

ПРЕДИКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ТЕЧЕНИЕ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ НАЖБП ПРЕПАРАТАМИ УДХК

PREDICTORS AFFECTING THE COURSE AND EFFECTIVENESS OF NAFLD THERAPY WITH UDCA DRUGS

I. Ufimtseva
S. Yakovleva

Summary. Introduction: NAFLD has many factors that influence its course and prognosis.

Aim. To identify the predictors that have the greatest impact on the treatment of NAFLD with UDCA drugs and to build a mathematical model for predicting the outcome.

Materials and methods: 55 people with NAFLD aged 18 to 65 years, 30 women (54.5 %), 25 men (45.5 %) were included. The average age of the patients was 47.7 ± 9 years. All patients were prescribed UDCA 15 mg/kg for 1 year. The groups were divided according to the achievement of steatosis regression into 2 groups: 1 group with steatosis regression — 31 people (56.4 %) and without steatosis regression — 24 people (43.6 %). All patients underwent general clinical, biochemical blood tests, abdominal ultrasound, abdominal MSCT, liver elastometry on a fibroscan device with an XL sensor, fibrosis indices (FIB4, APRI) and liver steatosis (FLI) were calculated. The results of the study: in the group with steatosis regression, the indices of Sarelastometry, the FLI index, the CIRS-G comorbidity index were significantly lower, the waist circumference, the NОМА index, blood glucose indices were lower and the liver density index according to MSCT was higher ($p < 0.05$). After UDCA therapy, statistically significant differences were achieved in both groups in terms of AST, ALT, total bilirubin, GGTP, OHS, TG, LDL, HDL (Wilcoxon criterion $p < 0.05$), but regression of steatosis was achieved only in 56.4 % of people. After evaluating the predictors of steatosis regression, we identified the main ones: blood glucose, BMI, waist circumference, FLI index. They were included in the prognostic model for evaluating the therapy of liver steatosis.

Conclusions: The factors that have the greatest impact on the development and effectiveness of NAFLD therapy should be taken into account before treatment and adjusted in a timely manner to achieve steatosis regression.

Keywords: NAFLD, obesity, metabolic syndrome, comorbidity.

Уфимцева Ирина Владимировна

врач гастроэнтеролог, ООО Медицинский центр
«Лотос», г. Челябинск,
ufimtsevaiv77@mail.ru

Яковлева София Васильевна

врач кардиолог, заведующая отделением терапии
ООО Медицинский центр «Лотос» г. Челябинск
ysv9090831979@gmail.com

Аннотация. Введение: НАЖБП имеет множество факторов, оказывающих влияние на ее течение и прогноз.

Цель. Выявление предикторов, оказывающих наибольшее влияние на терапию НАЖБП препаратами УДХК и построить математическую модель прогнозирования исхода.

Материалы и методы: включено 55 человек с НАЖБП в возрасте от 18 до 65 лет, женщин 30 человек (54,5 %), мужчин 25 человек (45,5 %). Средний возраст пациентов был $47,7 \pm 9$ лет. Всем пациентам назначалась УДХК 15 мг/кг (Урсосан форте) курсом 12 месяцев. Пациенты разделены по достижению регресса стеатоза на 2 группы: 1 группа с регрессом стеатоза — 31 человек (56,4 %) и без регресса стеатоза — 24 человека (43,6 %). Всем пациентам выполнены общеклинические, биохимические анализы крови, УЗИ брюшной полости, МСКТ брюшной полости, эластометрия печени на аппарате фиброскан с датчиком XL, рассчитаны индексы фиброза (FIB4, APRI) и стеатоза печени (FLI).

Результаты исследования: в группе с регрессом стеатоза были достоверно ниже показатели Сарэластометрии, индекс FLI, индекс коморбидности CIRS-G, была меньше окружность талии, NОМА индекс, показатели глюкозы крови и выше показатель плотности печени по МСКТ ($p < 0,05$). После терапии УДХК статистически значимые различия достигнуты в обеих группах по показателям АСТ, АЛТ, общий билирубин, ГГТП, ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП (критерий Уилкоксона $p < 0,05$), но регресса стеатоза удалось достичь только у 56,4 % человек. Оценив предикторы регресса стеатоза, мы выявили основные из них: глюкоза крови, ИМТ, окружность талии, индекс FLI. Они вошли в прогностическую модель оценки терапии стеатоза печени УДХК.

Выводы: факторы, оказывающие наибольшее влияние на развитие и эффективность терапии НАЖБП должны учитываться для успешного лечения и своевременно корректироваться для достижения регресса стеатоза.

Ключевые слова: НАЖБП, ожирение, метаболический синдром, коморбидность.

Введение

Распространенность НАЖБП связана с постоянным увеличением лиц с ожирением и СД 2-го типа. Исследования, проведенные в России, показывают, что 60 % женщин и 50 % мужчин старше 30 лет имеют избыточную массу тела, а у 22 % населения диагностировано ожирение [1]. Результаты метаанализа 2016 года демонстрируют распространенность НАЖБП 25,2 % среди популяции в мире [9], а по данным метаанализа 2021

года, включающего 116 исследований показано, что распространенность НАЖБП у лиц с избыточной массой тела составляет 50,7 % [10]. Висцеральное ожирение является обязательным критерием метаболического синдрома. В метаанализе М. Chowdhury с соавторами, включающем 10 исследований, было выявлено, что распространенность МС распространена от 20 до 37 % среди населения [2]. Известно, что патология печени может быть одним из факторов начала атеросклеротического поражения сосудов, а атерогенез в печени настоящее

время является модифицируемым фактором кардиоваскулярного риска [3].

По мнению исследователей, центральное место в развитии НАЖБП занимает инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия [4]. У больных с висцеральным типом ожирения происходит усиление липолиза с высвобождением свободных жирных кислот (СЖК), обладающих липотоксичностью и запускающих ряд изменений в органах-мишенях. Избыточное поступление СЖК в гепатоциты способствует развитию печеночной ИР в результате снижения связывания и деградации инсулина. Одновременно с этим тормозится подавляющее действие инсулина на продукцию глюкозы печенью, что приводит к системной гиперинсулинемии и к периферической ИР [5]. На фоне жировой дистрофии печени происходят реакции окисления СЖК, развитие митохондриальной дисфункции, образуются продукты перекисного окисления липидов и активные формы кислорода, провоцирующие повреждение гепатоцитов и развитие стеатогепатита. За счет увеличения провоспалительных цитокинов в печени происходит активация звездчатых клеток, являющихся продуцентами коллагена, что приводит к формированию фиброза печени. В настоящее время патогенез НАЖБП рассматривается как мультифакторный и включает: ИР, липотоксичность, воспаление, дисбаланс цитокинов, активацию иннантного иммунитета и микробиоты кишечника [11,12,13].

Жалобы у данных пациентов могут отсутствовать либо быть неспецифичными. Это затрудняет раннюю диагностику и своевременное лечение НАЖБП. По результатам биохимического исследования крови у пациентов с НАЖБП в стадии стеатоза часто определяются признаки нарушения углеводного (гипергликемия натощак или нарушение толерантности к глюкозе) и/или жирового (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, дислипидемия) обмена [6]. Синдром цитолиза может свидетельствовать о переходе заболевания в стадию стеатогепатита, но нормальные показатели АСТ и АЛТ не исключают воспалительных и фиброзных изменений в печени, а для достоверной диагностики стеатогепатита требуется биопсия печени [7,15].

НАЖБП чаще всего выявляется случайно при плановом ультразвуковом исследовании органов брюшной полости. К основным сонографическим признакам жировой дистрофии печени относятся диффузная гиперэхогенная структура («яркая» печень), усиленная эхоструктура печени по сравнению с почками, нечеткость и сглаженность сосудистого рисунка, дистальное затухание ультразвукового сигнала [8]. Косвенным показателем количественного содержания жира в печени является параметр контролируемого ослабления (САР) — это неинвазивный метод оценки стеатоза печени, который стал доступен для пациентов с ожирением с помощью

аппарата FibroScan с датчиком XL. Он дает возможность определить степень стеатоза и стадию фиброза печени и оценить динамику после лечения. Косвенным маркером стеатоза печени является расчетный индекс стеатоза FLI, являющийся удобным и быстрым способом скрининга на НАЖБП. Он включает: индекс массы тела, окружность талии, уровень триглицеридов и ГТТП крови. Значение FLI менее 30 указывает на отсутствие стеатоза, при значениях 30–60 стеатоз возможен и требуется дальнейшее обследование, а значение более 60 с вероятностью 78 % указывает о наличии НАЖБП [14]. В практической деятельности могут использоваться и другие индексы стеатоза: HSI, LAP, NAFLD-LFS. Для скрининга на фиброз печени также предложены расчетные индексы: NFS (включает возраст, ИМТ, АСТ/АЛТ, тромбоциты крови, наличие гипергликемии и уровень альбумина крови), FIB-4 (включает возраст, АСТ, АЛТ, тромбоциты крови), APRI, BARD. Однако, золотым стандартом диагностики НАЖБП по-прежнему остается биопсия печени, являющаяся дорогостоящим и инвазивным методом [15].

В настоящее время определено множество факторов риска НАЖБП: ожирение, сахарный диабет 2 типа, дислипидемия, гипотиреоз, синдром поликистозных яичников, хроническая болезнь почек, синдром апноэ во сне. Все они оказывают влияние на манифестацию и развитие НАЖБП. Из препаратов, рекомендованных к использованию при НАЖБП доказательную базу, имеют препараты УДХК, витамин Е и тиозолидиндионы [15]. Оценки влияния ведущих факторов риска на регресс стеатоза ранее не проводилось.

Цель работы: выявить предикторы, оказывающие наибольшее влияние на эффективность терапии НАЖБП с использованием УДХК и создать математическую модель прогнозирования успешной терапии.

Материалы и методы

Исследование проведено методом поперечного среза на базе проспективно-когортного исследования. Критерии включения: возраст 18–65 лет, наличие НАЖБП, согласие пациента на исследование. Критерии исключения: злокачественные новообразования, тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, тяжелые заболевания легких и почек, психические заболевания, наличие других по этиологии заболеваний печени.

Включено в исследование 55 человек, с НАЖБП в возрасте от 18 до 65 лет, из них женщин 30 человек (54,5 %), мужчин 25 человек (45,5 %). Средний возраст пациентов был 47,7±9 лет. Всем пациентам назначалась УДХК 15 мг/кг (Урсосан форте) в течение 1 года. Пациенты разделены по достижению регресса стеатоза на 2 группы: 1 группа с регрессом стеатоза — 31 человек (56,4 %) и без регресса стеатоза — 24 человека (43,6 %). За ре-

гресс стеатоза было принято наличие двух критериев из трех: увеличение плотности печени по данным МСКТ до 50 HU и более, снижение показателя Саp по данным эластометрии до 200 db/m и менее, а также значение расчетного индекса FLI менее 60. В работе исследовались антропометрические данные (рост, масса тела, ИМТ, окружность талии), общеклинические, биохимические анализы крови (АСТ, АЛТ, общий и прямой билирубин, амилаза, ГГТП, липидограмма, глюкоза, инсулин, НОМА индекс), УЗИ брюшной полости на аппарате VolusonE8 BT 15 (для скрининга НАЖБП), МСКТ брюшной полости на аппарате PhilipsMX-8000 IDT-16CT (для определения рентгенологической плотности печени и верификации сопутствующих заболеваний), эластометрия печени на аппарате FibroScanXL (для определения фиброза и стеатоза печени), рассчитаны индексы фиброза (FIB4, APRI) и стеатоза печени (FLI). Нами были использованы следующие критерии диагностики НАЖБП: наличие жирового гепатоза по данным УЗИ брюшной полости, значение расчетного индекса стеатоза FLI более 60, значение плотности печени МСКТ менее 50 HU, значение Саp эластометрии печени более 200. Клиническая оценка коморбидности проводилась по кумуляционной шкале CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale), которая включает подсчет количества и тяжести сопутствующих заболеваний и расчет баллов коморбидности. Статистическая обработка исследования проводилась с помощью программы IBMSPSSStatistics 19. Статистически значимые значения при $p < 0,05$. Использовались критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова, количественные данные представлены в виде медианы (Me) с указанием интерквартильного размаха [P25; P75]. При сравнении групп использовались критерии Манна-Уитни и Уилкоксона, проведен корреляционный анализ Спирмена, метод логистической регрессии и анализ ROC-кривой.

Результаты исследования

В результате исследования выявлено, что у пациентов с НАЖБП ожирение встречалось у 31 человека (57%), инсулинорезистентность (повышение НОМА индекса более 2,7) у 36 человек (66%), избыточная масса тела (повышение ИМТ более 25) у 17 (32%), заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ИБС, атеросклероз, нарушения ритма сердца) у 38 человек (69%), заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, колит, холецистит, панкреатит) у 42 человек (76%), заболевания эндокринной системы (гипотиреоз, нарушение гликемии натощак, диффузный токсический зоб) у 16 человек (30%), высокий индекс коморбидности CIRS-G (более 7 баллов) выявлен у 41 человека (75%). Характеристика пациентов представлена на рисунке 1.

На рисунке 2 представлена характеристика пациентов в зависимости по массы тела.

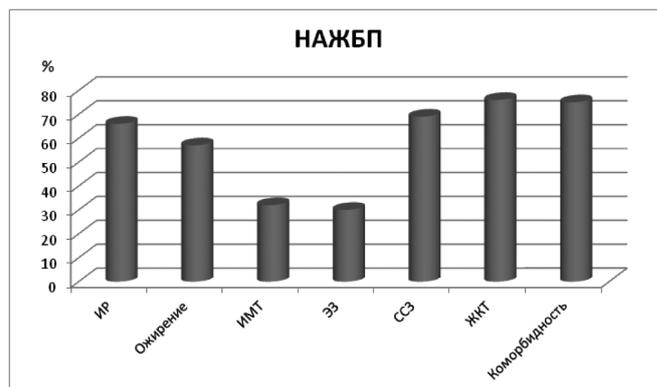


Рис. 1. Характеристика пациентов с НАЖБП
Примечание: ИР — инсулинорезистентность, ИМТ — избыточная масса тела, ЭЗ — эндокринные заболевания, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЖКТ — заболевания желудочно-кишечного тракта, коморбидность — индекс коморбидности CIRS-G > 7 баллов

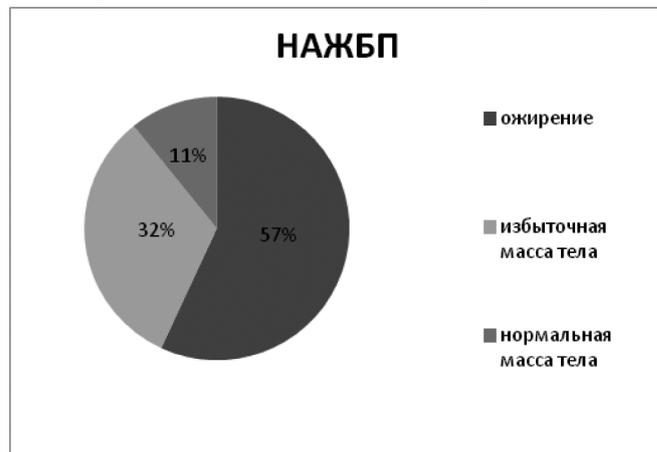


Рис. 2. Характеристика пациентов с НАЖБП в зависимости от массы тела

При проведении исследования, было выявлено, что в группе 1 с регрессом стеатоза были изначально выше показатели плотности печени (соответствует меньшему количеству жировых везикул в печени) в отличие от группы с отсутствием эффекта (Me=47,5 и 37,5 HU соответственно, $p=0,012$), ниже значение Саp по данным эластометрии печени (Me=218 и 275 db/m соответственно, $p=0,003$), ниже расчетный индекс стеатоза FLI (Me=64,5 и Me=87 соответственно, $p=0,007$), ниже показатели уровня глюкозы крови (Me=5,2 и 6,2 ммоль/л соответственно, $p=0,006$), показатели НОМА индекса (Me=2,7 и 4 соответственно, $p=0,005$), окружность талии (Me=90 и 102 см соответственно, $p=0,004$), индекс коморбидности CIRS-G (Me=7 и 8 баллов соответственно, $p=0,017$).

Окружность талии у пациентов 2 группы была статистически больше, чем у 1 группы: Me=102 [93,5;109,2] и Me=90,5 [85;102,5] соответственно, $p=0,004$, индекс НОМА также преобладал по 2 группе (Me=4 [2,5;5,5] Me=2,7 [2,1;3,5] соответственно, $p=0,005$. Это говорит

о преобладании висцерального ожирения и инсулинорезистентности в группе 2.

При проведении корреляционного анализа выявлены корреляционные взаимодействия между исследуемыми показателями (таблица 1).

Таблица 1.

Корреляционные пары, исследуемых показателей при НАЖБП

Корреляционные пары	r_s	p
Плотность печени МСКТ(HU) — Саp (dB/m)	-0,560	<0,001
Саp (dB/m) — индекс стеатоза FLI	0,679	<0,001
Саp (dB/m) — триглицериды крови (ммоль/л)	0,510	0,002
Саp (dB/m) — глюкоза крови (ммоль/л)	0,450	0,003
Саp (dB/m) — ИМТ (кг/м ²)	0,480	0,006
Саp (dB/m) — индекс CIRS-G	0,480	0,004
Саp (dB/m) — окружность талии (см)	0,567	<0,001
Саp (dB/m) — НОМА индекс	0,581	<0,001
Индекс стеатоза FLI — глюкоза крови (ммоль/л)	0,491	0,003
Индекс стеатоза FLI — НОМА индекс	0,501	<0,001
Индекс стеатоза FLI — АЛТ (Ед/л)	0,431	0,002

Наиболее сильные корреляционные взаимодействия были выявлены между показателем Саp эластометрии, индексом FLI и НОМА индексом, между показателем окружности талии и Саp, между уровнем триглицеридов крови и Саp. Это говорит о влиянии данных показателей на развитие НАЖБП и необходимость их учета при подборе терапии.

При логистическом анализе было выявлено, что при увеличении уровня глюкозы крови на 1 единицу снижается возможность регресса стеатоза в 2,48 раза, а при наличии у пациента эндокринных заболеваний (ЭЗ) регресс стеатоза снизится в 3,98 раза. При повышении индекса коморбидности CIRS-G на 1 единицу, снижается

вероятность регресса стеатоза в 16 раз. Предикторы, оказывающие наибольшее влияние на регресс стеатоза и отношение шансов для изученных факторов отражено в таблице 2.

Терапия УДХК (Урсосан форте) проводилась всем пациентам в течение 12 месяцев. После оценки клинических и биохимических показателей на фоне лечения мы выявили, что статистически значимые различия были достигнуты в группах по следующим значениям: АСТ, АЛТ, общий билирубин, ГГТП, ОХС, ТГ, ЛПНП, ЛПВП (критерий Уилкоксона $p < 0,05$). Это свидетельствует о положительном влиянии УДХК на углеводный и жировой обмен, а также на показатели цитолиза и холестаза, что было представлено в предыдущих наших исследованиях [16]. Положительная динамика на фоне терапии УДХК была выявлена по показателям ТГ, ЛПНП, ГГТП, Саp. Данные по динамике исследуемых показателей на фоне терапии (разница медиан до и после лечения) отражены на рисунке 3.

Для составления математической прогностической модели регресса стеатоза использовали множественную логистическую регрессию, в которую в качестве предикторов включали статистически значимые переменные (глюкоза крови, ИМТ, окружность талии и индекс стеатоза FLI). Исходя из полученных данных, мы составили формулу расчета прогностической модели регресса стеатоза:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(33,501 - 3,1Гл + 0,439ИМТ - 0,376ОТ + 0,106FLI)}}$$

Примечание: P — вероятность наступления события, Гл — уровень глюкозы крови в ммоль/л, ИМТ — индекс массы тела (кг/м²), FLI — расчетный индекс стеатоза печени

Чувствительность модели составила 92,6 %, а специфичность 73,3 %, а процент правильно классифицированных 85,7 %.

Таблица 2.

	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Значимость	ОШ Exp (B)	95 % ДИ для ОШ		1/ОШ
					Нижняя граница	Верхняя граница	
ПП(HU)	0,07	0,029	0,017	1,072	1,013	1,136	0,932
НОМА	-0,456	0,184	0,013	0,634	0,218	0,442	1,577
Глюкоза крови (ммоль/л)	-0,909	0,317	0,004	0,403	0,217	0,750	2,480
ИМТ(кг/м ²)	-0,130	0,060	0,029	0,878	0,782	0,987	1,138
ОТ(см)	-0,069	0,025	0,006	0,934	0,889	0,980	1,070
FLI	-0,034	0,014	0,014	0,966	0,940	0,993	1,035
ЭЗ (да/нет)	-1,384	0,584	0,018	0,251	0,080	0,787	3,984
CIRS-G	-2,808	1,069	0,009	0,060	0,007	0,490	16,6

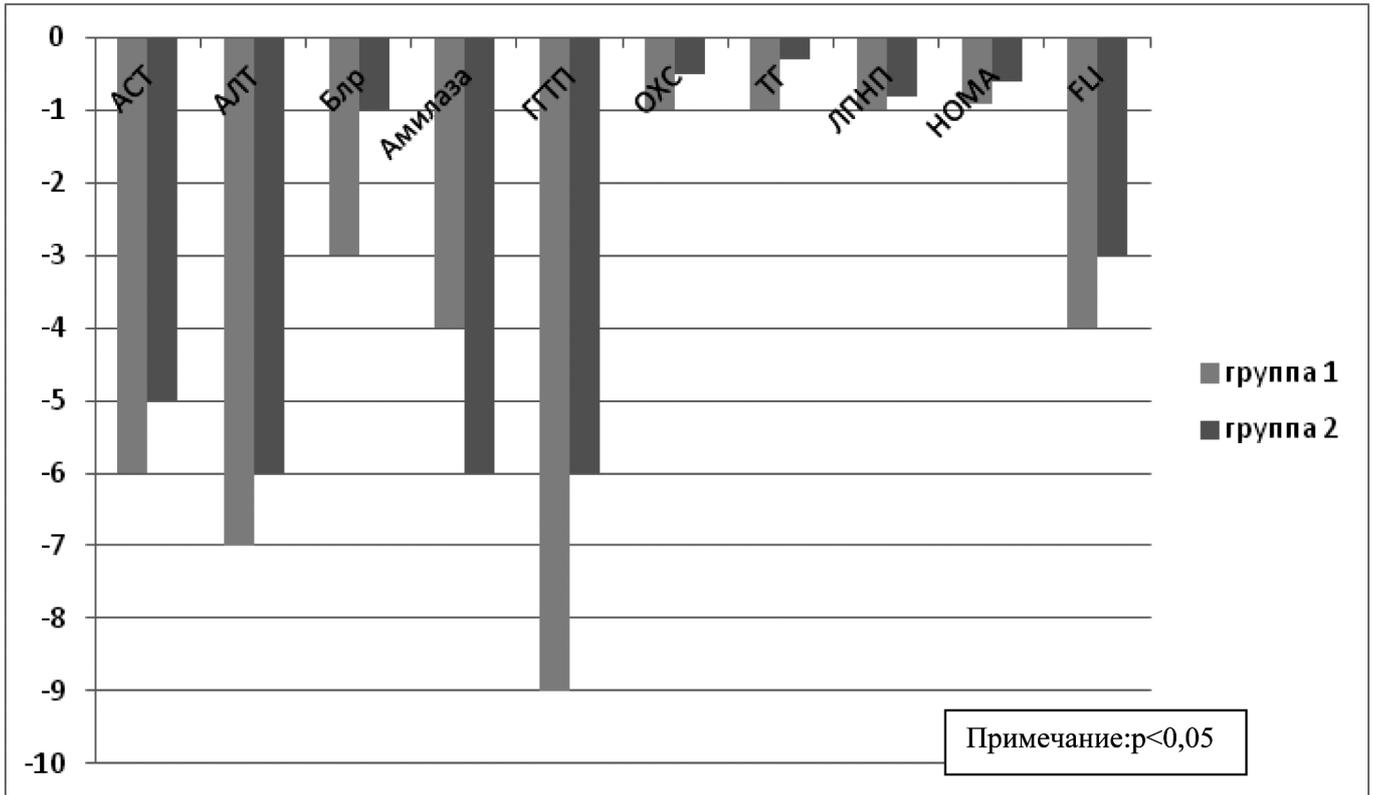


Рис. 3. Динамика показателей в группах на фоне терапии УДХК в течение 12 месяцев

Для оценки качества модели был проведен ROC-анализ. Площадь под кривой была равна 0,827 [0,701;0,953] при $p < 0,001$, что говорит об очень хорошей дискриминирующей способности модели. Если $p < 0,5$, то регресс стеатоза печени произойдет. На рисунке 4 отражена ROC кривая модели.

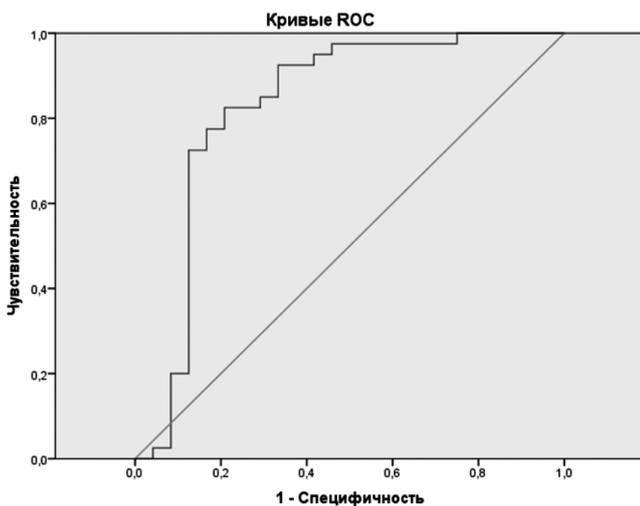


Рис 4. ROC-кривая прогностической модели регресса стеатоза

Обсуждение

Прогностические факторы НАЖБП оказывают существенное влияние на исход терапии. Ожирение, дислипиде-

мия, гипергликемия натощак, являясь компонентами метаболического синдрома, патогенетически взаимосвязаны с НАЖБП. В настоящее время НАЖБП рассматривают как предиктор, определяющий развитие СД 2 типа и рекомендуют переименовать НАЖБП в МАЖБП (метаболически ассоциированную жировую болезнь печени) [17]. У большинства пациентов с ожирением и НАЖБП выявляются и нарастают по мере прогрессирования НАЖБП такие метаболические нарушения, как: дислипидемия, гипертриглицеридемия, снижение ЛПВП, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность [18]. У пациентов с ожирением распространенность НАЖБП намного выше, чем в популяции и достигает по данным разных исследований 75–93 %, при этом распространенность фиброза печени составляет 20–37 %, а цирроза печени 9–10 %. СД 2 типа развивается у пациентов с НАЖБП у 50–75 % [19]. В нашем исследовании ожирение встречалось у пациентов в 57 %, инсулинорезистентность в 32 %, высокая коморбидность была у 75 % лиц.

Широко используемым препаратом для терапии НАЖБП является УДХК. Известно, что УДХК оказывает на гепатоциты цитопротективное, антиоксидантное и антифибротическое действие, что благоприятно влияет на исход стеатоза и терапию коморбидных заболеваний. В эксперименте показано, что УДХК участвует в регуляции аутофагии и апоптоза в печени [20]. В исследовании с применением УДХК в течение года в дозе

28–35 мг/кг показано снижение маркеров фиброза печени по данным фибротеста, нормализация АСТ, АЛТ, уровня глюкозы крови и инсулина [21]. В нашем исследовании при применении Урсосан форте 15 мг/кг в течение 12 месяцев удалось достичь положительной статистически значимой динамики по показателям АСТ, АЛТ, ГГТП, ОХС, ТГ, НОМА индекса, индекса стеатоза FLI, показателю Сар эластометрии печени. В исследованиях показано, что УДХК обладает гиполипидемическим эффектом, влияя на уровень ОХС и ЛПНП за счет снижения синтеза холестерина в печени и снижения всасывания его в кишечнике с пищей [22]. Метаанализ 2018 года показал положительное влияние УДХК на уровень гликемии, гликированного гемоглобина и инсулина [23]. В нашем исследовании на фоне терапии УДХК (Урсосан форте) произошло снижение глюкозы крови в 1 группе с $Me=5,2$ до $4,9$ ммоль/л ($p=0,004$), во 2 группе с $Me=6,2$ до $6,0$ ммоль/л ($p=0,02$), НОМА индекс снизился в 1 группе с $Me=2,7$ до $2,1$ ($p=0,015$), во 2 группе с $Me=4,1$ до $3,2$ ($p=0,003$), что говорит о положительном влиянии на углеводный обмен, показатель Сар эластометрии снизился в 1 группе от $Me=270$ до 218 dB/m ($p=0,002$), во 2 группе с $Me=348$ до 275 dB/m ($p=0,001$), что свидетельствует о уменьшении степени стеатоза на фоне терапии Урсосаном форте в течение 1 года.

Логистический анализ позволил выявить статистически значимые предикторы регресса стеатоза, ими оказались глюкоза крови, ИМТ, окружность талии и индекс стеатоза FLI. Повышение ИМТ, наличие висцерального

ожирения, высокий уровень гликемии натощак и изначально высокий индекс стеатоза FLI оказали негативное влияние в нашем исследовании на успех терапии УДХК. Воздействуя на эти метаболические факторы риска мы сможем улучшить прогноз у пациентов с НАЖБП и добиться регресса стеатоза. Таким образом, своим исследованием мы подтвердили, что краеугольным камнем в терапии НАЖБП стоит нормализация массы тела, окружности талии и уровня гликемии натощак с помощью рационального питания, увеличения физической активности, возможно, применения сахароснижающих препаратов и/или препаратов, влияющих на уровень инсулина и чувствительность инсулиновых рецепторов. Изменение образа жизни и снижение массы тела приводит к снижению инсулинорезистентности и уменьшению количества жира в печени, а степень снижения массы тела, связана со снижением гистологической активности в печени [24]. Прогностическая модель поможет практикующим терапевтам и гастроэнтерологам предсказать эффективность терапии НАЖБП с помощью УДХК в течение 1 года.

Выводы

Основными предикторами успешного лечения УДХК (Урсосан форте) в нашем исследовании были ИМТ, глюкоза крови, окружность талии и индекс FLI. От значения этих показателей зависел регресс стеатоза. При коррекции данных факторов терапия НАЖБП будет более эффективна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Самородская И.В. Ожирение: оценка и тактика ведения. Санкт-Петербург: СпецЛит. 2016:103
2. Chowdhury MZI, Anik AM, Farhana Zetal. Prevalence of metabolic syndrome in Bangladesh: a systematic review and meta-analysis of the studies. BMC Public Health 2018; 18: 308
3. Лазебник Л.Б. и соавт. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;185(1) с.4–52.
4. Буверов А.О. Клинико-патогенетические параллели НАЖБП и ЖКБ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019;29(1):17–23.
5. Sha-sha Shen, Jiao-jiao Gong, Xi-wei Wang et al. Promotional effect of nonalcoholic fatty liver disease on Gallstone disease: A systematic review and meta-analysis. Turk Journal Gastroenterology. 2017;28(1):31–39
6. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени: методические рекомендации для врачей. Под ред. Ивашкина В.Т. М.: МЕД пресс-информ; 2018
7. Комшилова К.А., Трошина Е.А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени: метаболические риски и их коррекция. Ожирение и метаболизм. 2015;2(12):35–39.
8. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology. 2012;55:2005–2023
9. Younossi, Z.M., Koenig, A.B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L. and Wymer, M. (2016) Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes. Hepatology, 64, 73–84.
10. Liu J, Ayada I, Zhang X, et al. Estimating Global Prevalence of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease in Overweight or Obese Adults. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2022;20(3)
11. Byrne CD, Targher G. NAFLD: A multisystem disease. J Hepatol. 2015; 62(15):S47–S64.
12. Fang YL, Chen H, Wang CL, Liang L. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease in children and adolescence: from “two hit theory” to “multiple hit model”. World Journal Gastroenterology. 2018; 24:2974–83
13. Xian YX, Weng JP, Xu F. MAFLD vs. NAFLD: shared features and potential changes in epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and pharmacotherapy. Chin Med J. 2021;134:8–19.

13. Motamed N, Sohrabi M, Ajdarkosh N, Hemmasi G, Madi M, Winter F, etc. (2016) The index of fatty liver tissue compared to waist circumference for predicting non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterologist World Journal*; 22(10): 3023–30.
14. Национальный консенсус для врачей по ведению взрослых пациентов с НАЖБП и ее основными коморбидными состояниями. Маевская М.В., Ивашкин В.Т., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н. *Терапевтический архив*. 2022;94(2) с.216–253.
15. Уфимцева И.В., Пирогова И.Ю. Клиническое исследование применения Урсосан форте у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и желчно-каменной болезнью (исследование КУРС). *Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение/ Т. VI, № 5, 2022, с.213–220.*
16. Eslam M, Sanyal AJ, George J. On behalf of an international consensus panel. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999–2014.
17. 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. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–402
18. Lazo M, Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease:a global perspective. *Semin Liver Dis*.2008;28(4):339–50.
19. Wu P, Zhao J, Guo Y, et al. Ursodeoxycholic acid alleviates nonalcoholic fatty liver disease by inhibiting apoptosis and improving autophagy via activating AMPK. *BiochemBiophys Res Commun*. 2020;27;529(3):834–8.
20. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. FRESGUN. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *Journal Hepatology*. 2011;54(5):1011-9.
21. Maton PN, Ellis HJ, Higgins MJ, Dowling RH. Hepatic HMG CoA reductase in human cholelithiasis: effects of chenodeoxycholic and ursodeoxycholic acids. *Eur. J. Clin. Invest*. 1980;10(4):325–32
22. Sánchez-García A, Sahebkar A, Simental-Mendía M, Simental Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacol Res*. 2018;135:144–9.
23. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367–78.

© Уфимцева Ирина Владимировна (ufimtsevaiv77@mail.ru); Яковлева София Васильевна (ysv9090831979@gmail.com)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»