doi:10.3390/nu14071331
68. Xiao M.W., Lin S.X., Shen Z.H., Luo W.W., Wang X.Y. Systematic Review with Meta-Analysis: The Effects of Probiotics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2021. – Vol. 15. – № 1. – P. 1401 - 1409 doi:10.1155/2019/1484598
69. Liu L., Li P., Liu Y., Zhang Y.. Efficacy of Probiotics and Synbiotics in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Meta-Analysis // *Dig. Dis. Sci.* – 2019. – Vol. 64. – № 12. – P. 3402-3412. doi:10.1007/s10620-019-05699-z
70. Vallianou N., Christodoulatos G.S., Karampela I., et al. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Current Evidence and Perspectives // *Biomolecules.* Systematic Review with Meta-Analysis: The Effects of Probiotics in Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2021. – Vol. 12. – № 1. – P. 56. doi:10.3390/biom12010056
71. Zhou H., Luo P., Li P., et al. Bariatric Surgery Improves Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Systematic Review and Meta-Analysis // *Obes. Surg.* – 2022. – Vol. 32. – № 6. – P. 1872-1883. doi:10.1007/s11695-022-06011-1
72. Kaufmann B., Reza A., Wang B., Friess H., Feldstein A.E., Hartmann D. Mechanisms of nonalcoholic fatty liver disease and implications for surgery // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2021. – Vol. 406. – № 1. – P. 1-17. doi:10.1007/s00423-020-01965-1
73. Laursen T.L., Hagemann C.A., Wei C., et al. Bariatric surgery in patients with non-alcoholic fatty liver disease - from pathophysiology to clinical effects // *World J. Hepatol.* – 2019. – Vol. 11. – № 2. – P. 138-149. doi:10.4254/wjh.v11.i2.138
74. Tsochatzis E.A., Gurusamy K.S., Ntaoula S., Cholongitas E., Davidson B.R., Burroughs A.K. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 54. – № 4. – P. 650-659. doi:10.1016/j.jhep.2010.07.033
75. Karlas T., Petroff D., Sasso M., et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis // *J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 66. – № 5. – P. 1022-1030. doi:10.1016/j.jhep.2016.12.022

76. 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
77. 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-ecg-222-2-55-63
78. Пястолова Н. Б. Индекс Кетле как инструмент оценки физического состояния организма // *Физическая культура. Спорт. Туризм. Двигательная рекреация*. 2020. №4. DOI 10.24411/2500-0365-2020-15406
79. Дубцов Г. Г. Заключение об эффективности научно-технической разработки «Метод анализа характера питания человека в домашних условиях и фактического химического состава диетологических рационов, генерированных с использованием сервиса Nutrilogic». Утверждено Ю. В. Бабиным. МГУПП, 2018
80. Phillips J.A. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025 // *Workplace Health Saf.* – 2021. – Vol 69, – № 8. – P. 395. doi: 10.1177/21650799211026980
81. Campbell A.P. DASH Eating Plan: An Eating Pattern for Diabetes Management // *Diabetes Spectr.* – 2017. – Vol. 30. – № 2. – P. 76-81. doi:10.2337/ds16-0084
82. Bowman S.A., Clemens J.C., Thoeirig R.C. et al. Food Patterns Equivalents Database 2015–2016: methodology and user guide [Electronic resource]. – URL: https://www.researchgate.net/publication/332997053_Food_Patterns_Equivalents_Database_2015-2016_Methodology_and_User_Guide_Acknowledgement_of_Reviewers (accessed February 2025)
83. 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 и без него // *Вопросы питания*. – 2024. – Т. 93. – № 4. – С. 92–103. DOI: 10.33029/0042-8833-2024-93-4-92-103
84. 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

85. Гончаров А.А., Сасунова А.Н., Пилипенко В.И., Исаков В.А. Оценка потребления витаминов пациентами с неалкогольной жировой болезнью печени // Вопросы диетологии. – 2024. – Т. 14. – № 2. – С. 13–21. DOI: 10.20953/2224-5448-2024-2-13-21
86. 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
87. 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
88. A Week With the DASH Eating Plan [Electronic resource]. – URL: <https://www.nhlbi.nih.gov/resources/week-dash-eating-plan>. (accessed February 2025)
89. Mediterranean meal plan [Electronic resource]. – URL: <https://www.diabetes.org.uk/guide-to-diabetes/enjoy-food/eating-with-diabetes/meal-plans/mediterranean>. (accessed February 2025)
90. Xiao Z., Xiaona N., Yanfang W., Shufa D., Ai Z., Wannian L. Dynamic Changes in Dietary Guideline Adherence and Its Association with All-Cause Mortality among Middle-Aged Chinese: A Longitudinal Study from the China Health and Nutrition Survey // *Nutrients*. - 2023. - Vol. 15. - № 6. P. 1401. doi: 10.3390/nu15061401
91. Rose H.G., Oklander M. Improved procedure for the extraction of lipids from human erythrocytes // *J Lipid Res*. – 1965. – Vol. 6. – P. 428-431.
92. Сасунова А.Н., Гончаров А.А., Гаппарова К.М., Исаков В.А. Взаимосвязь сахарного диабета и неалкогольной жировой болезни печени: клинико-инструментальное парное исследование // Терапевтический архив. – 2024. – Т. 96. – № 8. – С. 764-770. DOI: 10.26442/00403660.2024.08.202810
93. Novakovic T., Mekic M., Smilic L., et al. Anthropometric and biochemical characteristics of patients with nonalcoholic fatty liver diagnosed by non-invasive diagnostic methods // *Med. Arch.* – 2014. – Vol. 68. – № 1. – P. 22-26. doi:10.5455/medarh.2014.68.22-26
94. SaykiArslan M., Turhan S., Dincer I., Mizrak D., Corapcioglu D., Idilman R. A potential link between endothelial function, cardiovascular risk, and metabolic syndrome in patients with Non-alcoholic fatty liver disease // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2014. – Vol. 6. – № 109. doi:10.1186/1758-5996-6-109
95. Targher G., Corey K.E., Byrne C.D., Roden M. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus - mechanisms and treatments // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2021. – Vol. 18. – № 9. – P. 599-612. doi:10.1038/s41575-021-00448-y

96. Hoekstra M., Van Eck M.. High-density lipoproteins and non-alcoholic fatty liver disease // *Atheroscler Plus.* – 2023. – Vol. 53. – P. 33-41. doi:10.1016/j.athplu.2023.08.001
97. Di Costanzo A., Ronca A., D'Erasmus L, et al. HDL-Mediated Cholesterol Efflux and Plasma Loading Capacities Are Altered in Subjects with Metabolically- but Not Genetically Driven Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) // *Biomedicines.* – 2020. – Vol. 8. – № 12. – P. 625. doi:10.3390/biomedicines8120625
98. Ostovaneh M.R., Ambale-Venkatesh B., Fuji T., et al. Association of Liver Fibrosis With Cardiovascular Diseases in the General Population: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2018. – Vol. 11. – № 3. e007241 doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.007241
99. Minich A., Arisar F.A.Q., Shaikh N.S., et al. Predictors of patient survival following liver transplant in non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis // *E. Clinical. Medicine.* – 2022. – Vol. 50. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101534
100. Hagström H., Nasr P., Ekstedt M., et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD // *J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 67. – № 6. – P. 1265-1273. doi:10.1016/j.jhep.2017.07.027
101. Verma S., Jensen D., Hart J., Mohanty S.R. Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // *Liver Int.* – 2013. – Vol. 33. – № 9. – P. 1398-1405. doi:10.1111/liv.12226
102. Shroff H., Van Wagner L.B. Cardiovascular Disease in Nonalcoholic Steatohepatitis: Screening and Management // *CurrHepatol Rep.* – 2020. – Vol. 19. – № 3. – P. 315-326. doi:10.1007/s11901-020-00530-0
103. Hagström H., Nasr P., Ekstedt M., et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD // *J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 67. – № 6. – P. 1265-1273. doi:10.1016/j.jhep.2017.07.027
104. Motamed B., Kohansal Vajargah M., Kalantari S., Shafaghi A. HOMA-IR index in non-diabetic patient, a reliable method for early diagnosis of liver steatosis // *Caspian J. Intern. Med.* – 2022. – Vol. 13. – № 3. – P. 519-526. doi:10.22088/cjim.13.3.519
105. Hydes T.J., Ravi S., Loomba R., Gray M.. Evidence-based clinical advice for nutrition and dietary weight loss strategies for the management of NAFLD and NASH // *Clin. Mol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 26. – № 4. – P. 383-400. doi:10.3350/cmh.2020.0067
106. Romero-Gómez M., Zelber-Sagi S., Trenell M.. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise // *J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 67. – № 4. – P. 829-846. doi:10.1016/j.jhep.2017.05.016

107. Nam H., Yoo J.J., Cho Y., et al. Effect of exercise-based interventions in nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review with meta-analysis // *Dig. Liver Dis.* – 2023. – Vol. 55. – № 9. – P. 1178-1186. doi:10.1016/j.dld.2022.12.013
108. Katsagoni C.N., Georgoulis M., Papatheodoridis G.V., Panagiotakos D.B., Kontogianni M.D.. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis // *Metabolism.* – 2017. – Vol. 68. – P. 119-132. doi:10.1016/j.metabol.2016.12.006
109. Mózes F.E., Lee J.A., Selvaraj E.A., et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis // *Gut.* – 2022. – Vol. 71. – № 5. – P. 1006-1019. doi:10.1136/gutjnl-2021-324243
110. Pennisi G., Enea M., Falco V., et al. Noninvasive assessment of liver disease severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and type 2 diabetes // *Hepatology.* – 2023. – Vol. 78. – № 1. – P. 195-211. doi:10.1097/HEP.0000000000000351
111. Попова А.Ю., Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. О новых (2021) Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации // *Вопросы питания.* 2021. Т. 90, № 4. С. 6-19. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19>
112. Stanhope K.L., Havel P.J. Fructose consumption: recent results and their potential implications // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010. – Vol. 1190. – P. 15-24. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05266.x
113. Della P. G., Vetrani C., Lombardi G., Bozzetto L., Annuzzi G., Rivellese A.A. Isocaloric Dietary Changes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in High Cardiometabolic Risk Individuals // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9. – № 10. 1065. doi:10.3390/nu9101065
114. Stanhope K.L., Havel P.J. Fructose consumption: recent results and their potential implications // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2010. – Vol. 1190. – P. 15-24. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.05266.x
115. Toop C.R., Gentili S. Fructose Beverage Consumption Induces a Metabolic Syndrome Phenotype in the Rat: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Nutrients.* – 2016. – Vol. 8. – № 9. 577. doi:10.3390/nu8090577
116. Kelishadi R., Mansourian M., Heidari-Beni M. Association of fructose consumption and components of metabolic syndrome in human studies: a systematic review and meta-analysis // *Nutrition.* – 2014. – Vol. 30. – № 5. – P. 503-510. doi:10.1016/j.nut.2013.08.014

117. Lee D., Chiavaroli L., Ayoub-Charette S., et al. Important Food Sources of Fructose-Containing Sugars and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – № 14. 2846. doi:10.3390/nu14142846
118. Sofi F., Dinu M., Pagliai G., et al. Low-Calorie Vegetarian Versus Mediterranean Diets for Reducing Body Weight and Improving Cardiovascular Risk Profile: CARDIVEG Study (Cardiovascular Prevention With Vegetarian Diet) // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137. – № 11. – P. 1103-1113. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030088
119. D'Alessandro A., Lampignano L., De Pergola G.. Mediterranean Diet Pyramid: A Proposal for Italian People. A Systematic Review of Prospective Studies to Derive Serving Sizes // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11. – № 6. 1296. doi:10.3390/nu11061296
120. Tucci M., Martini D., Del Bo' C., et al. An Italian-Mediterranean Dietary Pattern Developed Based on the EAT-Lancet Reference Diet (EAT-IT): A Nutritional Evaluation // *Foods*. – 2021. – Vol. 10. – № 3. 558. doi:10.3390/foods10030558
121. Tucker L.A. Legume Intake, Body Weight, and Abdominal Adiposity: 10-Year Weight Change and Cross-Sectional Results in 15,185 U.S. Adults // *Nutrients*. – 2023. – Vol. 15. – № 2. 460. doi:10.3390/nu15020460
122. Dorosti M., JafaryHeidarloo A., Bakhshimoghaddam F., Alizadeh M. Whole-grain consumption and its effects on hepatic steatosis and liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled clinical trial // *Br. J. Nutr.* – 2020. – Vol. 123. – № 3. – P. 328-336. doi:10.1017/S0007114519002769
123. Bahrami A., Teymoori F., Eslamparast T., et al. Legume intake and risk of nonalcoholic fatty liver disease // *Indian J. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 38. – № 1. – P. 55-60. doi:10.1007/s12664-019-00937-8
124. Fanghua G., Hua X., Rong T. et al. Green Pea (*Pisum sativum* L.) Hull Polyphenol Extract Alleviates NAFLD through VB6/TLR4/NF- κ B and PPAR Pathways // *J. Agric. Food Chem.* – 2023. – Vol. 71. 16067. DOI: 10.1021/acs.jafc.3c02337
125. Watanabe H., Inaba Y., Kimura K., et al. Dietary Mung Bean Protein Reduces Hepatic Steatosis, Fibrosis, and Inflammation in Male Mice with Diet-Induced, Nonalcoholic Fatty Liver Disease // *J. Nutr.* – 2017. – Vol. 147. – № 1. – P. 52-60. doi:10.3945/jn.116.231662
126. Orsavova J., Misurcova L., Ambrozova J.V., Vicha R., Mlcek J. Fatty Acids Composition of Vegetable Oils and Its Contribution to Dietary Energy Intake and Dependence of Cardiovascular

Mortality on Dietary Intake of Fatty Acids // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16. – № 6. – P. 12871-12890. doi:10.3390/ijms160612871

127. Нечипоренко А. П., Плотникова Л. В., Нечипоренко У. Ю., М. И. Мельникова М. И., Успенская М. В. Исследование растительных масел и их купажей методами инфракрасной спектроскопии отражения и рефрактометрии // Научный журнал НИУ ИТМО. Серия «Процессы и аппараты пищевых производств». – 2018. – № 1. – С. 3-14

128. Simopoulos A.P. An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity // *Nutrients.* – 2016. – Vol. 8. – № 3. – P. 128. doi:10.3390/nu8030128

129. Vahedi H., Atefi M., Entezari M.H., Hassanzadeh A. The effect of sesame oil consumption compared to sunflower oil on lipid profile, blood pressure, and anthropometric indices in women with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized double-blind controlled trial // *Trials.* – 2022. – Vol. 23. – № 1. – P. 551. doi:10.1186/s13063-022-06451-1

130. Kargulewicz A., Stankowiak-Kulpa H., Grzymisławski M. Dietary recommendations for patients with nonalcoholic fatty liver disease // *Prz. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 9. – № 1. – P. 18-23. doi:10.5114/pg.2014.40845

131. Wood J. D. Fatty Acids in Foods and their Health Implications / Wood J. D., Enser M., Richardson R. I., Whittington F. M. – 3 edition. CRC Press., 2007. – P. 87-107

132. Mollica M.P., Trinchese G., Cimmino F., et al. Milk Fatty Acid Profiles in Different Animal Species: Focus on the Potential Effect of Selected PUFAs on Metabolism and Brain Functions // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13. – № 4. – P. 1111. doi:10.3390/nu13041111

133. Paszczyk B., Łuczyńska J. The Comparison of Fatty Acid Composition and Lipid Quality Indices in Hard Cow, Sheep, and Goat Cheeses // *Foods.* – 2020. – Vol. 9. – № 11. 1667. doi:10.3390/foods9111667

134. Bourrie B.C.T., Forgie A.J., Makarowski A., Cotter P.D., Richard C., Willing B.P. Consumption of kefir made with traditional microorganisms resulted in greater improvements in LDL cholesterol and plasma markers of inflammation in males when compared to a commercial kefir: a randomized pilot study // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* – 2023. – Vol. 48. – № 9. – P. 668-677. doi:10.1139/apnm-2022-0463

135. Kim D.H., Kim H., Jeong D., et al. Kefir alleviates obesity and hepatic steatosis in high-fat diet-fed mice by modulation of gut microbiota and mycobiota: targeted and untargeted community

analysis with correlation of biomarkers // *J. Nutr. Biochem.* – 2017. – Vol. 44. – P. 35-43. doi:10.1016/j.jnutbio.2017.02.014

136. Ivancovsky-Wajcman D., Fliss-Isakov N., Grinshpan L.S., et al. High Meat Consumption Is Prospectively Associated with the Risk of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Presumed Significant Fibrosis // *Nutrients.* – 2022. – Vol. 14. – № 17. 3533. doi:10.3390/nu14173533

137. Kim M.N., Lo C.H., Corey K.E., et al. Red meat consumption, obesity, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease among women: Evidence from mediation analysis // *Clin. Nutr.* – 2022. – Vol. 41. – № 2. – P. 356-364. doi:10.1016/j.clnu.2021.12.014

138. Zelber-Sagi S., Ivancovsky-Wajcman D., Fliss-Isakov N., et al. High red and processed meat consumption is associated with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance // *J. Hepatol.* – 2018. – Vol. 68. – № 6. – P. 1239-1246. doi:10.1016/j.jhep.2018.01.015

139. Hashemian M., Merat S., Poustchi H., et al. Red Meat Consumption and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Population With Low Meat Consumption: The Golestan Cohort Study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 116. – № 8. – P. 1667-1675. doi:10.14309/ajg.0000000000001229

140. Mokhtari Z., Poustchi H., Eslamparast T., Hekmatdoost A. Egg consumption and risk of non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Hepatol.* – 2017. – Vol. 9. – № 10. – P. 503-509. doi:10.4254/wjh.v9.i10.503

141. Ito T., Ishigami M., Zou B., et al. The epidemiology of NAFLD and lean NAFLD in Japan: a meta-analysis with individual and forecasting analysis, 1995-2040 // *Hepatol. Int.* – 2021. – Vol. 15. – № 2. – P. 366-379. doi:10.1007/s12072-021-10143-4

142. Teng M.L., Ng C.H., Huang DQ, et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease // *Clin. Mol. Hepatol.* – 2023. – Vol. 29. – P. S32-S42. doi:10.3350/cmh.2022.0365

143. Wang R.Z., Zhang W.S., Jiang C.Q., Zhu F., Jin Y.L., Xu L. Association of fish and meat consumption with non-alcoholic fatty liver disease: Guangzhou Biobank Cohort Study // *BMC Public Health.* – 2023. – Vol. 23. – № 1. 2433. doi:10.1186/s12889-023-17398-6

144. Tan L.J., Shin S. Effects of oily fish and its fatty acid intake on non-alcoholic fatty liver disease development among South Korean adults // *Front. Nutr.* – 2022. – Vol. 9. 876909. doi:10.3389/fnut.2022.876909

145. Chen B.B., Han Y., Pan X., et al. Association between nut intake and non-alcoholic fatty liver disease risk: a retrospective case-control study in a sample of Chinese Han adults // *BMJ Open.* – 2019. – Vol. 9. – № 9. e028961. doi:10.1136/bmjopen-2019-028961

146. Pan L., Sui J., Xu Y., Zhao Q. Effect of Nut Consumption on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Nutrients.* – 2023. – Vol. 15. – № 10. 2394. doi:10.3390/nu15102394

147. Gonçalves B., Pinto T., Aires A., et al. Composition of Nuts and Their Potential Health Benefits-An Overview // *Foods*. – 2023. – Vol. 12. – № 5. 942. doi:10.3390/foods12050942
148. Kim S.A., Shin S. Fruit and vegetable consumption and non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults: a prospective cohort study // *J. Epidemiol. Community Health*. – 2020. – Vol. 74. – № 12. – P. 1035-1042. doi:10.1136/jech-2020-214568
149. Du L.J., He Z.Y., Gu X., et al. Inverse Association of Fruit and Vegetable Consumption with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – № 21. – P. 4559. doi:10.3390/nu14214559
150. Tajima R., Kimura T., Enomoto A., et al. No association between fruits or vegetables and non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged men and women // *Nutrition*. – 2019. – Vol. 61. – P. 119-124. doi:10.1016/j.nut.2018.10.016
151. Ebrahimi M. S., Dehghanseresht N., Dashti F., et al. The association between Dietary Diversity Score and odds of nonalcoholic fatty liver disease: a case-control study // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2022. – Vol. 34. – № 6. – P. 678-685. doi:10.1097/MEG.0000000000002344
152. Fridén M., Rosqvist F., Ahlström H., et al. Hepatic Unsaturated Fatty Acids Are Linked to Lower Degree of Fibrosis in Non-alcoholic Fatty Liver Disease // *Front. Med. (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 8. 814951.. doi:10.3389/fmed.2021.814951
153. Puri P., Wiest M.M., Cheung O., et al. The plasma lipidomic signature of nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 50. – № 6. – P. 1827-1838. doi:10.1002/hep.23229
154. Scavo M.P., Negro R., Arrè V., et al. The oleic/palmitic acid imbalance in exosomes isolated from NAFLD patients induces necroptosis of liver cells via the elongase-6/RIP-1 pathway // *Cell. Death Dis.* – 2023. – Vol. 14. – № 9. – P. 635. doi:10.1038/s41419-023-06161-9
155. Oteng A.B., Loregger A., van Weeghel M., Zelcer N., Kersten S. Industrial Trans Fatty Acids Stimulate SREBP2-Mediated Cholesterologenesis and Promote Non-Alcoholic Fatty Liver Disease // *Mol. Nutr. Food Res.* – 2019. – Vol. 63. – № 19. e1900385. doi:10.1002/mnfr.201900385
156. Sarnyai F., Kereszturi É., Szirmai K., et al. Different Metabolism and Toxicity of TRANS Fatty Acids, Elaidate and Vaccenate Compared to Cis-Oleate in HepG2 Cells // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – Vol. 23. – № 13. 7298. doi:10.3390/ijms23137298
157. Sztolsztener K., Chabowski A., Harasim-Symbor E., Bielawiec P., Konstantynowicz-Nowicka K. Arachidonic Acid as an Early Indicator of Inflammation during Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Development // *Biomolecules*. – 2020. – Vol. 10. – № 8. – P. 1133. doi:10.3390/biom10081133
158. Chen J., Ruan X., Sun Y., Li X., Yuan S., Larsson S.C. Plasma phospholipid arachidonic acid in relation to non-alcoholic fatty liver disease: Mendelian randomization study // *Nutrition*. – 2023. – Vol. 106. 111910. doi:10.1016/j.nut.2022.111910

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А. Формирование групп пищевых продуктов на основании классификации программы Nutrilogic, пищевого паттерна, построенного на DASH и средиземноморского пищевого паттерна [разработано автором]

Группа пищевых продуктов	Nutrilogic	DASH	Средиземноморский пищевой паттерн
Цельнозерновые продукты	Хлеб с отрубями, хлебцы Чёрный хлеб	Отруби, Цельнозерновой хлеб, Цельнозерновые хлопья, крекеры из цельной пшеницы	Кускус, лепешки из цельнозерновой муки, сухари из цельнозерновой муки, питты из цельнозерновой муки, цельнозерновая мука, ржаной хлеб
Нецельнозерновые продукты	Макароны, паста, Белый хлеб, Изделия из теста (блины, булочки, слойки, сушки, пирожки), Печенье, пряники, вафли	Спагетти, Печенье, Лазанья, Гренки	Паста, тосты
крупы	Крупы	Овсяная каша, Белый рис, Бурый рис, батончик мюсли с низким содержанием жира	Овсяные хлопья, овсяные лепёшки,
Бобовые и спаржа	Зернобобовые, Продукты из сои, Стручковая фасоль, спаржа, горошек зеленый	Кукуруза, Зелёные бобы, Зелёный горошек, Арахисовая паста, Арахис	Бобы, горох, хумус, нут, чечевица, спаржа, арахисовая паста, арахис

зелень	Петрушка, укроп, салат, зеленый лук, другая зелень	Сельдерей, Зелёный лук, Салат романо, шпинат	Сельдерей, листья салата, зелень петрушки, базилик, тимьян, мята, орегано
Лук	Лук репчатый	Лук репчатый, Лук шалот	Лук, чеснок, краный лук
Морковь	Морковь	Морковь	морковь
огурцы, перцы, помидор	Огурцы, перцы, помидоры	Огурец, томатная паста томатный соус, томаты, Зелёный перец	Томаты, томатная паста, помидоры черри, красный перец, зелёный перец, жёлтый перец, перец чили, огурец
картофель	Картофель	Картофель	Картофель
Кабачки, патиссоны, тыква, баклажаны	Кабачки, патиссоны, тыква, баклажаны	Цукини	Мускатная тыква, баклажан, кабачок
Грибы	Грибы	Грибы	
Редька, репа, редис, корень сельдерея	Редька, репа, редис, корень сельдерея	Редька, репа, редис, корень сельдерея	
Капуста	Капуста (б/к, цветная, брокколи и др.)	Зелень капусты, Брокколи	савойская капуста
Свекла	Свекла	-	
Яблоки, груши	Яблоки, груша	Яблоко, Яблочный сок, Груша	Яблоки, яблочный сок
Банан, ананас, гранат, киви, азамина, маракуя, папайя, сацума	Банан, ананас, гранат	Банан, Ананас	Банан, киви, азамина, маракуя, ананас, папайя, сацума
Цитрусовые	апельсины,	Апельсин,	Апельсин,

	мандарины, грейпфруты	Апельсиновый сок	апельсиновый сок
Вишня, черешня, слива	Вишня, черешня, слива	-	
Персик, абрикос	Персик, абрикос	Персик	Персик
Ягоды	Ягоды	-	Клубника, малина, ежевика, черника, чёрная смородина
Виноград	Виноград	Виноградный сок	
Бахчевые	Бахчевые (арбуз, дыня)	Дыня	Дыня
Орехи и семена любые	Орехи и семена любые	Миндаль, Семена подсолнечника	Фисташки, миндаль, семена тыквы
Сухофрукты	Сухофрукты	Изюм Сушёный абрикос	
молоко	Молоко с жирностью до 2.5% Молоко с жирностью от 2.5%	Молоко с низким содержанием жира	Молоко, обезжиренное молоко, полуобезжиренное молоко
кисломолочные продукты	Кисломолочные продукты Сметана	Йогурт с низким содержанием жира Сметана	Йогурт с низким содержанием жира, греческий йогурт
Творог	Творог Сырки творожные	Творог с низким содержанием жира	Творог с низким содержанием жира, творог
Сыр	Сыр твёрдый, полутвёрдый, Сыр рассольный	Сыр чедар с низким содержанием жира, сыр пармезан, сыр моцарелла	Пармезан, моцарелла

Белое мясо	Птица, Кролик	Цыплёнок, Индейка	Цыплёнок, индейка
Красное мясо	Колбаса вареная, сосиски, сардельки, Копчености, Говядина, Свинина, Баранина, Субпродукты	Говядина, Ветчина с низким содержанием жира	-
Рыба и морепродукты	Морская рыба, Речная рыба, Креветки, крабы, Кальмары, осьминоги, Мидии, ракушки, Рыбья икра	Треска, Лосось, Тунец	Лосось, треска, тунец, скумбрия
Яйца	Яйца	Яйца	Яйца
растительные масла	Масло растительное	Рапсовое масло, Оливковое масло	Растительное масло, оливковое масло, рапсовое масло
твёрдые жиры	Маргарин, спреды, Сливочное масло, Сало свиное	Маргарин	спред на основе растительного масла
сладости	Сахар, Варенье, повидло, джем, мед, Конфеты, карамель, Шоколад, Пирожные, торты, Зефир, пастила, мармелад, Молоко сгущенное Мороженное	-	Мёд, сахар

Приложение Б. Сравнительная характеристика потребления пищевых продуктов в группе контроля и группе НАЖБП [разработано автором]

Параметр, г/сут	Контрольная группа (n=77)	Группа НАЖБП (n=77)	P
Мясо и мясные продукты			
Колбаса вареная, сосиски, сардельки	0,8 [0 - 8,6]	3,3 [0,4 - 14,3]	0,1
Копчености (колбаса копченая, окорок, ветчина, буженина и др.)	0,4 [0 - 3,3]	2,7 [0 - 8,6]	0,03
Говядина, телятина	10,7 [2,5 - 32,1]	21,4 [6,7 - 42,8]	0,03
Свинина	1,2 [0 - 14,3]	3,3 [0 - 10,7]	0,8
Птица	42,8 [28,5 - 64,2]	62,1 [32,1 - 64,2]	1,0
Субпродукты животных, птиц	3,3 [0 - 6,7]	3,3 [0 - 6,7]	0,6
Свиное сало	0 [0 - 0,4]	0 [0 - 0,4]	0,1
Рыба и морепродукты			
Рыба морская	14,3 [5 - 42,8]	14,3 [5 - 21,4]	0,2
Рыба речная	0 [0 - 2,9]	0 [0 - 5]	0,4
Рыба копченая, вяленая, соленая, рыбные консервы	0,4 [0 - 6,7]	0,4 [0 - 5]	1,0
Креветки, крабы, омары, раки	0,4 [0 - 5]	0,4 [0 - 3,3]	0,3
Кальмар, осьминог	0 [0 - 1,7]	0 [0 - 0,4]	0,7
Морские водоросли	0 [0 - 0,8]	0 [0 - 2,5]	0,2
Икра рыб	0 [0 - 0,7]	0,1 [0 - 0,4]	0,6

Молоко и молочные продукты, яйца			
Молоко с жирностью до 2,5%	0 [0 - 17,1]	0 [0 - 6,7]	0,7
Молоко с жирностью от 2,5%	14,3 [0 - 42,8]	33,3 [0 - 64,2]	0,2
Кисломолочные продукты	13,3 [0 - 85,6]	0 [0 - 28,5]	0,03
Творог	21,4 [7,1 - 42,8]	14,3 [6,7 - 32,1]	1,0
Сметана, сливки	6,4 [1,4 - 10,7]	7,1 [4,3 - 12,8]	0,5
Сыры твердые, полутвердые, плавленые	12,8 [7,1 - 20]	17,1 [4,3 - 30]	0,09
Сыры рассольные (брынза и др.)	0,2 [0 - 7,1]	1,6 [0 - 7,1]	0,2
Яйца	25,7 [14,3 - 51,4]	25,7 [17,1 - 51,4]	0,2
Масло сливочное	2,1 [0,7 - 6,4]	2,1 [0,7 - 6,4]	0,5
Крупы, бобовые, хлеб			
Макароны, паста	14,3 [3,3 - 28,5]	21,4 [8,3 - 42,8]	0,6
Крупы	64,2 [21,4 - 100]	64,2 [28,5 - 85,6]	0,6
Зернобобовые (фасоль, горох, чечевица, соя, арахис)	4,7 [0,8 - 14,3]	3,3 [0 - 13,3]	0,9
Хлеб белый	7,1 [0 - 25]	14,3 [0 - 40]	0,1
Хлеб с отрубям и хлебцы	10 [0 - 30]	4,3 [0 - 25,7]	0,2
Хлеб черный	1,7 [0 - 21,4]	5,7 [0 - 32,1]	0,2
Изделия из теста (блины, булки, слойки, сушки, пирожки)	6,7 [2,7 - 21,4]	10 [3,3 - 21,4]	0,4
Печенье, пряники, вафли	3,3 [0 - 21,4]	1,7 [0 - 14,3]	0,4

Овощи и грибы			
Картофель и блюда из картофеля	14,3 [5 - 42,8]	21,4 [10 - 64,2]	0,3
Огурцы, помидоры, сладкий перец	100 [64,2 - 150]	100 [64,2 - 200]	0,5
Грибы	0,8 [0 - 5]	1,7 [0 - 6,7]	0,7
Лук репчатый	15 [4,3 - 30]	25,7 [10 - 50]	0,053
Петрушка, укроп, салат, зеленый лук, другая зелень	6,4 [2,7 - 10]	10 [4,3 - 20]	0,004
Редька, репа, редис, корень сельдерея	0,5 [0 - 3,3]	2,3 [0 - 8,6]	0,09
Кабачки, патиссоны, тыква, баклажаны	13,3 [1,7 - 30]	14,3 [3,3 - 21,4]	0,8
Капуста (б/к, цветная, брокколи и др.)	14,3 [5 - 42,8]	13,3 [5 - 42,8]	0,8
Свекла	3,3 [0 - 17,8]	10 [1,7 - 21,4]	0,4
Морковь	8,6 [0 - 30]	17,1 [3,3 - 50]	0,3
Стручковая фасоль, спаржа, горошек зеленый	3,3 [0,4 - 7,1]	2,5 [0 - 7,1]	0,8
Фрукты, орехи и сухофрукты			
Яблоки, груша	85,6 [35,7 - 200]	107 [35,7 - 230]	0,6
Банан, ананас, гранат	21,4 [6,7 - 64,2]	25,7 [4 - 64,2]	0,9
Виноград	0,8 [0 - 6,7]	3,3 [0 - 10]	0,058
Цитрусовые (апельсины,	26,7 [1,8 - 64,2]	28,5 [6,7 - 85,6]	0,5

мандарины, грейпфруты и др.)			
Орехи и семена	8,6 [3,3 - 21,4]	7,1 [2 - 15]	0,3
Сухофрукты	7,1 [0,6 - 21,4]	3,3 [0 - 10,7]	0,02
Вишня, черешня, слива	1,6 [0 - 10]	3,3 [0 - 12,3]	0,4
Персик, абрикос	1,2 [0 - 6,7]	2,5 [0 - 14,3]	0,4
Ягоды	6,7 [1,6 - 21,4]	2,9 [0 - 14,3]	0,2
Арбуз, дыня	2,5 [0 - 8,2]	2,5 [0 - 16,7]	0,2
Авокадо	0,8 [0 - 6,7]	0 [0 - 5]	0,3
Кондитерские изделия			
Сахар	0,7 [0 - 8]	0,4 [0 - 5]	0,4
Варенье, повидло, джем, мед	3,6 [0,2 - 12,8]	3,6 [0,3 - 12,8]	0,6
Конфеты, карамель	0 [0 - 4,3]	0 [0 - 1,7]	0,4
Шоколад, конфеты шоколадные	8,6 [1,7 - 17,1]	3,3 [0,4 - 12,8]	0,1
Пирожные, торты	3,3 [0 - 13,3]	3,3 [0,4 - 6,7]	0,2
Зефир, пастила, мармелад	2,7 [0 - 7,1]	1,7 [0 - 8,6]	0,4
Молоко сгущённое	0 [0 - 0,5]	0 [0 - 0]	0,3
Мороженное	1,6 [0 - 6,7]	2,5 [0 - 5,3]	0,3
Напитки			
Чай	200 [85,6 - 360]	300 [180 - 500]	0,001
Кофе	150 [42,8 - 250]	107 [10 - 250]	0,5
Сладкие б/а напитки	0 [0 - 6,7]	0 [0 - 13,3]	0,2
Пиво	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0,6

Вино (сухое/полусухое)	0 [0 - 1,6]	0 [0 - 0]	0,01
Вино (сладкое/полусладкое)	0 [0 - 0]	0 [0 - 0]	0,8
Фаст-фуд			
Пицца	2,1 [0 - 9,3]	2,5 [0 - 10]	0,8
Суши, роллы	2,1 [0 - 8,3]	0,8 [0 - 5]	0,06
Бургеры	0 [0 - 5]	0 [0 - 3,3]	0,9
Шаурма, шаверма, денер	0 [0 - 1,6]	0 [0 - 1,2]	0,4
Чипсы, кукурузные палочки	0 [0 - 0,8]	0 [0 - 0,8]	0,9
Растительное масло			
Растительное масло	5 [1 - 10,7]	5 [3 - 15]	0,3
Соусы			
Соевый соус	0,1 [0 - 0,8]	0,5 [0 - 2,1]	0,02
Кетчуп	0 [0 - 1,1]	0,3 [0 - 1,1]	0,1
Майонез	0,3 [0 - 1,1]	0,5 [0 - 1,7]	0,4